

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 389**

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: **19.05.2014 PCT/EP2014/060203**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.11.2014 WO14187762**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2014 E 14724757 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 2999701**

54 Título: **2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidinas como agentes de obtención de imágenes**

30 Prioridad:

23.05.2013 EP 13168830

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

09.08.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GOBBI, LUCA;
KNUST, HENNER;
KOERNER, MATTHIAS y
MURI, DIETER**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

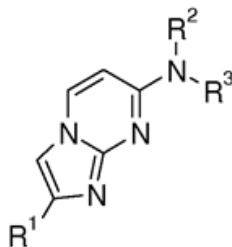
ES 2 629 389 T3

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

2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidinas como agentes de obtención de imágenes

5 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general



I,

en la que

10

R¹ es fenilo, sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes, seleccionados de ³H, halógeno, alquilo inferior, dimetilamino, NHC(O)-alquilo inferior, C(O)O-alquilo inferior, alcoxi inferior, OC(³H)₃, O¹¹CH₃, OCH₂CH₂¹⁸F, alcoxi inferior sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, S-alquilo inferior, o con un grupo heterocíclico; o es benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-ilo, indolin-2-ona, o es heteroarilo, seleccionado del grupo que consiste en tiofenilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, pirazinilo o benzotiazolilo;

15

R² es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con halógeno;

20

R³ es alquilo inferior, C(³H)₃, ¹¹CH₃, alquilo inferior sustituido con halógeno, -(CH₂)₂-O-alquilo inferior sustituido con halógeno o cicloalquilo; o

R² y R³ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo que contiene

-CH₂CH₂CHRCH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂-NR-CH₂CH₂-,

25

-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CHRCH₂-, -CH₂CHRCH₂- o  ;

R es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior sustituido con halógeno o alcoxi inferior;

30

o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, a una mezcla racémica o a su correspondiente enantiómero y/o isómeros ópticos de los mismos.

35

Se describen compuestos similares, por ejemplo, en el documento *WO2011/117264* como moduladores de la fosfodiesterasa 10A (PDE10A) para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central y en los documentos *WO2010/068453* y *WO2010/068452* como moduladores de la amido hidrolasa de ácidos grasos. Se describen 2-aril-3-(heteroaril)-imidazo(1,2-a)pirimidinas en el documento *WO0134605* para el tratamiento de afecciones aliviadas por la reducción de citocinas inflamatorias.

40

Se ha demostrado que los presentes compuestos se pueden usar para la unión y obtención de imágenes de agregados de tau y agregados de lámina beta relacionados, incluyendo, además, otros agregados de amiloide beta o agregados de sinucleína alfa, especialmente para su uso en la unión y obtención de imágenes de agregados de tau en enfermos de Alzheimer.

45

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado por deterioro cognitivo, amnesia irreversible, desorientación y deficiencias en el lenguaje (Arch. Neural. 1985, 42(11), 1097-1105). La autopsia de secciones de cerebros con EA revela abundantes placas seniles (PS), compuestas de péptidos amiloide beta (A β) y numerosos ovillos neurofibrilares (ONF) formados por filamentos de proteína tau hiperfosforilada.

50

Tau pertenece a la familia de proteínas asociadas a microtúbulos y se expresa principalmente en neuronas donde desempeña un importante papel en el ensamblaje de monómeros de tubulina en microtúbulos para constituir la red de microtúbulos neuronales como trayectorias para el transporte axónico (Brain Res. Rev. 2000, 33(1), 95-130). Tau se traduce a partir de un único gen localizado en el cromosoma 17 y la expresión se regula por el desarrollo mediante un mecanismo de empalme alternativo que genera seis isoformas diferentes en el cerebro humano adulto que se pueden distinguir por su número de dominios de unión. Los mecanismos subyacentes que dan lugar a la hiperfosforilación de tau, plegamiento erróneo y agregación no se comprenden bien, pero los depósitos de los agregados de tau siguen una

vía espaciotemporal estereotipada tanto a niveles intracelulares como a nivel de topografía cerebral.

5 El reciente descubrimiento de las mutaciones del gen tau que dan lugar a demencia frontotemporal (DFT) con parkinsonismo ligado al cromosoma 17 ha reforzado el papel predominante atribuido a tau en la patogenia de trastornos neurodegenerativos y ha destacado el hecho de que distintos conjuntos de isoformas de tau expresadas en diferentes poblaciones neuronales podrían dar lugar a diferentes patologías (Biochim. Biophys. Acta 2005, 1739 (2) 240-250). Las enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por la acumulación patológica de tau se denominan "tauopatías" (Ann. Rev. Neurosci. 2001, 24, 1121- 1159). Además de la EA y DFT, otras tauopatías incluyen parálisis supranuclear progresiva (PSP), demencia predominante en ovillos, demencia presenil de tipo Pick, degeneración lobular frontotemporal (DLFT), síndrome de Down y otras.

15 Se ha establecido una correlación directa entre la afectación progresiva de las áreas neocorticales y la creciente gravedad de la demencia, lo que sugiere que los agregados patológicos de tau, tales como los ONF, son un marcador fiable del proceso neurodegenerativo. El grado de afectación de los ONF en la EA se define por los estadios de Braak (Acta Neuropathol. 1991, 82, 239-259). Se definen los estadios I y II de Braak cuando la afectación de los ONF se delimita principalmente a la región transentorrinal del cerebro, se diagnostican los estadios III y IV cuando están afectadas las regiones límbicas, tal como el hipocampo, y los estadios V y VI cuando se encuentra extensa afectación neocortical.

20 En la actualidad, la detección de los agregados de tau es únicamente posible mediante análisis histológico de materiales de autopsia o biopsia. La obtención de imágenes *in vivo* de la patología de tau proporciona conocimientos novedosos sobre los depósitos de agregados de tau en el cerebro humano y permite examinar de manera no invasiva el grado de la patología de tau, cuantificar los cambios en los depósitos de tau con el tiempo, evaluar su correlación con la cognición y analizar la eficacia de un tratamiento anti-tau. Los ligandos potenciales para detectar los agregados de tau en el cerebro vivo deben atravesar la barrera hematoencefálica y poseen alta afinidad y especificidad por los agregados de tau. Con este fin, los radiomarcadores satisfactorios de técnicas de neuroimagen deben tener una lipofiliidad apropiada (logD 1-3) y un peso molecular bajo (<450), mostrar un aclaramiento rápido de la sangre y una unión no específica baja.

30 El objeto de la presente solicitud es encontrar una herramienta de obtención de imágenes que mejore el diagnóstico mediante la identificación de enfermos potenciales con un exceso de agregados de tau en el cerebro, que posiblemente pueden desarrollar la enfermedad de Alzheimer. También será útil para supervisar la evolución de la enfermedad. Cuando está disponible un fármaco anti-agregados de tau, la obtención de imágenes de ovillos de tau en el cerebro puede proporcionar una herramienta esencial para supervisar el tratamiento.

35 Un objeto adicional de la presente invención es un procedimiento de obtención de imágenes de depósitos de agregados de tau, que comprende

- introducir en un mamífero una cantidad detectable de una composición

40 - dejar un tiempo suficiente para que el compuesto de fórmula I se asocie con depósitos de agregados de tau, y

- detectar el compuesto asociado con uno o más depósitos de agregados de tau.

45 Un objeto adicional de la presente invención es una composición farmacéutica, que contiene compuestos de fórmula I y excipientes farmacéuticamente aceptables, que se puede usar para identificar enfermos potenciales.

Las siguientes definiciones de los términos generales usados en la presente descripción se aplican independientemente de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación.

50 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo inferior" denota un grupo hidrocarburo alifático, es decir, saturado, que incluye una cadena de carbonos lineal o ramificada con 1-7 átomos de carbono. Los ejemplos de "alquilo" son metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

55 El término "cicloalquilo" denota un anillo de hidrocarburo no aromático, que contiene desde 3 a 6 átomos de carbono.

El término "alcoxi" denota un grupo -O-R', en el que R' es alquilo inferior como se define anteriormente.

El término "halógeno" denota cloro, bromo, flúor o yodo.

60 El término "alquilo inferior sustituido con halógeno" denota un grupo alquilo como se define anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por un átomo de halógeno.

El término "alcoxi inferior sustituido con halógeno" denota un grupo alcoxi como se define anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por un átomo de halógeno.

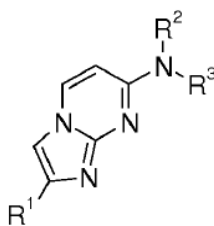
65 El término "heterocíclico" denota un anillo insaturado, que contiene 1-3 heteroátomos, seleccionados de N, O o S, por

ejemplo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo. ³H denota un átomo de tritio.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" o "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" abarca sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula I se pueden usar para la unión y obtención de imágenes de agregados de tau y agregados de lámina b relacionados, incluyendo, además, otros agregados de amiloide beta o agregados de sinucleína alfa.

Un objeto de la presente invención son compuestos de fórmula



I-1,

en la que

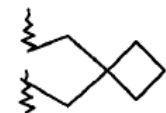
R¹ es fenilo, sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes, seleccionados de ³H, halógeno, alquilo inferior, dimetilamino, NHC(O)-alquilo inferior, C(O)O-alquilo inferior, alcoxi inferior, OC(³H)₃, O¹¹CH₃, OCH₂CH₂¹⁸F, alcoxi inferior sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, S-alquilo inferior, o con un grupo heterocíclico;

R² es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con halógeno;

R³ es alquilo inferior, C(³H)₃, ¹¹CH₃, alquilo inferior sustituido con halógeno, -(CH₂)₂-O-alquilo inferior sustituido con halógeno o cicloalquilo; o

R² y R³ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo que contiene

-CH₂CH₂CHRCH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂-NR-CH₂CH₂-,



-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CHRCH₂-, -CH₂CHRCH₂- o

R es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior sustituido con halógeno o alcoxi inferior;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su correspondiente enantiómero y/o isómeros ópticos de los mismos, por ejemplo, en los siguientes compuestos

N-metil-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina

7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

2-(4-clorofenil)-7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina

7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

2-(4-fluorofenil)-7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina

4-[4-[7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenil]morfolino

7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

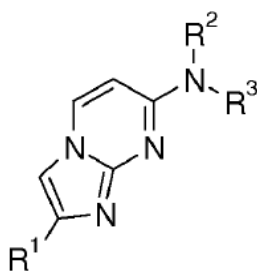
2-(2-fluorofenil)-7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina
 3-[7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenol
 5 7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(4-pirrolidin-1-ilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
 7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidina
 10 2-[3-(fluorometoxi)fenil]-7-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina
 2-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]-7-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina
 N,N-dimetil-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
 15 7-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
 7-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
 20 N-(2-fluoroetil)-N-metil-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
 N-(2-fluoroetil)-2-(3-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
 N-(2-fluoroetil)-2-(4-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
 25 7-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina
 4-[2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]morfolino
 30 4-[2-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]morfolino
 4-[2-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]morfolino
 4-(7-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol
 35 2-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]-7-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina
 2-[4-(fluorometoxi)fenil]-7-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina
 40 7-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina
 7-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina
 45 7-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
 7-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
 2-(3-metoxifenil)-N,N-dimetilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
 50 2-(4-metoxifenil)-N,N-dimetilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
 N,N-dimetil-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
 N,N-dimetil-2-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
 55 4-[2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]morfolino
 4-[2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]morfolino
 60 2-(4-metoxifenil)-7-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina
 2-(4-metilfenil)-7-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina
 N,N-dimetil-2-(4-morfolin-4-ilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
 65 2-[4-(dimetilamino)fenil]-N,N-dimetilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

	2-(3-metoxifenil)-7-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina
5	2-(3-metilfenil)-7-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina
	2-(4-metoxifenil)-7-piperidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina
	2-(3-metoxifenil)-7-piperidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina
10	2-(4-metilfenil)-7-piperidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina
	2-(3-metilfenil)-7-piperidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina
15	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-piperidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina
	7-[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina
	7-[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
20	7-[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
	7-[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]-2-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
	7-[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
25	4-[4-[7-[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenil]morfolino
	N-metil-2-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
30	N-[2-(2-fluoroetoksi)etil]-2-(4-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
	7-(2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
35	N-etil-2-(4-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
	N,N-dietil-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
	N-[2-(2-fluoroetoksi)etil]-N-metil-2-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
40	7-(azetid-1-il)-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
	7-(3-fluoroazetid-1-il)-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
45	7-(3-fluoroazetid-1-il)-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina
	7-(3-fluoroazetid-1-il)-2-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
	N,N-dimetil-4-(7-morfolin-4-ilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)anilina
50	N-ciclopropil-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
	N-isopropil-2-(4-metoxifenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
55	2-(4-metoxifenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
	4-[7-(azetid-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenol
	7-(3-metoxiazetid-1-il)-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
60	N-metil-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
	2-(4-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
	N-(2-fluoroetil)-N-metil-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
65	N-(2-fluoroetil)-N-metil-2-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

- 2-(4-metoxifenil)-7-(3-metilazetid-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina
- 5 2-[4-(dimetilamino)fenil]-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
- 4-[7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-N,N-dimetilanilina
- 2-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(2-fluoroetil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
- 10 N-ciclopropil-2-(4-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
- 7-(azetid-1-il)-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
- 7-(azetid-1-il)-2-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
- 15 2-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(2-fluoroetil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
- 7-(azetid-1-il)-2-[4-(fluorometoxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidina
- 20 2-metoxi-4-[7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenol
- 2-(3-bromofenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
- 7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(4-metoxi-2,6-ditritiofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
- 25 7-(azetid-1-il)-2-[4-(tritritiometoxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidina
- 2-(3-metilfenil)-N-(tritritiometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
- 30 N-[¹¹C]metil-2-(m-tolil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
- N-ciclopropil-2-(4-[¹¹C]metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
- 2-[4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
- 35 [4-[7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenil]metanol
- 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
- 40 N-(4-(7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenil)acetamida
- 7-(azetid-1-il)-2-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
- 7-(azetid-1-il)-2-(4-(3-fluoropropoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
- 45 7-(azetid-1-il)-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
- [3-[7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenil]metanol
- 50 7-(azetid-1-il)-2-(3-(2-fluoroetoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
- N-ciclopropil-N-(2-fluoroetil)-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
- 2-(3-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
- 55 7-(azetid-1-il)-2-(3-(fluorometoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
- 7-(azetid-1-il)-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
- 60 7-(azetid-1-il)-2-(3-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
- 7-(azetid-1-il)-2-(3,5-dimetoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
- 4-(7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol
- 65 2-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

- 2-(4-(3-fluoropropoxi)fenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
 3-(7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol
 5 7-(azetidín-1-il)-2-(3-(metiltio)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
 7-(azetidín-1-il)-2-(3-metoxi-4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
 10 7-(azetidín-1-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
 2-(3-(2-fluoroetoxi)fenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
 2-(3-(3-fluoropropoxi)fenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
 15 2-(3-(fluorometoxi)fenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
 2-(4-(fluorometoxi)fenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
 20 3-(7-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol
 N-ciclopropil-2-(3-(2-fluoroetoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
 aducto de [4-[7-(dimetilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenil]metanol-ácido acético 4-[7-(metilamino)imidazo[1,2-
 25 a]pirimidin-2-il]benzoato de metilo
 N-ciclopropil-2-(3-(fluorometoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
 N-ciclopropil-2-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
 30 N-ciclopropil-2-(4-(3-fluoropropoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
 N-ciclopropil-2-(4-(fluorometoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
 35 N-metil-2-(4-(metiltio)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
 2-(3-metoxi-4-metilfenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina o
 40 2-(3,5-dimetoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina.

Un objeto de la presente invención son adicionalmente los compuestos de fórmula



45 I-2,

en la que

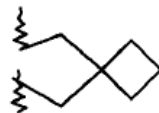
50 R¹ es benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilo o indolin-2-ona.

R² es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con halógeno;

R³ es alquilo inferior, C⁽³H)₃, ¹¹CH₃, alquilo inferior sustituido con halógeno, -(CH₂)₂-O-alquilo inferior sustituido con
 55 halógeno o cicloalquilo; o

R² y R³ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo que contiene

-CH₂CH₂CHRCH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂-NR-CH₂CH₂-,



5 -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CHRCH₂-, -CH₂CHRCH₂- o ;

R es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior sustituido con halógeno o alcoxi inferior;

10 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su correspondiente enantiómero y/o isómeros ópticos de los mismos, por ejemplo, en los siguientes compuestos

2-(1,3-benzodioxol-5-il)-7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina

15 2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina

2-(1,3-benzodioxol-5-il)-N,N-dimetilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-N,N-dimetilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

20 2-(1,3-benzodioxol-5-il)-7-[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]imidazo[1,2-a]pirimidina

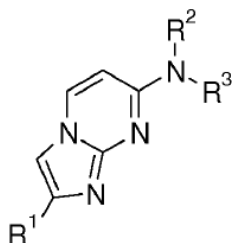
2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-7-[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]imidazo[1,2-a]pirimidina

25 2-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

2-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-(2-fluoroetil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina o

5-(7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)indolin-2-ona.

30 Un objeto de la presente invención son adicionalmente los compuestos de fórmula



I-3

en la que

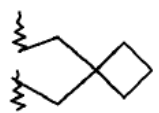
35 R¹ es heteroarilo, seleccionado del grupo que consiste en tiofenilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, pirazinilo o benzotiazolilo;

40 R² es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con halógeno;

R³ es alquilo inferior, C⁽³⁾H₃, ¹¹CH₃, alquilo inferior sustituido con halógeno, -(CH₂)₂-O-alquilo inferior sustituido con halógeno o cicloalquilo; o

45 R² y R³ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo que contiene

-CH₂CH₂CHRCH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂-NR-CH₂CH₂-,



-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CHRCH₂-, -CH₂CHRCH₂- o ;

R es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior sustituido con halógeno o alcoxi inferior;

5 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su correspondiente enantiómero y/o isómeros ópticos de los mismos, por ejemplo, en los siguientes compuestos

7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-tiofen-3-ilimidazo[1,2-a]pirimidina

10 2-(1-benzofuran-2-il)-7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina

2-(1-benzotiofen-2-il)-7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina

2-[7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-1,3-benzotiazol

15 N,N-dimetil-2-tiofen-3-ilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina o

7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidina.

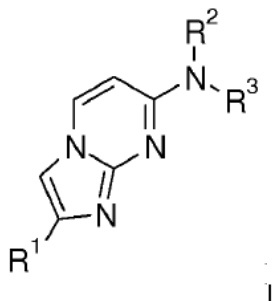
20 Los compuestos de fórmula I se pueden usar en la unión y obtención de imágenes de agregados de tau, agregados de amiloide beta, agregados de sinucleína alfa o agregados de huntingtina.

El uso preferente de los compuestos de fórmula I es el uso en la unión y obtención de imágenes de agregados de tau en enfermos de Alzheimer.

25 Además, los compuestos de fórmula I se pueden usar en un estudio de unión a tau.

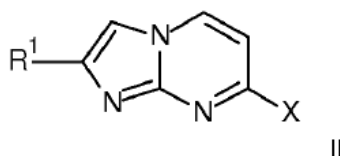
La invención también se usa para la obtención de imágenes de diagnóstico de depósitos de agregados de tau en el cerebro de un mamífero.

30 Los presentes compuestos de fórmula I

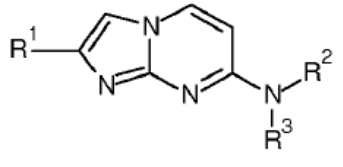


35 y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar mediante procedimientos descritos a continuación, comprendiendo el procedimiento

a) acoplar un compuesto de fórmula II (X= Cl, Br)

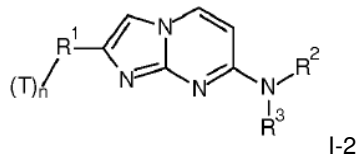


40 con aminas adecuadas HNR²R³ para proporcionar los compuestos de fórmula I



en la que los sustituyentes R^1 , R^2 y R^3 están definidos como anteriormente, y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables o en un compuesto de fórmula I-2

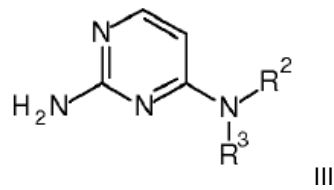
5



en la que T es tritio y n es 1 o 2,

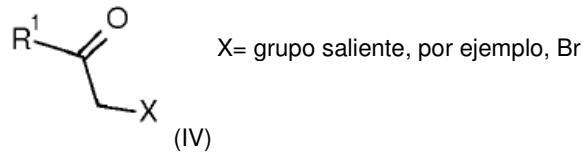
10 o

b) acoplar los compuestos de fórmula III

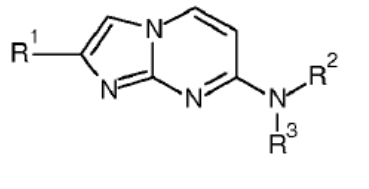


15

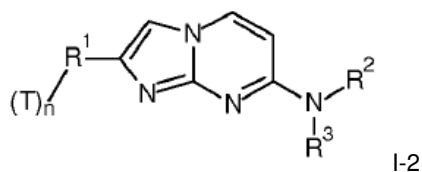
con cetonas activadas en α de fórmula IV



20 para proporcionar los compuestos de fórmula I



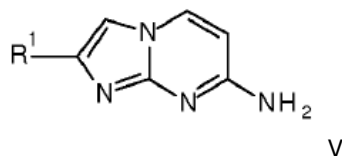
25 en la que los sustituyentes R^1 , R^2 y R^3 están definidos como anteriormente y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables o en compuestos de fórmula I-2



30 en la que T es tritio y n es 1 o 2,

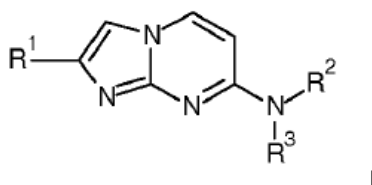
o

c) hacer reaccionar los compuestos de fórmula V



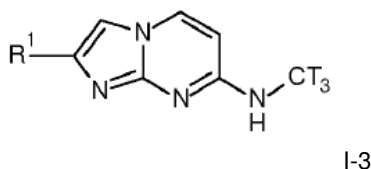
5

con reactivos de alquilación adecuados para proporcionar los compuestos de fórmula I



10

o compuestos de fórmula I-3



15

en la que los sustituyentes R¹, R² y R³ están definidos como anteriormente y en la que T es tritio, y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables o en compuestos de fórmula I-2.

20

Los siguientes esquemas 1-4 describen los procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula I con más detalle. Los materiales de partida son compuestos conocidos o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica.

25

Se puede llevar a cabo la preparación de compuestos de fórmula I de la presente invención en vías de síntesis secuenciales o convergentes. Las habilidades requeridas para llevar a cabo las reacciones y purificaciones de los productos resultantes se conocen por los expertos en la técnica. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procedimientos tienen el significado dado anteriormente en el presente documento a menos que se indique lo contrario.

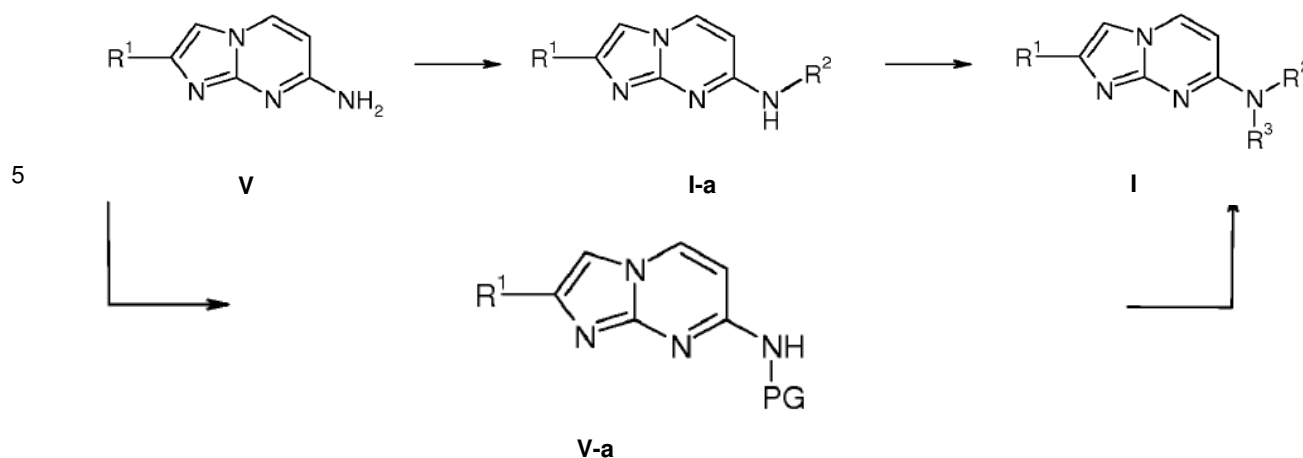
30

Con más detalle, se pueden fabricar los compuestos de fórmula I mediante los procedimientos dados a continuación, mediante los procedimientos dados en los ejemplos o mediante procedimientos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas de reacción individuales se conocen por un experto en la técnica. La secuencia de reacción no se limita a la que se presenta en los esquemas 1 a 4, sin embargo, dependiendo de los materiales de partida y su reactividad respectiva, se puede alterar libremente la secuencia de las etapas de reacción. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o bien se pueden preparar mediante procedimientos análogos a los procedimientos dados a continuación, mediante los procedimientos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los

35

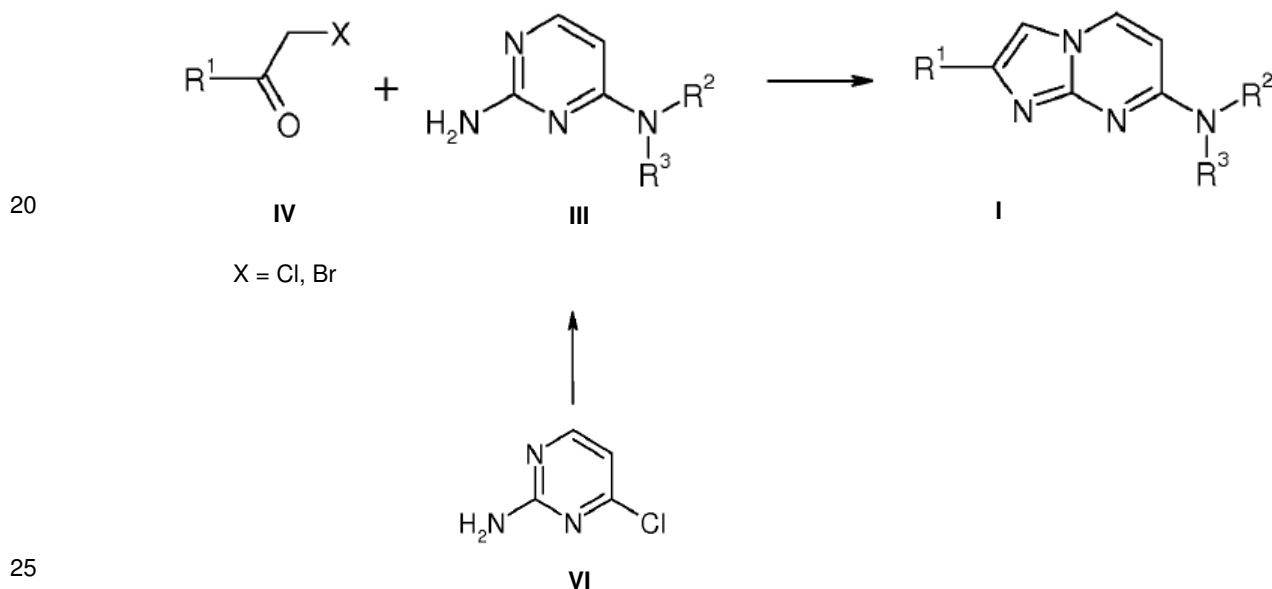
ejemplos, o mediante procedimientos conocidos en la técnica.

Esquema 1



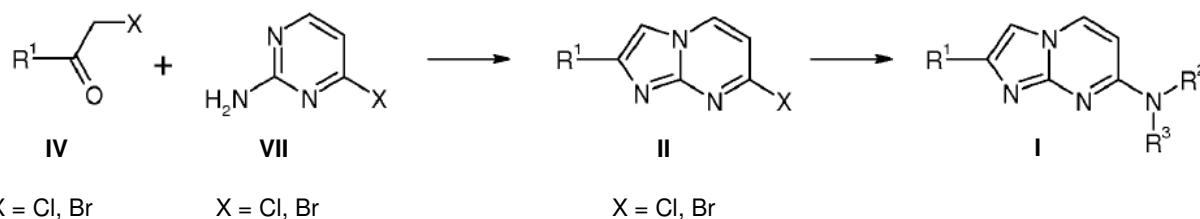
De acuerdo con el esquema 1, los compuestos de fórmula I en los que los sustituyentes R^1 , R^2 y R^3 son como se define anteriormente se pueden preparar por medio de reacciones de alquilación consecutivas de aminas V con reactivos de alquilación adecuados, por ejemplo, yoduro de metilo o un haluro de alquilo en presencia de una base, por ejemplo, hidruro de sodio en un disolvente adecuado, por ejemplo, DMF a temperatura ambiente o elevada. De manera alternativa, la amina V se convierte en primer lugar en una amina protegida V-a por medio de reacción con un reactivo adecuado, por ejemplo, dicarbonato de di-terc-butilo, en un disolvente adecuado, seguido de una reacción de alquilación con un reactivo de alquilación adecuado, por ejemplo, yoduro de metilo o un halogenuro de alquilo en presencia de una base, por ejemplo, hidruro de sodio en un disolvente adecuado, por ejemplo, DMF a temperatura ambiente o elevada. La desprotección da lugar, a continuación, a compuestos de fórmula I.

Esquema 2



De acuerdo con el esquema 2, una cetona activada IV en la que R^1 es como se define anteriormente y X es un grupo saliente, por ejemplo, Cl o Br, se hace reaccionar con aminopirimidinas III en la que los sustituyentes R^2 y R^3 son como se define anteriormente en un disolvente adecuado, por ejemplo, acetona o etanol, a temperatura elevada para proporcionar los compuestos de fórmula I. Las aminopirimidinas III se pueden sintetizar partiendo de 2-amino-4-cloropirimidina VI mediante calentamiento con aminas HNR^2R^3 y una base adecuada, por ejemplo, carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, por ejemplo, sulfolano o NMP, a temperatura elevada o mediante calentamiento con aminas HNR^2R^3 en agua a temperatura elevada.

35

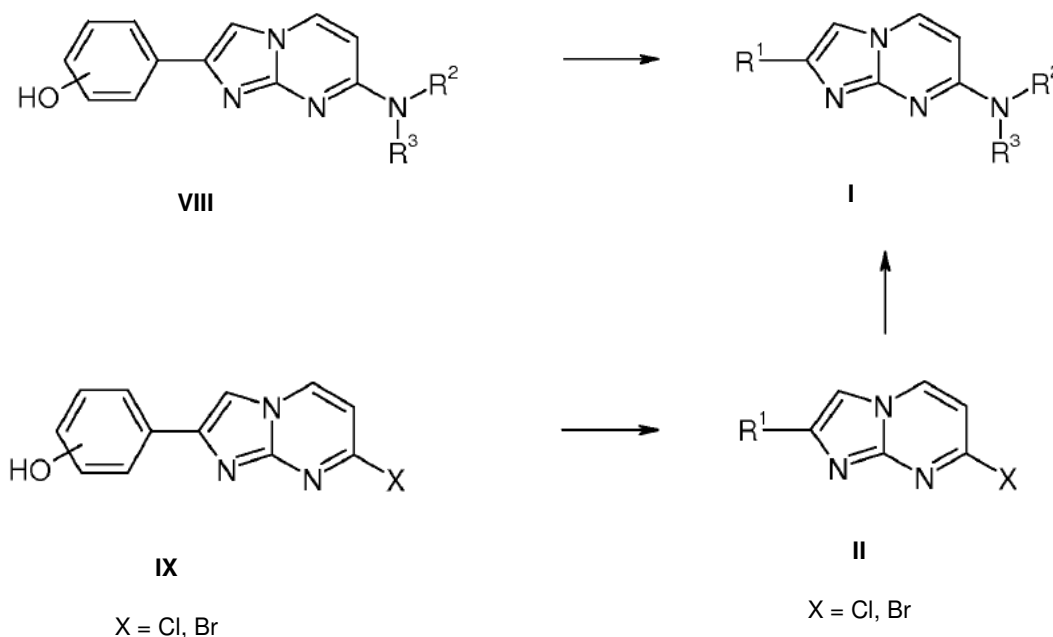
Esquema 3

5

10

De acuerdo con el esquema 3, los compuestos de fórmula I en la que los sustituyentes R^1 , R^2 y R^3 son como se define anteriormente también se pueden preparar mediante acoplamiento de una cetona activada IV en la que R^1 es como se define anteriormente y X es un grupo saliente, por ejemplo, Cl o Br, con aminopirimidinas VII en la que X es un grupo saliente, por ejemplo, Cl o Br, en un disolvente adecuado, por ejemplo, acetona o etanol, a temperatura elevada para proporcionar los compuestos de fórmula II. El acoplamiento mediado por metales de transición de II con una amina HNR^2R^3 en presencia de una fuente de metal adecuada, por ejemplo, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, un ligando o aditivo adecuado, por ejemplo, xantphos, en un disolvente adecuado, por ejemplo, dioxano, y en presencia de una base adecuada, por ejemplo, carbonato de cesio a temperatura elevada, proporciona los compuestos de fórmula I.

15

Esquema 4

20

25

De acuerdo con el esquema 4, los compuestos de fórmula I en la que los sustituyentes R^1 , R^2 y R^3 son como se define anteriormente también se pueden preparar mediante alquilación de fenoles VIII usando un reactivo de alquilación adecuado, por ejemplo, haluros de alquilo, como bromuro de 1-fluoroetilo, o tosilatos de alquilo, como tosilato de fluorometilo, en presencia de una base adecuada, por ejemplo, carbonato de cesio o hidruro de sodio, en un disolvente adecuado, por ejemplo, DMF, a temperatura ambiente o elevada. En analogía, los fenoles IX se pueden alquilar para proporcionar los compuestos de fórmula II que, a continuación, se transforman adicionalmente en compuestos de fórmula I.

30

Los compuestos, en los que la sustitución en R^1 es ^3H , $\text{OC}(^3\text{H})_3$, O^{11}CH_3 o $\text{OCH}_2\text{CH}_2^{18}\text{F}$ o R^3 es $\text{C}(^3\text{H})_3$ o $^{11}\text{CH}_3$, se pueden preparar de una manera convencional partiendo de compuestos de fórmula I o compuestos de fórmula V como se describe en los ejemplos específicos 100 a 106.

Aislamiento y purificación de los compuestos

35

Se pueden efectuar el aislamiento y purificación de los compuestos e intermedios descritos en el presente documento, si se desea, mediante cualquier procedimiento de separación o purificación adecuado, tal como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía en columna, cromatografía en capa fina, cromatografía en capa gruesa,

5 cromatografía de líquidos de baja o alta presión preparativa o una combinación de estos procedimientos. Se pueden tener ilustraciones específicas de procedimientos de separación y aislamiento adecuados por referencia a las preparaciones y ejemplos a continuación en el presente documento. Sin embargo, por supuesto, también se podrían usar otros procedimientos de separación o aislamiento equivalentes. Se pueden separar mezclas racémicas de compuestos quirales de fórmula I usando HPLC quiral.

Sales de compuestos de fórmula I

10 Los compuestos de fórmula I son básicos y se pueden convertir en una sal de adición de ácido correspondiente. La conversión se consigue mediante tratamiento con al menos una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares.

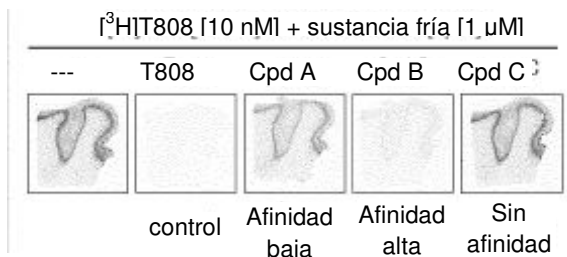
15 Típicamente, se disuelve la base libre en un disolvente orgánico inerte, tal como éter dietílico, acetato de etilo, cloroformo, etanol o metanol y similares, y se añade el ácido en un disolvente similar. La temperatura se mantiene entre 0 °C y 50 °C. La sal resultante precipita espontáneamente o se puede retirar de la solución con un disolvente menos polar.

20 Se pueden convertir las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de fórmula I en las correspondientes bases libres mediante tratamiento con al menos un equivalente estequiométrico de una base adecuada, tal como hidróxido de sodio o potasio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, amoníaco y similares.

25 Los compuestos se han investigado de acuerdo con la prueba dada a continuación.

Ensayo de desplazamiento *in vitro* de radioligando de TAU

30 Este ensayo de unión *in vitro* evalúa la afinidad de los compuestos por los agregados de tau naturales. Los compuestos se cocubaban con el bien establecido radioligando específico de tau [³H]T808 y se determina la potencia de desplazamiento del compuesto de unión a [³H]T808 mediante autorradiografía *in vitro* usando secciones de cerebros humanos con enfermedad de Alzheimer (EA) (véase la ilustración a continuación).



35 Materiales

Los cerebros humanos con EA se adquieren de Banner Sun Health Research Institute (Sun City, AZ, EE. UU.). El diagnóstico patológico de la EA se realiza de acuerdo con los criterios estándar del NIA-Reagan Institute basados en datos neuropatológicos. El radioligando [³H]T808 se sintetizó en el laboratorio ([³H]-2-[4-(2-fluoro-etil)-piperidin-1-il]-benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina, pureza radioquímica de un 99,0 %). Como referencia se usa T808 frío (2-[4-(2-fluoro-etil)-piperidin-1-il]-benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina). Para la autorradiografía, las placas de obtención de imágenes de FujiFilm (BAS-IP TR 2025) se exponen a las secciones y se leen con un lector de PI de FujiFilm (BAS-5000).

45 Procedimiento

Se generan secciones de cerebros humanos con EA de diez μm de espesor con un criostato (Leica CM3050) a una temperatura de cámara de -17 °C y una temperatura de objeto de -15 °C. Las secciones se transfieren a portaobjetos de microscopio Histobond+ (Marienfeld Laboratory Glasware). Después de secar durante 3 horas a temperatura ambiente, las secciones se almacenan a -20 °C. Las secciones se incuban con el radioligando (10 nM) y el respectivo compuesto frío (a diversas concentraciones) en tampón Tris 50 mM, pH 7,4 a temperatura ambiente durante 30 min. Después de lavar 3x 10 min a 4 °C en tampón Tris 50 mM, pH 7,4 y 3 inmersiones rápidas en H₂O dest. a 4 °C, las secciones se secan a 4 °C durante 3 h. Las secciones se colocan en un cartucho FujiFilm (BAS 2025), se exponen con una placa de imagen durante cinco días y después se someten a barrido con una resolución de 25 μm por píxel.

55 Análisis de los datos

La intensidad de la señal (Dens - PSL/mm²) en la región de interés (RDI) del autorradiograma se cuantifica con el análisis del programa informático MCID (versión 7.0, Imaging Research Inc.). La unión específica (UE) de la unión a

[³H]T808 en ausencia o en presencia de un compuesto se calcula restando la señal de unión no específica en la sustancia blanca, dando, de esta manera, la UE [³H]T808 únicamente y la UE_{compuesto}. El % de desplazamiento por los diversos compuestos se calcula como sigue: % de desplazamiento = 100-(UE_{compuesto}/UE_{[³H]T808 únicamente})³*100.}

5 **Datos de validación**

En cada experimento se usa T808 frío como control interno positivo. Se espera que la coincubación de cantidades equimolares de T808 caliente y frío reduzca la unión específica en aproximadamente un 50 %.

10 **Referencias**

A.K. Szardenings *et al.* 'Imaging agents for detecting neurological disorders'. Solicitud de patente de EE. UU. US20110182812

15 W. Zhang *et al.*, 'A highly selective and specific PET tracer for imaging of tau pathologies'. *Journal of Alzheimer's Disease* 31 (2012) 601-612.

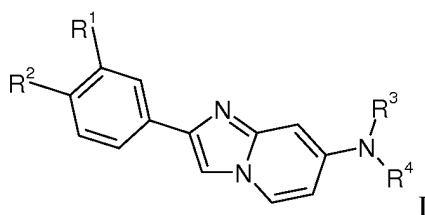
Preparaciones farmacéuticas

20 Los compuestos de fórmula I, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar en forma de preparaciones farmacéuticas, normalmente por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones inyectables.

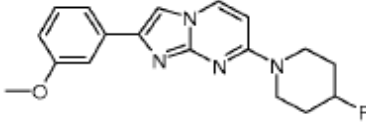
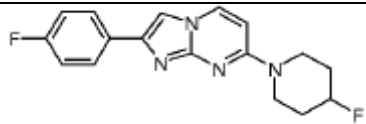
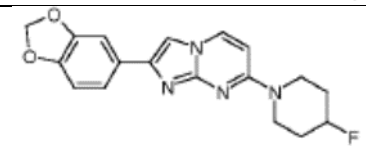
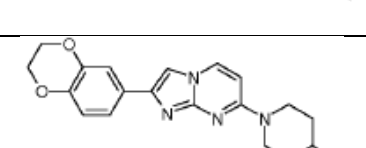
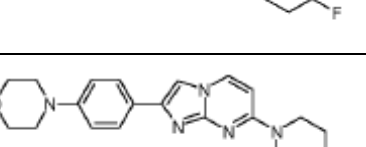
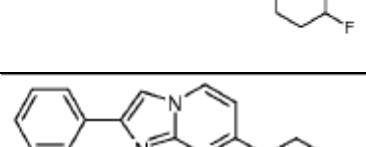
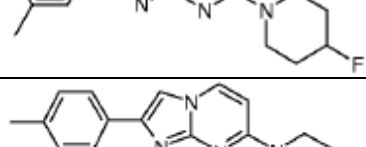
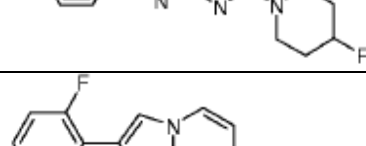
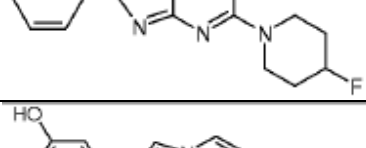
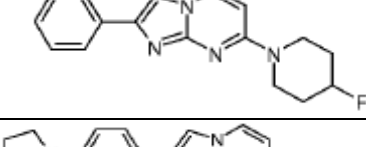
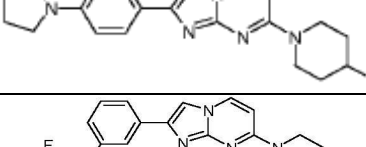
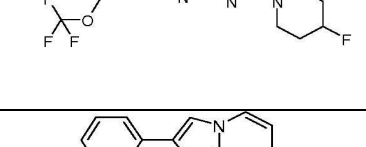
Los excipientes adecuados para soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

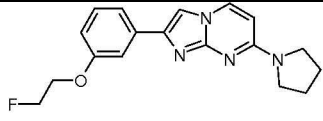
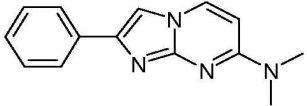
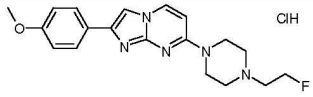
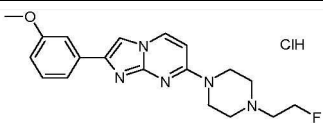
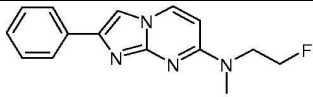
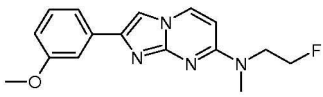
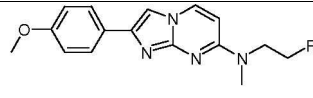
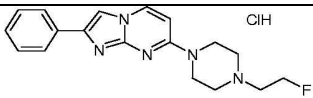
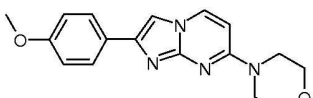
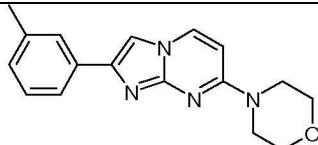
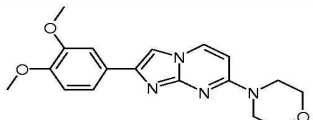
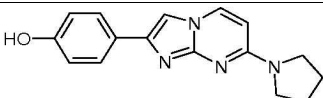
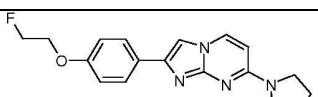
25

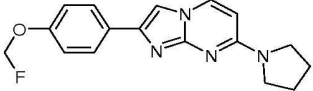
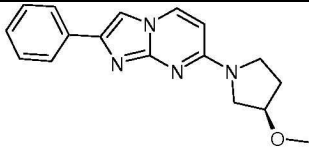
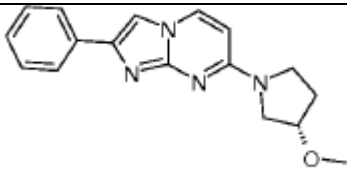
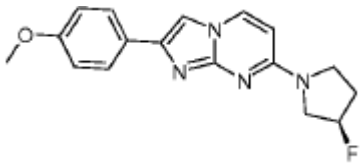
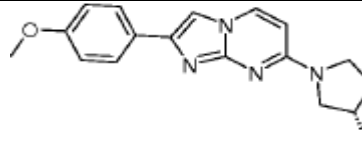
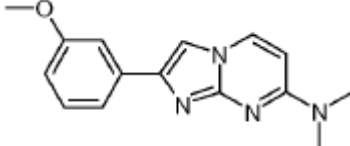
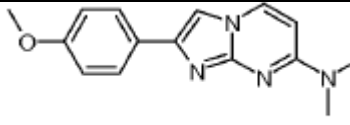
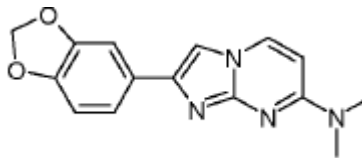
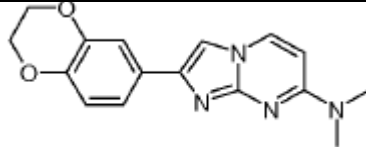
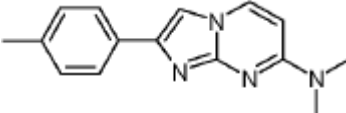
Tabla

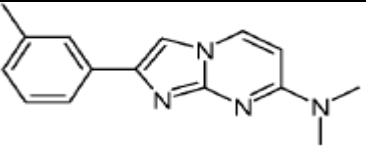
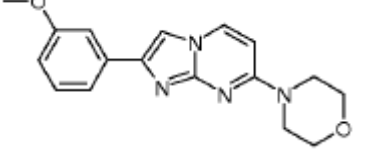
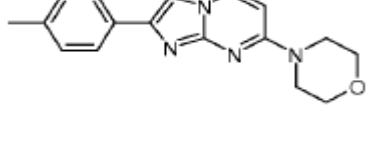
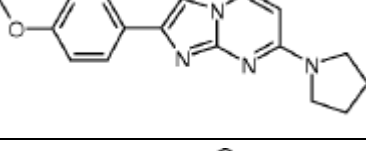
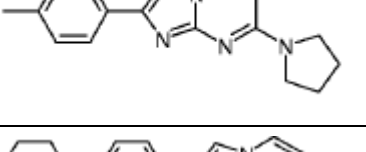
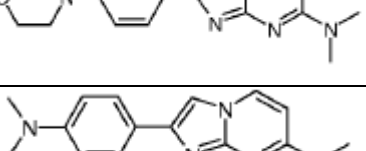
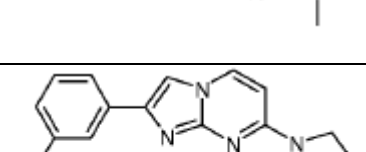
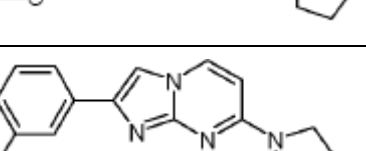
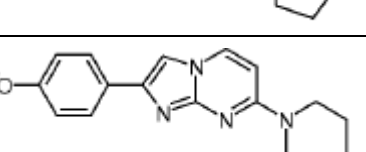
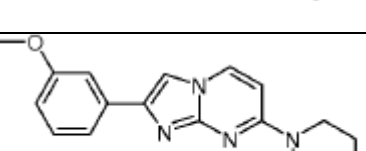
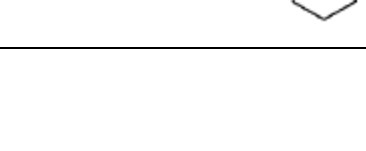


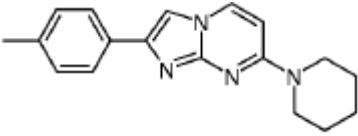
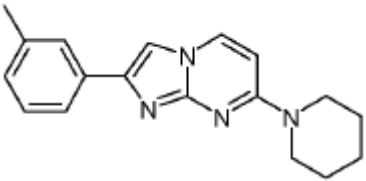
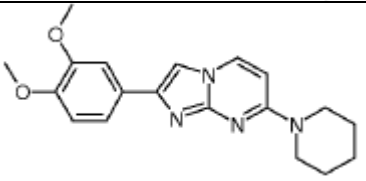
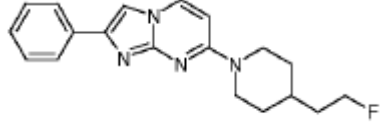
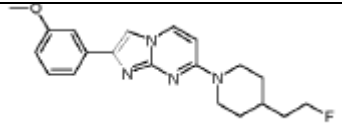
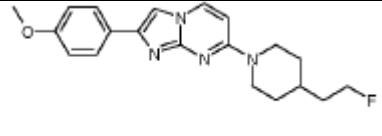
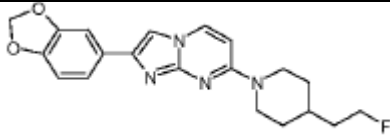
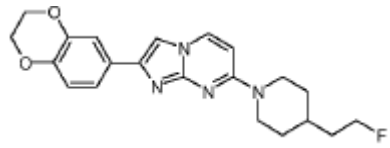
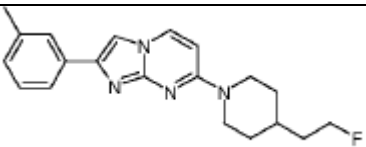
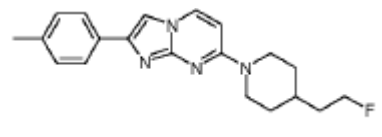
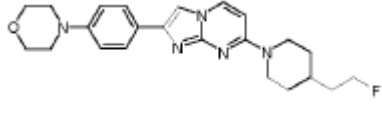
Estructura	Denominación	% de desplazamiento de [³ H]T808 (10 nM) a		Ej.
		1 μM	10 nM	
	N-metil-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		37	1
	7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina	72	19	2
	7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina	87	31	3
	2-(4-clorofenil)-7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	58		4

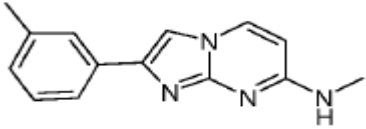
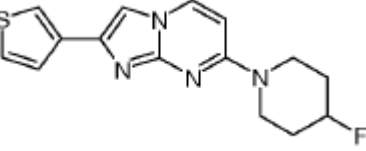
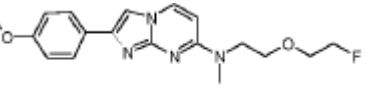
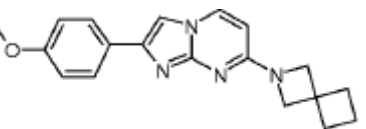
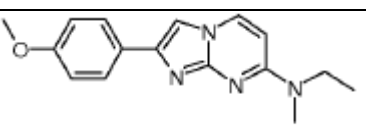
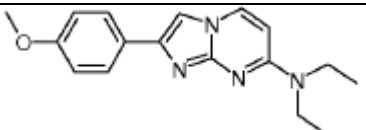
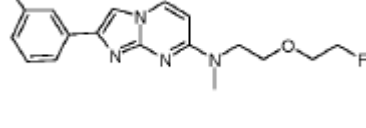
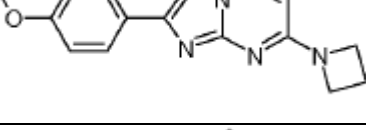
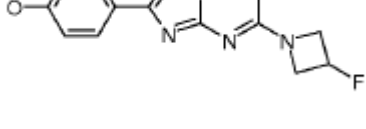
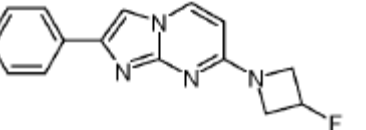
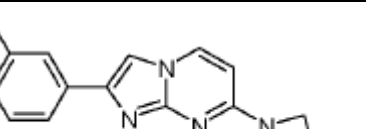
	7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina	74	3 3	5
	2-(4-fluorofenil)-7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	65		6
	2-(1,3-benzodioxol-5-il)-7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	75	2 1	7
	2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	72		8
	4-[4-[7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenil]morfolino	75		9
	7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina	79		10
	7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina	81	4	11
	2-(2-fluorofenil)-7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina	50		12
	3-[7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenol	67		13
	7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(4-pirrolidin-1-ilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina	75	1 8	14
	7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidina		1 4	15
	2-[3-(fluorometoxi)fenil]-7-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina	88	2 7	16

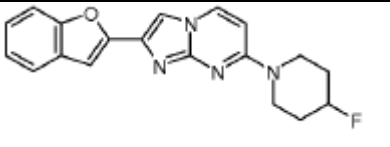
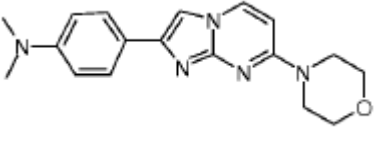
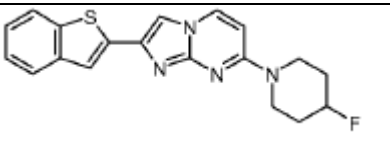
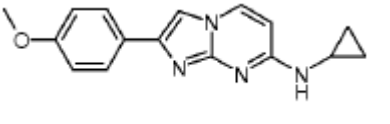
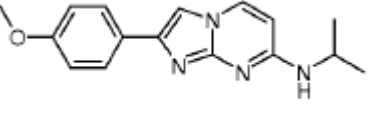
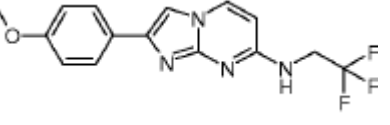
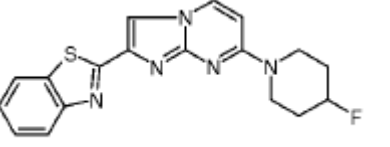
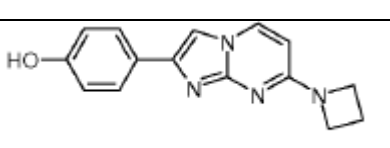
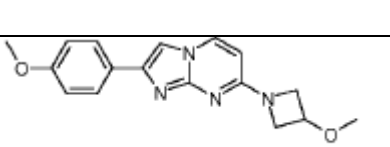
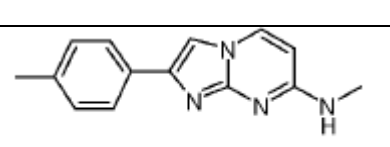
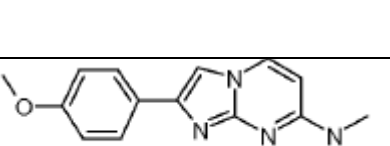
	2-[3-(2-fluoroethoxy)fenil]-7-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina	76		17
	N,N-dimetil-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina	92	3 5	18
	7-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina	74		19
	7-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina	51		20
	N-(2-fluoroetil)-N-metil-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina	84		21
	N-(2-fluoroetil)-2-(3-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina	82		22
	N-(2-fluoroetil)-2-(4-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina	92	3 3	23
	7-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina	64		24
	4-[2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]morfolino		1 6	25
	4-[2-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]morfolino		1 3	26
	4-[2-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2a]pirimidin-7-il]morfolino		1 7	27
	4-(7-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol		2 2	28
	2-[4-(2-fluoroetoksi)fenil]-7-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina		1 5	29

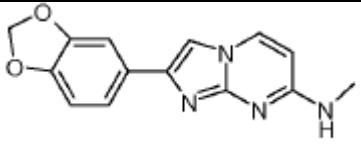
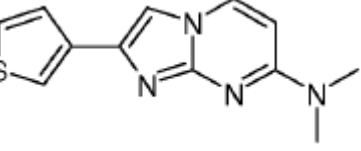
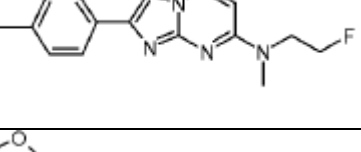
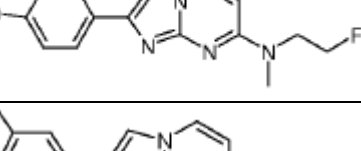
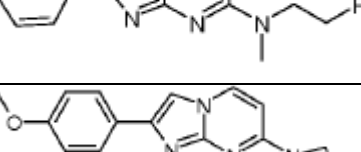
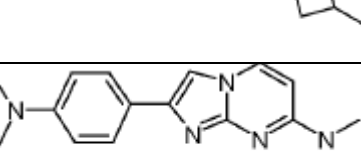
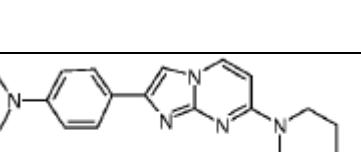
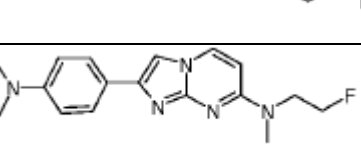
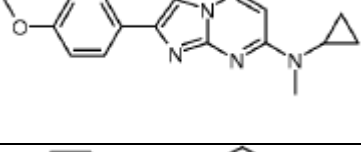
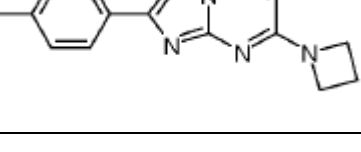

	2-[4-(fluorometoxi)fenil]-7-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina		9	30
	7-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina		7	31
	7-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina		13	32
	7-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina		25	33
	7-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina		15	34
	2-(3-metoxifenil)-N,N-dimetilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		34	35
	2-(4-metoxifenil)-N,N-dimetilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		47	36
	2-(1,3-benzodioxol-5-il)-N,N-dimetilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		46	37
	2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-N,N-dimetilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		37	38
	N,N-dimetil-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		49	39

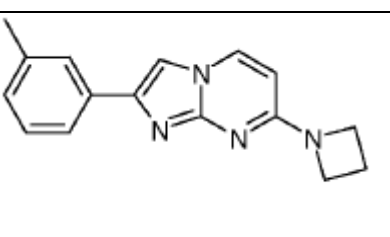
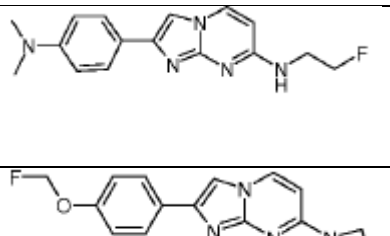
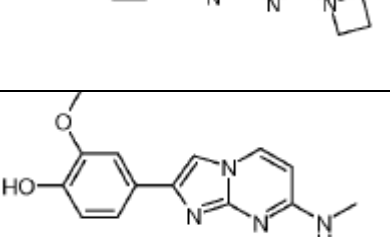
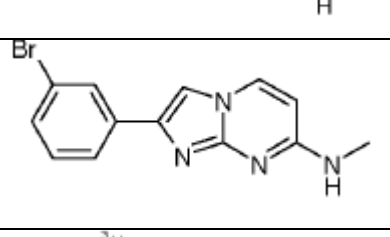
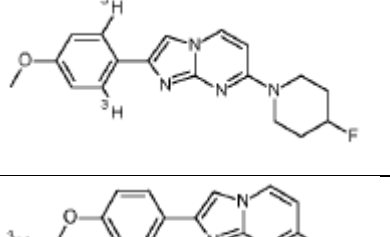
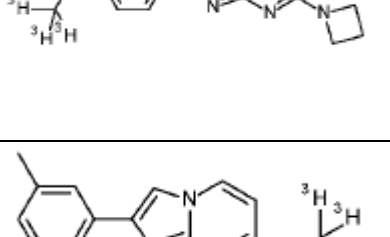
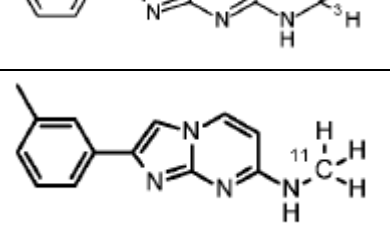
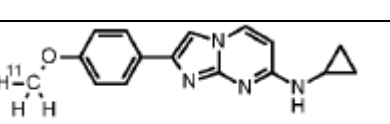
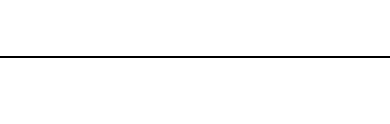
	N,N-dimetil-2-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		51	40
	4-[2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]morfolino		16	41
	4-[2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]morfolino		8	42
	2-(4-metoxifenil)-7-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina		29	43
	2-(4-metilfenil)-7-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina		28	44
	N,N-dimetil-2-(4-morfolin-4-ilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		29	45
	2-[4-(dimetilamino)fenil]-N,N-dimetilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		43	46
	2-(3-metoxifenil)-7-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina		20	47
	2-(3-metilfenil)-7-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina		23	48
	2-(4-metoxifenil)-7-piperidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina		1 7	49
	2-(3-metoxifenil)-7-piperidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina		1 4	50

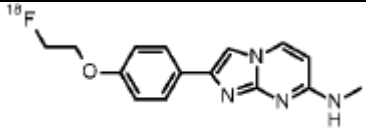
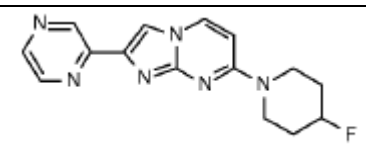
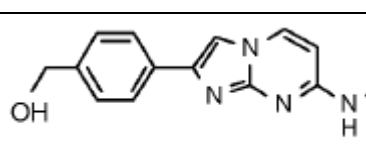
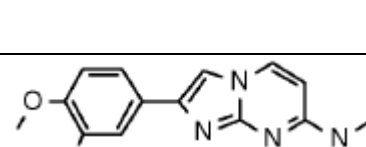
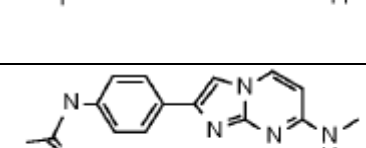
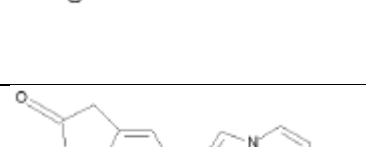
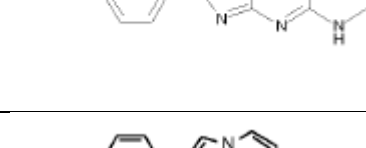
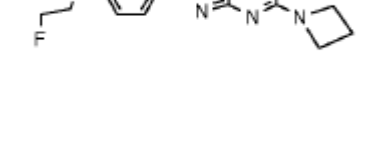
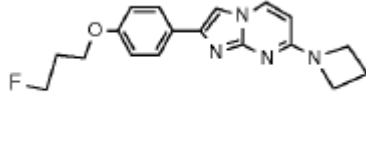
	2-(4-metilfenil)-7-piperidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina		8	51
	2-(3-metilfenil)-7-piperidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina		1 4	52
	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-piperidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina		6	53
	7-[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina		1 4	54
	7-[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina		1 0	55
	7-[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina		9	56
	2-(1,3-benzodioxol-5-il)-7-[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]imidazo[1,2-a]pirimidina		9	57
	2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-7-[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]imidazo[1,2-a]pirimidina		1 8	58
	7-[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]-2-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina		1 0	59
	7-[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina		1 5	60
	4-[4-[7-[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenil]morfolino		1 0	61

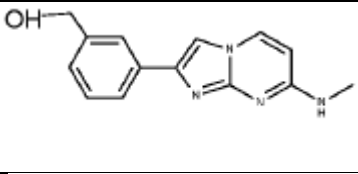
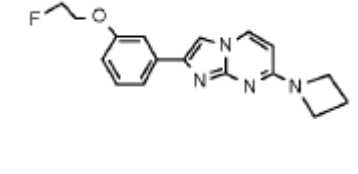
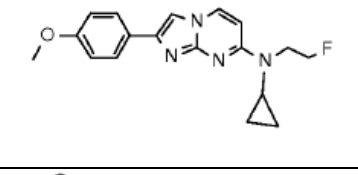
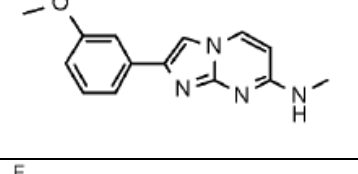
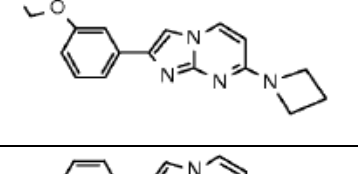
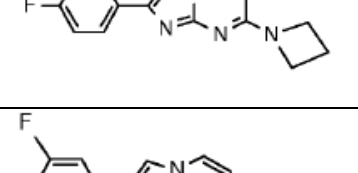
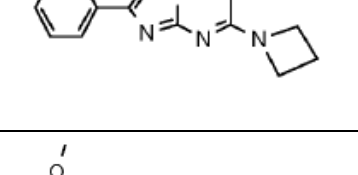
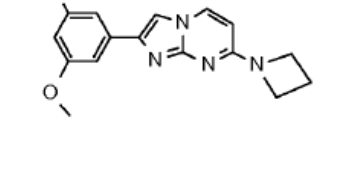
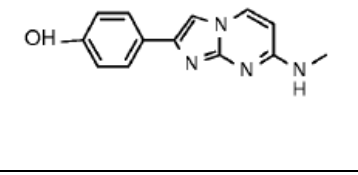
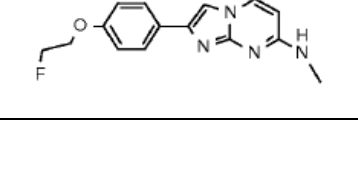
	N-metil-2-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		4 8	62
	7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-tiofen-3-ilimidazo[1,2-a]pirimidina	70		63
	N-[2-(2-fluoroetoksi)etil]-2-(4-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		1 5	64
	7-(2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina		1 1	65
	N-etil-2-(4-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		3 4	66
	N,N-dietil-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		1 9	67
	N-[2-(2-fluoroetoksi)etil]-N-metil-2-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		1 4	68
	7-(azetidin-1-il)-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina		4 0	69
	7-(3-fluoroazetidin-1-il)-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina		2 5	70
	7-(3-fluoroazetidin-1-il)-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina		1 8	71
	7-(3-fluoroazetidin-1-il)-2-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina		1 8	72

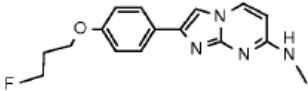
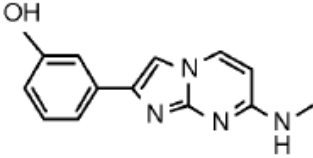
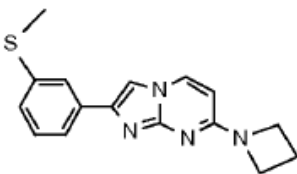
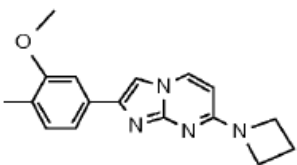
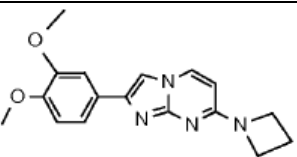
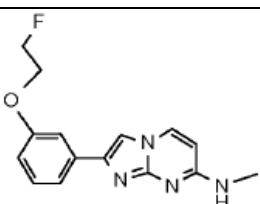
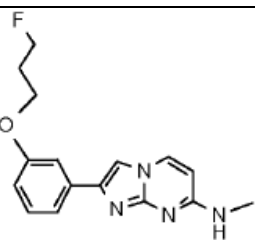
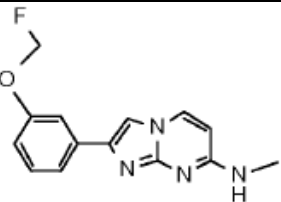
	2-(1-benzofuran-2-il)-7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina		1 9	73
	N,N-dimetil-4-(7-morfolin-4-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)anilina		1 6	74
	2-(1-benzotiofen-2-il)-7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina		1 8	75
	N-ciclopropil-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		4 3	76
	N-Isopropil-2-(4-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		1 5	77
	2-(4-metoxifenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		8	78
	2-[7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-1,3-benzotiazol		1 2	79
	4-[7-(azetidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenol		2 5	80
	7-(3-metoxiazetidin-1-il)-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina		1 6	81
	N-metil-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		3 8	82
	2-(4-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		4 1	83

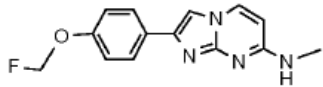
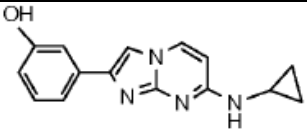
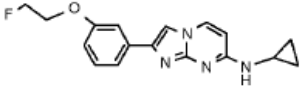
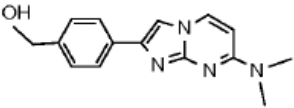
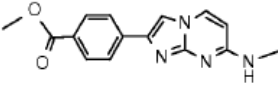
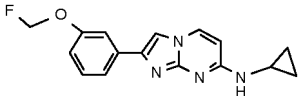
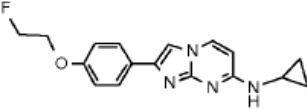
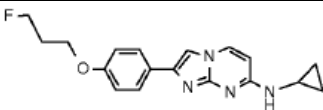
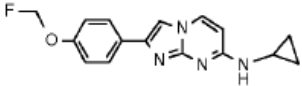
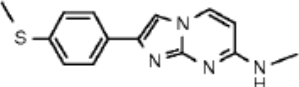
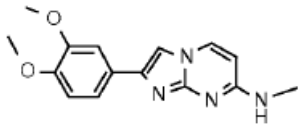
	2-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		2 8	84
	N,N-dimetil-2-tiofen-3-ilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		3 5	85
	N-(2-fluoroetil)-N-metil-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		1 6	86
	2-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-(2-fluoroetil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		1 5	87
	N-(2-fluoroetil)-N-metil-2-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		2 2	88
	2-(4-metoxifenil)-7-(3-metilazetidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina		2 0	89
	2-[4-(dimetilamino)fenil]-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		3 8	90
	4-[7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-N,N-dimetilanilina		1 5	91
	2-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(2-fluoroetil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		2 7	92
	N-ciclopropil-2-(4-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		4 2	93
	7-(azetidin-1-il)-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina		1 5	94

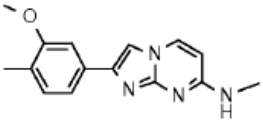
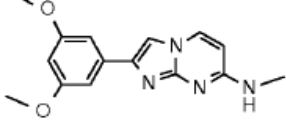
	7-(azetidin-1-il)-2-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina		3 8	95
	2-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(2-fluoroetil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		3 4	96
	7-(azetidin-1-il)-2-[4-(fluorometoxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidina		3 0	97
	2-metoxi-4-[7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenol		1 8	98
	2-(3-bromofenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		2 7	99
	7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(4-metoxi-2,6-ditritiofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina			100
	7-(azetidin-1-il)-2-[4-(trititiometoxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidina			101
	2-(3-metilfenil)-N-(trititiometil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina			102
	N-[¹¹ C]metil-2-(m-tolil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina			103
	N-ciclopropil-2-(4-[¹¹ C]metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina			104

	2-[4-(2-[¹⁸ F]fluoroetoxi)fenil]-N-metil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina			105
	7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidina		20	106
	[4-[7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenil]metanol		23	107
	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		36	108
	N-(4-(-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenil)acetamida		30	109
	5-(7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)indolin-2-ona		18	110
	7-(azetidin-1-il)-2-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina		25	111
	7-(azetidin-1-il)-2-(4-(3-fluoropropoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina		15	112
	7-(azetidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina		36	113

	[3-[7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenil]metanol		1 1	114
	7-(azetidin-1-il)-2-(3-(2-fluoroetoksi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina		5	115
	N-ciclopropil-N-(2-fluoroetil)-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		9	116
	2-(3-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		4 0	117
	7-(azetidin-1-il)-2-(3-(fluorometoksi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina		2 3	118
	7-(azetidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina		2 2	119
	7-(azetidin-1-il)-2-(3-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina		2 2	120
	7-(azetidin-1-il)-2-(3,5-dimetoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina		5	121
	4-(7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol		3 2	122
	2-(4-(2-fluoroetoksi)fenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		4 3	123

	2-(4-(3-fluoropropoxy)fenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		4 0	124
	3-(7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol		1 6	125
	7-(azetidin-1-il)-2-(3-(metiltio)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina		1 5	126
	7-(azetidin-1-il)-2-(3-metoksi-4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina		1 1	127
	7-(azetidin-1-il)-2-(3,4-dimetokifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina		1 5	128
	2-(3-(2-fluoroetoksi)fenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		1 6	129
	2-(3-(3-fluoropropoksi)fenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		1 2	130
	2-(3-(fluorometoksi)fenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		3 3	131

	2-(4-(fluorometoxi)fenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		3 6	132
	3-(7-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol		1 4	133
	N-ciclopropil-2-(3-(2-fluoroetoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		6	134
	[4-[7-(dimetilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenil]metanol		1 8	135
	4-[7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]benzoato de metilo		2 7	136
	N-ciclopropil-2-(3-(fluorometoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		1 8	137
	N-ciclopropil-2-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		2 0	138
	N-ciclopropil-2-(4-(3-fluoropropoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		2 2	139
	N-ciclopropil-2-(4-(fluorometoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		1 1	140
	N-metil-2-(4-(metiltio)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		3 4	141
	2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		2 1	142

	2-(3-metoxi-4-metilfenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		2 1	143
	2-(3,5-dimetoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina		1 4	144

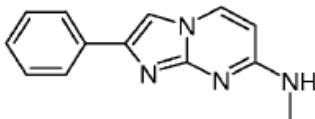
Ejemplos

Abreviaturas usadas:

- 5 h - horas(s)
min - minuto(s)

Ejemplo 1

N-metil-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina



5

Etapa 1: N4-metilpirimidin-2,4-diamina

10 A una solución amarilla de 4-cloropirimidin-2-amina (2,00 g, 15,4 mmol) en N-metil-2-pirrolidinona (12 ml) se añadieron en atmósfera de nitrógeno clorhidrato de metanamina (1,04 g, 15,4 mmol) y carbonato de potasio (4,27 g, 30,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el aceite amarillo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (usando fase de amina en gel de sílice y un gradiente de diclorometano/metanol/amoníaco). El aceite amarillo obtenido se trituró con éter metil-terc-butílico (40 ml) durante 15 min para dar el compuesto del título después de secado a alto vacío durante 4 h como un sólido amarillo claro (0,76 g, 40 %). EM: m/z 125,2 (M+H)⁺.

15

Etapa 2: N-metil-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

20 Una suspensión amarilla de N4-metilpirimidin-2,4-diamina (50 mg, 403 μmol) y 2-bromo-1-feniletanona (120 mg, 604 μmol) en acetona (2,75 ml) se agitó a 65 °C durante la noche. La suspensión blanquecina se filtró y lavó con agua (~1 ml) y acetona (~1 ml). El precipitado sólido se suspendió en agua (1 ml) e hidróxido de amonio (25 %, 0,9 ml). La suspensión se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, se filtró de nuevo y se lavó con agua para dar, después de secado a alto vacío durante 4 h, el compuesto del título como un sólido rojo claro (41 mg, 45 %).

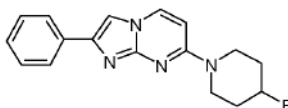
25

EM: m/z 225,5 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 2

7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina



30

Etapa 1: 4-(4-fluoropiperidin-1-il)pirimidin-2-amina

35 Una mezcla de clorhidrato de 4-fluoropiperidina (4,9 g, 35,1 mmol), 4-cloropirimidin-2-amina (5,00 g, 38,6 mmol) y carbonato de potasio (14,6 g, 105 mmol) en N-metil-2-pirrolidinona (15,0 ml) se agitó en argón durante 2 h a 120 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en NaOH (1 M) y hielo y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se combinaron, secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y los compuestos volátiles se evaporaron para dar 8,33 g de un sólido ceroso amarillo claro. El sólido se trituró con éter metil-terc-butílico (~10 ml) y se agitó durante 30 min. A continuación, la suspensión se filtró y secó a alto vacío para dar 6,38 g (83 %, contiene N-metil-2-pirrolidinona residual) de un sólido amarillo claro. EM: m/z= 197,5 (M+H)⁺.

40

Etapa 2: 7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-fenil-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-ol

45 Una solución incolora de cloruro de 4-(4-fluoropiperidin-1-il)pirimidin-2-amina (89 mg, 454 μmol) y 2-bromo-1-feniletanona (135 mg, 680 μmol) en acetona se calentó en argón a 65 °C y se agitó durante 6 h. La suspensión amarillo claro se filtró sobre un papel de fibra de vidrio y se lavó con acetona (1 ml). Se añadieron hidróxido de amonio (25 %, 2,5 ml) y agua (3,1 ml) y la suspensión blanca se filtró sobre un papel de fibra de vidrio y se lavó con H₂O. El producto se obtuvo después de secar a alto vacío durante 3 h como un sólido blanco (78 mg, 58 %). EM: m/z= 315,6 (M+H)⁺.

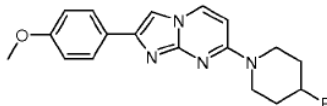
50

Etapa 3: 7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina

55 A una suspensión blanquecina de 7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-fenil-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-ol (78 mg, 248 μmol) en tolueno (2,6 ml) se añadió ácido p-toluenosulfónico (4,27 mg, 3,99 μl, 24,8 μmol) y la mezcla resultante se agitó en argón y se calentó a 125 °C durante 1 h. La suspensión amarillo claro se diluyó con poca agua y se añadió hidróxido de amonio (25 %). La suspensión resultante se filtró sobre un papel de fibra de vidrio y se obtuvo el producto después de secar a alto vacío durante 3 h como un sólido blanquecino (56 mg, 76 %). EM: m/z= 297,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 3**7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina**

5



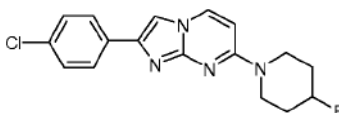
10

El producto se obtuvo partiendo de 4-(4-fluoropiperidin-1-il)pirimidin-2-amina (85 mg, 433 μmol , ejemplo 2, etapa 1) y 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona (149 mg, 650 μmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido blanquecino (80 mg, 57 %).

EM: $m/z = 327,5$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 4**2-(4-clorofenil)-7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina**

15



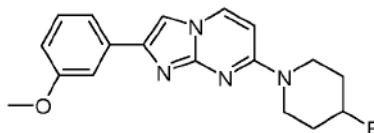
20

El producto se obtuvo partiendo de 4-(4-fluoropiperidin-1-il)pirimidin-2-amina (85 mg, 433 μmol , ejemplo 2, etapa 1) y 2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona (152 mg, 650 μmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido rojo claro (80 mg, 56 %).

EM: $m/z = 331,5$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 5**7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina**

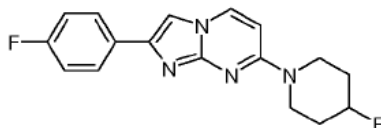
25



30

El producto se obtuvo partiendo de 4-(4-fluoropiperidin-1-il)pirimidin-2-amina (85 mg, 433 μmol , ejemplo 2, etapa 1) y 2-bromo-1-(3-metoxifenil)etanona (149 mg, 650 μmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, y purificación final mediante cromatografía ultrarrápida (usando fase de amina en gel de sílice y gradiente de heptano/acetato de etilo) como una espuma naranja (76 mg, 51 %). EM: $m/z = 327,5$ ($M+H$)⁺.

35

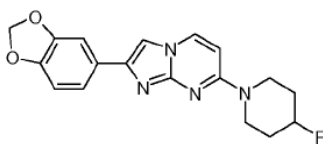
Ejemplo 6**2-(4-fluorofenil)-7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina**

40

Usando un tubo de microondas, se selló solución de 4-(4-fluoropiperidin-1-il)pirimidin-2-amina (90 mg, 459 μmol , ejemplo 2, etapa 1) y 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona (149 mg, 688 μmol) en acetona (2,5 ml) y se calentó a 70 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró y lavó con acetona (~2 ml). Al resto del sólido blanquecino se añadió hidróxido de amonio (25 %, 2 ml) y agua (3 ml) y la suspensión gris blanco se filtró y lavó con agua (~2 ml). Después de secar a alto vacío, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo claro (51 mg, 35 %). EM: $m/z = 315,5$ ($M+H$)⁺.

45

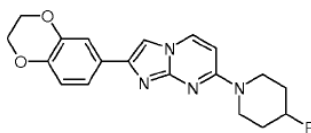
Ejemplo 7

2-(1,3-benzodioxol-5-il)-7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina

5

El producto se obtuvo partiendo de 4-(4-fluoropiperidin-1-il)pirimidin-2-amina (92 mg, 472 μmol , ejemplo 2, etapa 1) y 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-bromoetanona (172 mg, 709 μmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 6 como un sólido amarillo claro (129 mg, 79 %). EM: $m/z = 341,6$ ($M+H$)⁺.

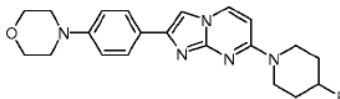
10

Ejemplo 8**2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina**

15

El producto se obtuvo partiendo de 4-(4-fluoropiperidin-1-il)pirimidin-2-amina (93 mg, 477 μmol , ejemplo 2, etapa 1) y 2-bromo-1-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-il)etanona (184 mg, 716 μmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 6 como un sólido amarillo claro (132 mg, 76 %). EM: $m/z = 355,5$ ($M+H$)⁺.

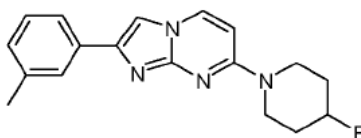
20

Ejemplo 9**4-[4-[7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenil]morfolino**

25

El producto se obtuvo partiendo de 4-(4-fluoropiperidin-1-il)pirimidin-2-amina (91 mg, 463 μmol , ejemplo 2, etapa 1) y 2-bromo-1-(4-morfolinofenil)etanona (197 mg, 695 μmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 6 como un sólido amarillo claro (58 mg, 32 %). EM: $m/z = 382,5$ ($M+H$)⁺.

30

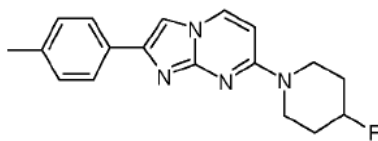
Ejemplo 10**7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina**

35

El producto se obtuvo partiendo de 4-(4-fluoropiperidin-1-il)pirimidin-2-amina (90 mg, 459 μmol , ejemplo 2, etapa 1) y 2-bromo-1-m-toliletanona (147 mg, 688 μmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido amarillo claro (100 mg, 70 %). EM: $m/z = 311,5$ ($M+H$)⁺.

40

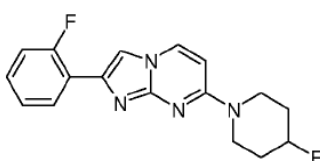
Ejemplo 11**7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina**



5 El producto se obtuvo partiendo de 4-(4-fluoropiperidin-1-il)pirimidin-2-amina (90 mg, 459 μ mol, ejemplo 2, etapa 1) y 2-bromo-1-p-toliletanona (147 mg, 688 μ mol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido amarillo claro (107 mg, 75 %). EM: m/z= 311,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 12

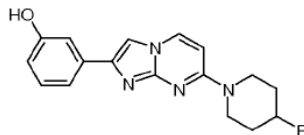
10 **2-(2-fluorofenil)-7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina**



15 El producto se obtuvo partiendo de 4-(4-fluoropiperidin-1-il)pirimidin-2-amina (102 mg, 514 μ mol, ejemplo 2, etapa 1) y 2-bromo-1-(2-fluorofenil)etanona (167 mg, 771 μ mol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 6 como un sólido amarillo claro (36 mg, 22 %). EM: m/z= 315,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 13

20 **3-[7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenol**

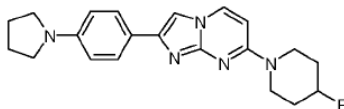


25 De acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 6 y partiendo de 4-(4-fluoropiperidin-1-il)pirimidin-2-amina (96 mg, 491 μ mol, ejemplo 2, etapa 1) y 2-bromo-1-(3-hidroxifenil)etanona (158 mg, 736 μ mol) se obtuvo un sólido blanquecino. Al sólido blanquecino (188 mg) se añadió tolueno (2,5 ml) y ácido p-toluenosulfónico (12,7 mg, 11,8 μ l, 73,6 μ mol). El recipiente se selló y calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y lavó con acetona y agua/hidróxido de amonio (mezcla 9:1) para dar el producto como un sólido blanquecino (67 mg, 43 %). EM: m/z= 313,5 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 14

7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(4-pirrolidin-1-ilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin



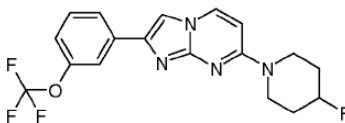
35

40 De acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 6 y partiendo de 4-(4-fluoropiperidin-1-il)pirimidin-2-amina (90 mg, 459 μ mol, ejemplo 2, etapa 1), 2-bromo-1-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)etanona (184 mg, 688 μ mol) y ácido p-toluenosulfónico (7,9 mg, 7,38 μ l, 45,9 μ mol) se obtuvo un sólido amarillo claro. Al sólido amarillo claro (176 mg) se añadió tolueno (2,5 ml) y ácido p-toluenosulfónico (7,9 mg, 7,38 μ l, 45,9 μ mol). El recipiente se selló y calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y lavó con acetona y agua/hidróxido de amonio (mezcla 9:1) para dar el producto en bruto. El producto se obtuvo después de purificación mediante cromatografía ultrarrápida (usando gel de sílice y un gradiente de diclorometano/metanol) como un sólido amarillo claro (64 mg, 36 %). EM: m/z= 366,5 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 15

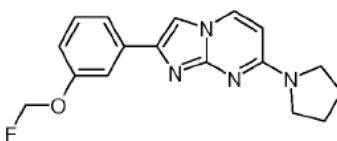
7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidina



5 El producto se obtuvo partiendo de 4-(4-fluoropiperidin-1-il)pirimidin-2-amina (97 mg, 495 μmol , ejemplo 2, etapa 1) y 2-bromo-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etanona (140 mg, 495 μmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 6 y purificación final mediante cromatografía ultrarrápida (usando gel de sílice y un gradiente de diclorometano/metanol) como un sólido marrón claro (81 mg, 42 %). EM: $m/z = 381,6$ ($M+H$)⁺.

10 Ejemplo 16

2-[3-(fluorometoxi)fenil]-7-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina



15 Etapa 1: 4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina

Una suspensión amarillo claro de 4-cloropirimidin-2-amina (5,01 g, 38,7 mmol), pirrolidina (2,50 g, 2,91 ml, 35,2 mmol) y carbonato de potasio (9,72 g, 70,3 mmol) en N-metil-2-pirrolidinona (15,0 ml) se agitó en argón a 120 °C durante 2 h y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en NaOH (1 M, 200 ml) y hielo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml), donde parte del producto precipitó en la fase acuosa. El precipitado se filtró, lavó con agua, trituró con diclorometano y secó para obtener 3,1 g de producto como un sólido blanco. La fase de acetato de etilo separada se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró al vacío. El sólido amarillo claro resultante se trituró con diclorometano y se secó para obtener 1,1 g de producto como un sólido blanco. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x100 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró al vacío. El sólido amarillo claro resultante se trituró con diclorometano para obtener otros 0,52 g de producto como un sólido blanco. Las capas de diclorometano se combinaron, concentraron al vacío y el producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (usando gel de sílice y un gradiente de diclorometano/metanol/amoníaco) para dar otros 0,46 g de producto como un sólido amarillo claro. En total, se obtuvieron 5,18 g (89,7 %) de un sólido amarillo claro. EM: $m/z = 165,3$ ($M+H$)⁺.

30 Etapa 2: 3-(7-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol

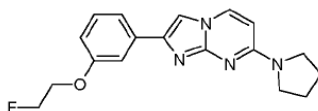
El producto se obtuvo partiendo de 4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina (300 mg, 1,83 mmol) y 2-bromo-1-(3-hidroxifenil)etanona (589 mg, 2,74 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido amarillo claro (460 mg, 90 %). EM: $m/z = 281,1$ ($M+H$)⁺.

Etapa 3: 2-[3-(fluorometoxi)fenil]-7-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina

40 A una solución amarillo claro de 3-(7-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol (100 mg, 357 μmol) y 4-metilbencenosulfonato de fluorometilo (72,9 mg, 357 μmol) en DMF (1,00 ml) se añadió en argón carbonato de cesio (151 mg, 464 μmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 16 h. La suspensión amarilla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y evaporaron. El producto se obtuvo después de purificación mediante cromatografía ultrarrápida (usando gel de sílice y un gradiente de diclorometano/metanol/amoníaco) como un sólido amarillo claro (52 mg, 46 %). EM: $m/z = 313,5$ ($M+H$)⁺.

50 Ejemplo 17

2-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]-7-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina

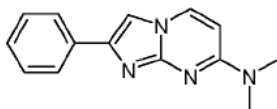


El producto se obtuvo partiendo de 3-(7-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol (100 mg, 357 μmol , ejemplo 16,

etapa 2) y 1-bromo-2-fluoroetano (45,3 mg, 357 μmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 16, etapa 3, como un sólido amarillo claro (57 mg, 49 %). EM: $m/z = 327,6$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 18

N,N-dimetil-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina



Etapa 1: N4,N4-dimetilpirimidin-2,4-diamina

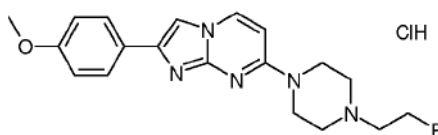
El producto se obtuvo partiendo de 4-cloropirimidin-2-amina (3,24 g, 25,0 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (2,24 g, 27,5 mmol) y carbonato de potasio (10,4 g, 75,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa 1, como un sólido blanco (1,48 g, 43 %).

Etapa 2: N,N-dimetil-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

El producto se obtuvo partiendo de N4,N4-dimetilpirimidin-2,4-diamina (100 mg, 724 μmol) y 2-bromo-1-feniletanona (216 mg, 1,09 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido marrón claro (97 mg, 56 %). EM: $m/z = 239,1$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 19

Clorhidrato de 7-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina



Etapa 1: 4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)pirimidin-2-amina

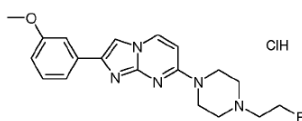
El producto se obtuvo partiendo de clorhidrato de 1-(2-fluoroetil)piperazina (705 mg, 3,55 mmol), 4-cloropirimidin-2-amina (506 mg, 3,91 mmol) y carbonato de potasio (1,47 g, 10,7 mmol) N-metil-2-pirrolidinona (1,5 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa 1, después de calentamiento durante la noche como un sólido marrón claro (642 mg, 79 %). EM: $m/z = 226,6$ ($M+H$)⁺.

Etapa 2: Clorhidrato de 7-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

El producto en bruto se obtuvo partiendo de 4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)pirimidin-2-amina (156 mg, 693 μmol) y 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona (238 mg, 1,04 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 6. El sólido amarillo claro resultante se trituró con heptano. La suspensión resultante se filtró, lavó y secó al vacío para dar 243 mg de un sólido amarillo claro. A este material se añadió THF (1,00 ml) y HCl (solución 4 M en dioxano, 1,73 ml, 6,93 mmol). La agitación se continuó a temperatura ambiente durante 2 h y la suspensión se filtró, se lavó con THF y se secó a alto vacío. Al sólido amarillo claro resultante se añadió heptano/acetato de etilo (mezcla 2:1) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 15 min. La suspensión se filtró y lavó con éter metil-terc-butílico para obtener el producto como un sólido amarillo claro (141 mg, 42 %). EM: $m/z = 356,2$ ($M-HCl+H$)⁺.

Ejemplo 20

Clorhidrato de 7-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina



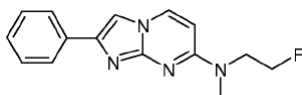
El producto se obtuvo partiendo de 4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)pirimidin-2-amina (151 mg, 670 μmol , ejemplo 19, etapa 1) y 2-bromo-1-(3-metoxifenil)etanona (230 mg, 1,01 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el

ejemplo 19, etapa 2, como un sólido amarillo claro (114 mg, 35 %). EM: $m/z = 356,2$ (M-HCl+H)⁺.

Ejemplo 21

5

N-(2-fluoroetil)-N-metil-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina



Etapa 1: N4-(2-fluoroetil)-N4-metilpirimidin-2,4-diamina

10

El producto se obtuvo partiendo de 4-cloropirimidin-2-amina (500 mg, 3,86 mmol), clorhidrato de 2-fluoro-N-metiletanamina (482 mg, 4,25 mmol) y carbonato de potasio (1,6 g, 11,6 mmol) en N-metil-2-pirrolidiona (2,5 ml) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa 1, y purificación final mediante cromatografía ultrarrápida (usando gel de sílice y un gradiente de diclorometano/metanol) como un sólido amarillo (263 mg, 40 %). EM: $m/z = 171,3$ (M+H)⁺.

15

Etapa 2: N-(2-fluoroetil)-N-metil-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

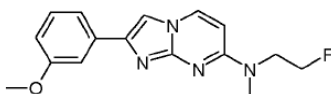
20

El producto se obtuvo partiendo de N4-(2-fluoroetil)-N4-metilpirimidin-2,4-diamina (60 mg, 353 μ mol) y 2-bromo-1-feniletanona (105 mg, 529 μ mol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido amarillo claro (41 mg, 41 %). EM: $m/z = 271,5$ (M+H)⁺.

Ejemplo 22

25

N-(2-fluoroetil)-2-(3-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina



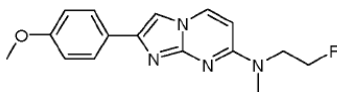
30

El producto se obtuvo partiendo de N4-(2-fluoroetil)-N4-metilpirimidin-2,4-diamina (60 mg, 353 μ mol, ejemplo 21, etapa 1) y 2-bromo-1-(3-metoxifenil)etanona (121 mg, 529 μ mol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido amarillo (28 mg, 24 %). EM: $m/z = 301,5$ (M+H)⁺.

Ejemplo 23

35

N-(2-fluoroetil)-2-(4-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina



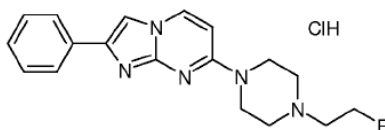
40

El producto se obtuvo partiendo de N4-(2-fluoroetil)-N4-metilpirimidin-2,4-diamina (85 mg, 499 μ mol, ejemplo 21, etapa 1) y 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona (172 mg, 749 μ mol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido amarillo (44 mg, 29 %). EM: $m/z = 301,5$ (M+H)⁺.

Ejemplo 24

45

Clorhidrato de 7-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina

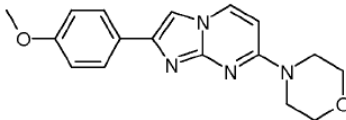


50

El producto se obtuvo partiendo de 4-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)pirimidin-2-amina (155 mg, 688 μ mol, ejemplo 19, etapa 1) y 2-bromo-1-feniletanona (205 mg, 1,03 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 19, etapa 2, como un sólido blanquecino (57 mg, 18 %). EM: $m/z = 326,2$ (M-HCl+H)⁺.

Ejemplo 25**4-[2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]morfolino**

5

Etapa 1: 4-morfolin-4-il-pirimidin-2-ilamina

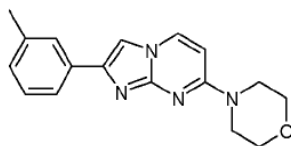
10 El producto se obtuvo partiendo de 4-cloro-pirimidin-2-ilamina (3 g, 23,25 mmol) y morfolino (2,25 ml, 25,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 49, etapa 1, como un sólido blanco (2,7 g, 64 %). EM: m/z= 181,0 (M+H)⁺.

Etapa 2: 4-[2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]morfolino

15

El producto se obtuvo partiendo de 4-morfolin-4-il-pirimidin-2-ilamina (350 mg, 1,94 mmol) y 2-bromo-1-(4-metoxi-fenil)-etanona (667 mg, 2,91 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 49, etapa 2, como un sólido gris (240 mg, 40 %). EM: m/z = 311,2 (M-t-H)⁺.

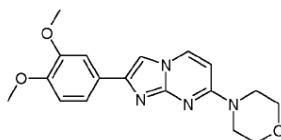
20

Ejemplo 26**4-[2-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]morfolino**

25

El producto se obtuvo partiendo de 4-morfolin-4-il-pirimidin-2-ilamina (400 mg, 2,22 mmol, ejemplo 25, etapa 1) y 2-bromo-1-m-tolil-etanona (709 mg, 3,33 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 49, etapa 2, como un sólido blanquecino (65 mg, 10 %). EM: m/z= 295,0 (M+H)⁺.

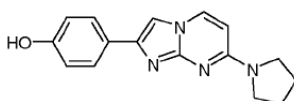
30

Ejemplo 27**4-[2-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]morfolino**

35

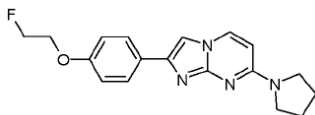
El producto se obtuvo partiendo de 4-morfolin-4-il-pirimidin-2-ilamina (400 mg, 2,22 mmol, ejemplo 25, etapa 1) y 2-bromo-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etanona (862 mg, 3,32 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 49, etapa 2, como un sólido blanquecino (230 mg, 30 %). EM: m/z= 341,0 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 28**4-(7-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol**

45

El producto se obtuvo partiendo de 4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-2-ilamina (500 mg, 3,04 mmol, ejemplo 16, etapa 1) y 2-bromo-1-(4-hidroxifenil)etanona (982 mg, 4,57 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido amarillo (786 mg, 90 %). EM: m/z= 281,5 (M+H)⁺.

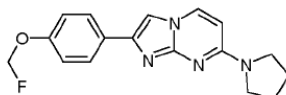
Ejemplo 29**2-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]-7-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina**

5

A una solución amarillo claro de 4-(7-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol (100 mg, 357 μ mol, ejemplo 28) y 1-bromo-2-fluoroetano (45,3 mg, 357 μ mol) en DMF (1,00 ml) se añadió en argón carbonato de cesio (151 mg, 464 μ mol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 22 h. La suspensión marrón se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con diclorometano (2x5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron. El producto se obtuvo después de purificación mediante cromatografía ultrarrápida (usando gel de sílice y un gradiente de diclorometano/metanol/amoníaco) como un sólido amarillo (86 mg, 74 %). EM: m/z= 327,5 (M+H)⁺.

10

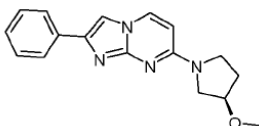
15

Ejemplo 30**2-[4-(fluorometoxi)fenil]-7-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina**

20

El producto se obtuvo partiendo de 4-(7-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol (100 mg, 357 μ mol, ejemplo 28) y 4-metilbencenosulfonato de fluorometilo (72,9 mg, 357 μ mol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 29 como un sólido amarillo (52 mg, 47 %). EM: m/z= 313,5 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 31**7-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina**

30

Etapa 1: (R)-4-(3-metoxipirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina

El producto se obtuvo partiendo de 4-cloropirimidin-2-amina (255 mg, 1,97 mmol), clorhidrato de (R)-3-metoxipirrolidina (298 mg, 2,17 mmol) y carbonato de potasio (816 mg, 5,91 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa 1, y purificación final mediante cromatografía ultrarrápida (usando gel de sílice y un gradiente de diclorometano/metanol/amoníaco) como un sólido amarillo claro (321 mg, 84 %). EM: m/z= 195,2 (M+H)⁺.

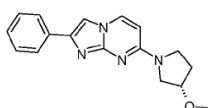
35

Etapa 2: 7-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina

El producto se obtuvo partiendo de (R)-4-(3-metoxipirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina (80 mg, 412 μ mol, Eq: 1,00) y 2-bromo-1-feniletanona (123 mg, 618 μ mol, Eq: 1,5) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido amarillo (63 mg, 52 %). EM: m/z= 295,8 (M+H)⁺.

40

45

Ejemplo 32**7-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina**

50

Etapa 1: (S)-4-(3-metoxipirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina

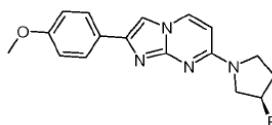
El producto se obtuvo partiendo de 4-cloropirimidin-2-amina (360 mg, 2,78 mmol), (S)-3-metoxipirrolidina (309 mg, 3,06 mmol) y carbonato de potasio (768 mg, 5,56 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa 1, y purificación final mediante cromatografía ultrarrápida (usando gel de sílice y un gradiente diclorometano/metanol/amoníaco) como un sólido amarillo (288 mg, 52 %). EM: m/z= 195,2 (M+H)⁺.

Etapa 2: 7-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina

El producto se obtuvo partiendo de (S)-4-(3-metoxipirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina (70 mg, 360 μmol) y 2-bromo-1-feniletanona (108 mg, 541 μmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido amarillo (11 mg, 9 %). EM: m/z= 295,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 33

7-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina



Etapa 1: (R)-4-(3-fluoropirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina

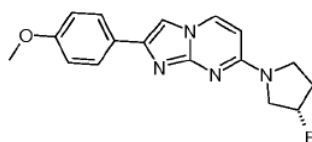
El producto se obtuvo partiendo de 4-cloropirimidin-2-amina (250 mg, 1,93 mmol), clorhidrato de (R)-3-fluoropirrolidina (242 mg, 1,93 mmol) y carbonato de potasio (533 mg, 3,86 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa 1, y trituración final con diclorometano como un sólido amarillo claro (192 mg, 54 %). EM: m/z= 183,2 (M+H)⁺.

Etapa 2: 7-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

El producto se obtuvo partiendo de (R)-4-(3-fluoropirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina (80,0 mg, 439 μmol) y 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona (151 mg, 659 μmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido amarillo claro (89 mg, 65 %). EM: m/z= 313,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 34

7-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina



Etapa 1: (S)-4-(3-fluoropirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina

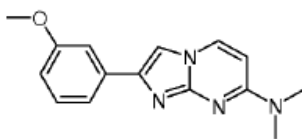
El producto se obtuvo partiendo de 4-cloropirimidin-2-amina (360 mg, 2,78 mmol), clorhidrato de (S)-3-fluoropirrolidina (349 mg, 2,78 mmol) y carbonato de potasio (768 mg, 5,56 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa 1, y trituración final con diclorometano como un sólido blanquecino (319 mg, 63 %). EM: m/z= 183,2 (M+H)⁺.

Etapa 2: 7-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

El producto se obtuvo partiendo de (S)-4-(3-fluoropirrolidin-1-il)pirimidin-2-amina (70 mg, 384 μmol) y 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona (132 mg, 576 μmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido amarillo claro (77 mg, 64 %). EM: m/z= 313,5 (M+H)⁺.

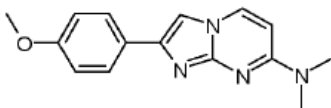
Ejemplo 35

2-(3-metoxifenil)-N,N-dimetilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina



El producto se obtuvo partiendo de N4,N4-dimetilpirimidin-2,4-diamina (100 mg, 724 μ mol, ejemplo 18, etapa 1) y 2-bromo-1-(3-metoxifenil)etanona (249 mg, 1,09 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido rojo (118 mg, 61 %). EM: m/z= 269,1 (M+H)⁺.

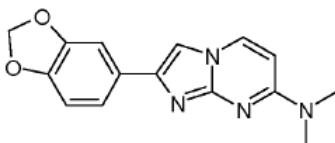
5

Ejemplo 36**2-(4-metoxifenil)-N,N-dimetilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina**

10

El producto se obtuvo partiendo de N4,N4-dimetilpirimidin-2,4-diamina (100 mg, 724 μ mol, ejemplo 18, etapa 1) y 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona (249 mg, 1,09 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido amarillo (102 mg, 53 %). EM: m/z= 269,1 (M+H)⁺.

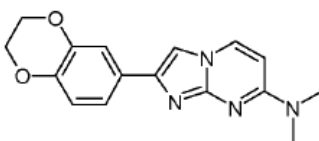
15

Ejemplo 37**2-(1,3-benzodioxol-5-il)-N,N-dimetilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina**

20

El producto se obtuvo partiendo de N4,N4-dimetilpirimidin-2,4-diamina (100 mg, 724 μ mol, ejemplo 18, etapa 1) y 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-bromoetanona (264 mg, 1,09 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido blanquecino (127 mg, 62 %). EM: m/z= 283,1 (M+H)⁺.

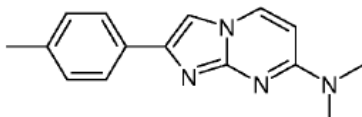
25

Ejemplo 38**2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-N,N-dimetilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina**

30

El producto se obtuvo partiendo de N4,N4-dimetilpirimidin-2,4-diamina (100 mg, 724 μ mol, ejemplo 18, etapa 1) y 2-bromo-1-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-il)etanona (279 mg, 1,09 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido amarillo (140 mg, 65 %). EM: m/z= 297,3 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 39**N,N-dimetil-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina**

40

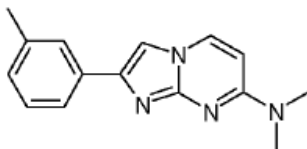
El producto se obtuvo partiendo de N4,N4-dimetilpirimidin-2,4-diamina (100 mg, 724 μ mol, ejemplo 18, etapa 1) y 2-

bromo-1-p-toliletanona (231 mg, 1,09 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido amarillo (86 mg, 47 %). EM: $m/z = 253,1$ (M+H)⁺.

Ejemplo 40

5

N,N-dimetil-2-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

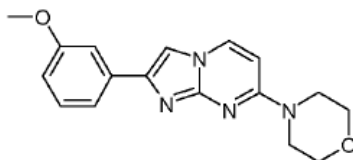


10 Se obtuvo el producto partiendo de N4,N4-dimetilpirimidin-2,4-diamina (100 mg, 724 μ mol, ejemplo 18, etapa 1) y 2-bromo-1-m-toliletanona (462 mg, 2,18 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido blanco (117 mg, 64 %). EM: $m/z = 253,1$ (M+H)⁺.

Ejemplo 41

15

4-[2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]morfolino

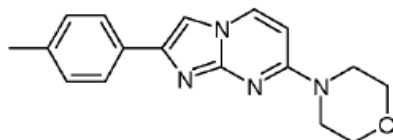


20 El producto se obtuvo partiendo de 4-morfolin-4-il-pirimidin-2-ilamina (400 mg, 2,22 mmol, ejemplo 25, etapa 1) y 2-bromo-1-(3-metoxi-fenil)-etanona (763 mg, 3,33 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 49, etapa 2, como un sólido blanquecino (70 mg, 10 %). EM: $m/z = 311,0$ (M+H)⁺.

Ejemplo 42

25

4-[2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]morfolino

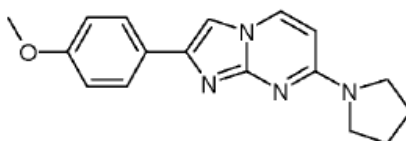


30 El producto se obtuvo partiendo de 4-morfolin-4-il-pirimidin-2-ilamina (400 mg, 2,22 mmol, ejemplo 25, etapa 1) y 2-bromo-1-p-tolil-etanona (709 mg, 3,33 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 49, etapa 2, como un sólido blanco (230 mg, 35 %). EM: $m/z = 294,8$ (M+H)⁺.

Ejemplo 43

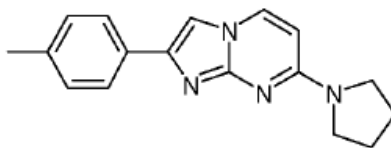
35

2-(4-metoxifenil)-7-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina



40 El producto se obtuvo partiendo de 4-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-amina (400 mg, 2,22 mmol, ejemplo 16, etapa 1) y 2-bromo-1-(4-metoxi-fenil)-etanona (762 mg, 3,33 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 49, etapa 2, como un sólido marrón claro (65 mg, 10 %). EM: $m/z = 295,0$ (M+H)⁺.

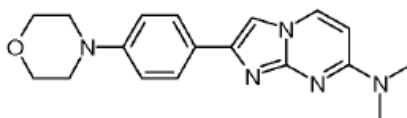
Ejemplo 44

2-(4-metilfenil)-7-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina

5

El producto se obtuvo partiendo de 4-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-amina (450 mg, 2,49 mmol, ejemplo 16, etapa 1) y 2-bromo-1-(4-tolil)etanona (797 mg, 3,74 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 49, etapa 2, como un sólido blanquecino (130 mg, 19 %). EM: $m/z = 279,0$ ($M+H$)⁺.

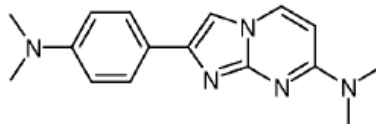
10

Ejemplo 45**N,N-dimetil-2-(4-morfolin-4-ilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina**

15

El producto se obtuvo partiendo de N4,N4-dimetilpirimidin-2,4-diamina (100 mg, 724 μ mol, ejemplo 18, etapa 1) y 2-bromo-1-(4-morfolinofenil)etanona (308 mg, 1,09 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido amarillo (116 mg, 50 %). EM: $m/z = 324,2$ ($M+H$)⁺.

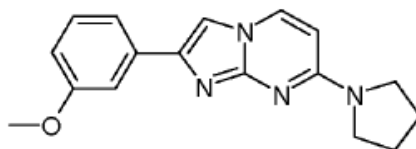
20

Ejemplo 46**2-[4-(dimetilamino)fenil]-N,N-dimetilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina**

25

Se obtuvo el producto partiendo de N4,N4-dimetilpirimidin-2,4-diamina (100 mg, 724 μ mol, ejemplo 18, etapa 1) y 2-bromo-1-(4-(dimetilamino)fenil)etanona (263 mg, 1,09 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido amarillo (138 mg, 68 %). EM: $m/z = 282,8$ ($M+H$)⁺.

30

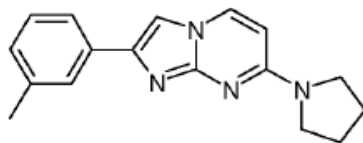
Ejemplo 47**2-(3-metoxifenil)-7-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina**

35

El producto se obtuvo partiendo de 4-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-amina (300 mg, 1,66 mmol, ejemplo 16, etapa 1) y 2-bromo-1-(3-metoxi-fenil)etanona (572 mg, 2,49 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 49, etapa 2, como un sólido blanquecino (30 mg, 6 %). EM: $m/z = 295,0$ ($M+H$)⁺.

40

Ejemplo 48**2-(3-metilfenil)-7-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina**

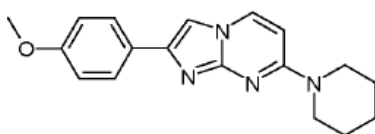


5 El producto se obtuvo partiendo de 4-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-amina (300 mg, 1,66 mmol, ejemplo 16, etapa 1) y 2-bromo-1-m-tolil-etanona (532 mg, 2,49 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 49, etapa 2, como un sólido blanquecino (30 mg, 6 %). EM: m/z= 278,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 49

2-(4-metoxifenil)-7-piperidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina

10



Etapa 1: 4-piperidin-1-il-pirimidin-2-amina

15 Una mezcla de 4-cloro-pirimidin-2-ilamina (4 g, 31 mmol), piperidina (2,9 ml, 34,1 mmol), carbonato de potasio (6,42 g, 46,5 mmol) y N-metil-2-pirrolidinona (8 ml) se calentó en un tubo sellado a 120 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en NaOH (solución acuosa 1 M, 120 ml) y se extrajo con diclorometano (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron al vacío. El producto se obtuvo después de purificación mediante cromatografía ultrarrápida (usando gel de sílice y un gradiente de diclorometano/metanol) como un sólido blanquecino (3 g, 54 %). EM: m/z= 179,0 (M+H)⁺.

20

Etapa 2: 2-(4-metoxifenil)-7-piperidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina

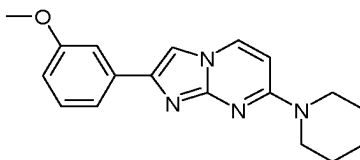
25 A una solución de 4-piperidin-1-il-pirimidin-2-ilamina (400 mg, 2,24 mol) en acetona (10 ml) se añadió en nitrógeno 2-bromo-1-(4-metoxi-fenil)-etanona 763 mg, 3,33 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (cantidad catalítica) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 12 h. Todos los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y diclorometano, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El producto se obtuvo después de purificación mediante cromatografía ultrarrápida (usando gel de sílice y un gradiente de diclorometano/metanol) como un sólido blanquecino (20 mg, 3 %). EM: m/z= 308,8 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 50

35

2-(3-metoxifenil)-7-piperidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina

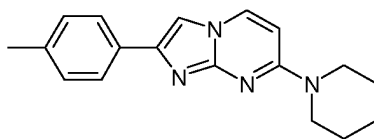


40 El producto se obtuvo partiendo de 4-piperidin-1-il-pirimidin-2-ilamina (350 mg, 1,96 15 mmol, ejemplo 49, etapa 1) y 2-bromo-1-(3-metoxi-fenil)-etanona 676 mg, 2,94 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 49, etapa 2, como un sólido blanquecino (45 mg, 7 %). EM: m/z= 309,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 51

45

2-(4-metilfenil)-7-piperidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina

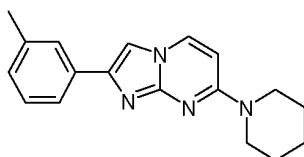


5 El producto se obtuvo partiendo de 4-piperidin-1-il-pirimidin-2-ilamina (400 mg, 2,24 mmol, ejemplo 49, etapa 1) y 2-bromo-1-p-tolil-etanona (718 mg, 3,37 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 49, etapa 2, como un sólido blanquecino (200 mg, 30 %). EM: $m/z = 293,0 (M+H)^+$

Ejemplo 52

2-(3-metilfenil)-7-piperidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina

10

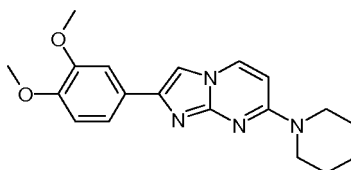


15 El producto se obtuvo partiendo de 4-piperidin-1-il-pirimidin-2-ilamina (350 mg, 1,96 mmol, ejemplo 49, etapa 1) y 2-bromo-1-m-tolil-etanona (628 mg, 2,95 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 49, etapa 2, como un sólido blanquecino (25 mg, 4 %). EM: $m/z = 293,3 (M+H)^+$

Ejemplo 53

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-piperidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina

20

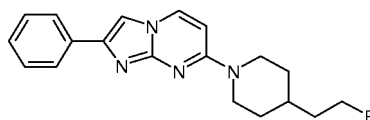


25 El producto se obtuvo partiendo de 4-piperidin-1-il-pirimidin-2-ilamina (250 mg, 1,40 mmol, ejemplo 49, etapa 1) y 2-bromo-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etanona (545 mg, 2,10 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 49, etapa 2, como un sólido blanquecino (49 mg, 10 %).

Ejemplo 54

7-[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina

30



Etapa 1: 4-(2-hidroxi-etil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

35 A una solución de 2-(piperidin-4-il)etanol (2,42 g, 18,7 mmol) en diclorometano (24 ml) se añadió en nitrógeno a 0 °C dicarbonato de di-terc-butilo (4,09 g, 4,35 ml, 18,7 mmol). Hubo una fuerte evolución gaseosa. La solución se agitó a 0 °C durante 15 min y a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (50 ml), hidrógeno sulfato de potasio (solución acuosa al 10 %), 50 ml) y salmuera (50 ml). Las capas acuosas se reextrajeron con diclorometano (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio para dar un aceite incoloro (4,1 g, 95 %). EM: $m/z = 230,5 (M+H)^+$.

Etapa 2: 4-(2-fluoroetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

45 A una solución de 4-(2-hidroxi-etil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,22 g, 9,7 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió gota a gota entre 0–8 °C trifluoruro de dietilaminoazufre (1,72 g, 1,41 ml, 10,7 mmol) en nitrógeno. La solución se

agitó a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante otras 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con carbonato de sodio (solución acuosa 1 M, 50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). Las capas acuosas se reextrajeron con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron. El producto se obtuvo después de purificación mediante cromatografía ultrarrápida (usando gel de sílice y un gradiente heptano/acetato de etilo) como un líquido incoloro (1,26 g, 56 %). EM: m/z = 231 (M)⁺

Etapa 3: Clorhidrato de 4-(2-fluoro-etil)-piperidina

Una suspensión de 4-(2-fluoroetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,21 g, 5,23 mmol) en ácido clorhídrico (4 M en dioxano, 5,23 ml, 20,9 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se concentró al vacío y se secó a alto vacío para dar el producto como un sólido blanco (906 mg, 100 %). EM: m/z = 132,2 (M-HCl+H)⁺

Etapa 4: 4-[4-(2-fluoro-etil)-piperidin-1-il]-pirimidin-2-ilamina

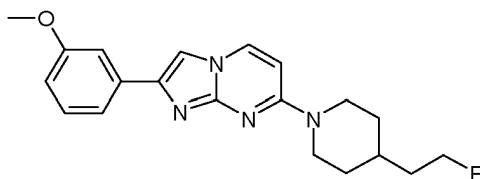
El producto se obtuvo partiendo de 4-cloro-pirimidin-2-ilamina (4 g, 31 mmol), clorhidrato de 4-(2-fluoro-etil)-piperidina (5,7 g, 34,1 mmol) y carbonato de potasio (6,4 g, 46,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 49, etapa 1, como un sólido amarillo claro pegajoso (5,4 g, 78 %). EM: m/z= 225,0 (M+H)⁺.

Etapa 5: 7-[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina

El producto se obtuvo partiendo de 4-[4-(2-fluoro-etil)-piperidin-1-il]-pirimidin-2-ilamina (250 mg, 1,11 mmol) y 2-bromo-1-fenil-etanona (332 mg, 1,67 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 49, etapa 2, y purificación final mediante HPLC preparativa (usando Reprosil Gold, 250x20 mm, 5µ/C18, metanol/acetato de amonio 10 mM en agua) como un sólido blanquecino (90 mg, 25 %). EM: m/z= 325,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 55

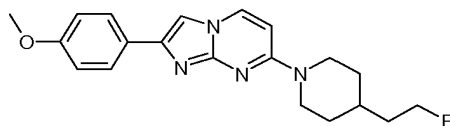
7-[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina



El producto se obtuvo partiendo de 4-[4-(2-fluoro-etil)-piperidin-1-il]-pirimidin-2-ilamina (250 mg, 1,11 mmol, ejemplo 54, etapa 4) y 2-bromo-1-(3-metoxi-fenil)-etanona (383 mg, 1,67 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 54, etapa 5, como un sólido blanquecino (30 mg, 8). EM: m/z= 355,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 56

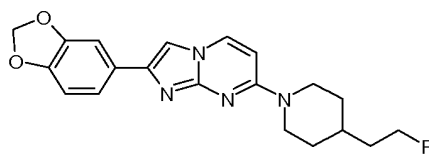
7-[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina



El producto se obtuvo partiendo de 4-[4-(2-fluoro-etil)-piperidin-1-il]-pirimidin-2-ilamina (300 mg, 1,34 mmol, ejemplo 54, etapa 4) y 2-bromo-1-(4-metoxi-fenil)-etanona (460 mg, 2,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 49, etapa 2, y purificación final mediante HPLC preparativa (utilizando Xterra RP18, 250x19 mm, 10 µ/C18, acetonitrilo/amoníaco al 0,1 % en agua) como un sólido blanquecino (60 mg, 13 %). EM: m/z= 355,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 57

2-(1,3-benzodioxol-5-il)-7-[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]imidazo[1,2-a]pirimidina

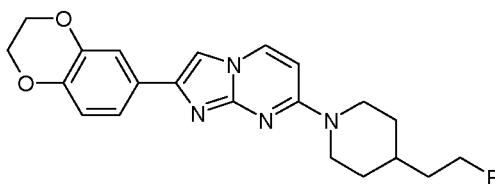


5 El producto se obtuvo partiendo de 4-[4-(2-fluoro-etil)-piperidin-1-il]-pirimidin-2-ilamina (250 mg, 1,11 mmol, ejemplo 54, etapa 4) y 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-bromo-etanona (406 mg, 1,67 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 54, etapa 5, como un sólido blanquecino (20 mg, 5 %). EM: $m/z = 369,1$ (M+H)⁺.

Ejemplo 58

2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-7-[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]imidazo[1,2-a]pirimidina

10

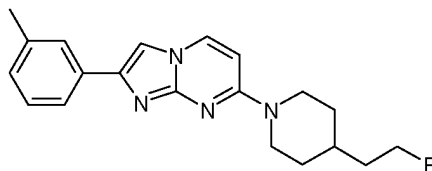


15 El producto se obtuvo partiendo de 4-[4-(2-fluoro-etil)-piperidin-1-il]-pirimidin-2-ilamina (250 mg, 1,11 mmol, ejemplo 54, etapa 4) y 2-bromo-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etanona (430 mg, 1,67 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 54, etapa 5, como un sólido blanquecino (110 mg, 26 %). EM: $m/z = 383,2$ (M+H)⁺.

Ejemplo 59

7-[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]-2-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

20

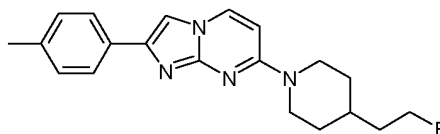


25 El producto se obtuvo partiendo de 4-[4-(2-fluoro-etil)-piperidin-1-il]-pirimidin-2-ilamina (250 mg, 1,11 mmol, ejemplo 54, etapa 4) y 2-bromo-1-m-tolil-etanona (356 mg, 1,67 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 54, etapa 5, como un sólido blanquecino (90 mg, 24 %). EM: $m/z = 339,1$ (M+H)⁺.

Ejemplo 60

7-[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

30

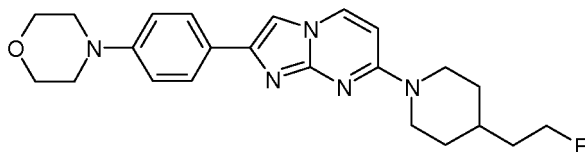


35 El producto se obtuvo partiendo de 4-[4-(2-fluoroetil)-piperidin-1-il]-pirimidin-2-ilamina (300 mg, 1,34 mmol, ejemplo 54, etapa 4) y 2-bromo-1-p-tolil-etanona (427 mg, 2,00 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 54, etapa 5, como un sólido blanquecino (15 mg, 3 %). EM: $m/z = 339,3$ (M+H)⁺.

Ejemplo 61

4-[4-[7-[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenil]morfolino

40

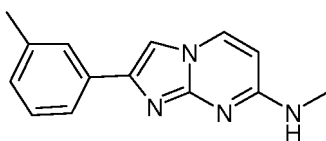


5 El producto se obtuvo partiendo de 4-[4-(2-fluoro-etil)-piperidin-1-il]-pirimidin-2-ilamina (250 mg, 1,11 mmol, ejemplo 54, etapa 4) y 2-bromo-1-(4-morfolin-4-il-fenil)-etanona (474 mg, 1,67 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 54, etapa 5, como un sólido blanquecino (30 mg, 6 %). EM: m/z= 410,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 62

N-metil-2-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

10

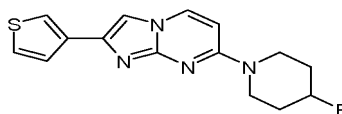


15 El producto se obtuvo partiendo de N4-metilpirimidin-2,4-diamina (30,0 mg, 242 μmol, ejemplo 1, etapa 1) y 2-bromo-1-m-toliletanona (77,2 mg, 362 μmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido amarillo claro (18 mg, 31 %). EM: m/z= 239,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 63

7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-tiofen-3-ilimidazo[1,2-a]pirimidina

20



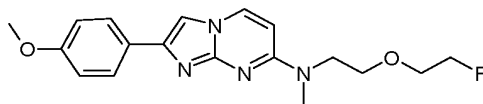
25 A una solución amarillo claro de 4-(4-fluoropiperidin-1-il)pirimidin-2-amina (50 mg, 255 μmol, ejemplo 2, etapa 1) y 2-bromo-1-(tiofen-3-il)etanona (57,5 mg, 280 μmol) en acetona (1 ml) se añadió a temperatura ambiente ácido p-toluensulfónico monohidratado (48,5 mg, 255 μmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 48 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se agitó en NaHCO₃ (solución acuosa saturada, 5 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3x15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron. El producto se obtuvo después de purificación mediante cromatografía ultrarrápida (usando gel de sílice y un gradiente de acetato de etilo/metanol) y posterior HPLC preparativa (usando Gemini 5μC18, 50x21,2 mm, 5μC18, acetonitrilo/trietilamina al 0,1 % en agua) como un sólido blanco (2,4 mg, 3 %). EM: m/z= 303,5 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 64

N-[2-(2-fluoroetoxi)etil]-2-(4-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

35



Etapa 1: 7-cloro-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina y 7-bromo-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

40 Una solución amarillo claro de 4-cloropirimidin-2-amina (2,0 g, 15,4 mmol) y 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona (5,3 g, 23,2 mmol) en acetona (94,0 ml) se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y lavó con acetona (~20 ml) y el sólido amarillo resultante se secó a alto vacío durante 4 h. El producto en bruto se vertió en NaHCO₃ (solución acuosa saturada, 200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (6x100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y evaporaron. La mezcla de productos se obtuvo después de purificación mediante cromatografía ultrarrápida (usando gel de sílice y acetato de etilo) como un sólido amarillo claro (245 mg, 5 %). EM: m/z = 260,0 & 304,0 (M+H)⁺

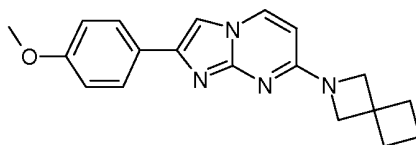
45

Etapa 2: N-[2-(2-fluoroetoxi)etil]-2-(4-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

Una mezcla de 7-cloro-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina y 7-bromo-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina (50 mg, 193 μmol en relación a cloruro) se combinó con DMSO (1,0 ml) en nitrógeno para dar una suspensión blanquecina. Se añadieron clorhidrato de 2-(2-fluoroetoxi)-N-metiletanamina (36,4 mg, 231 μmol y diisopropiletanamina, (99,5 mg, 131 μl , 770 μmol) y la mezcla de reacción se agitó a 130 $^{\circ}\text{C}$ durante 3 h. La solución marrón se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con diclorometano (3x5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y evaporaron. El producto se obtuvo después de purificación mediante cromatografía ultrarrápida (usando fase de amina en gel de sílice y un gradiente de heptano/acetato de etilo) como un sólido amarillo (45 mg, 67 %).
EM: $m/z = 345,5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 65

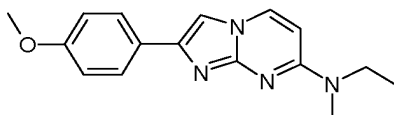
7-(2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina



El producto se obtuvo partiendo de 7-cloro-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina y 7-bromo-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina (50 mg, 193 μmol en relación a cloruro, ejemplo 64, etapa 1) y clorhidrato de 2-azaespiro[3.3] heptano (25,7 mg, 193 μmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 64, etapa 2, como un sólido amarillo claro (14 mg, 22 %).
EM: $m/z = 321,5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 66

N-etil-2-(4-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

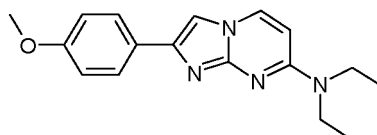


El producto se obtuvo partiendo de 7-cloro-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina y 7-bromo-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina (50 mg, 193 μmol en relación a cloruro, ejemplo 64, etapa 1) y N-metiletanamina (11,4 mg, 193 μmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 64, etapa 2, como un sólido amarillo (10 mg, 18 %).

EM: $m/z = 283,5$ ($\text{M}+\text{H}$)

Ejemplo 67

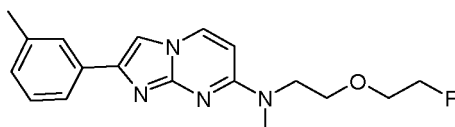
N,N-dietil-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina



El producto se obtuvo partiendo de 7-cloro-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina y 7-bromo-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina (50 mg, 193 μmol en relación a cloruro, ejemplo 64, etapa 1) y dietilamina (21,2 mg, 30 μl , 290 μmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 64, etapa 2, como un sólido amarillo (26 mg, 45 %). EM: $m/z = 297,2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 68

N-[2-(2-fluoroetoxi)etil]-N-metil-2-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina



Etapa 1: 7-cloro-2-m-tolilimidazo[1,2-a]pirimidina

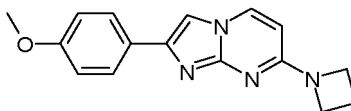
5 El producto se obtuvo partiendo de 4-cloropirimidin-2-amina (1,0 g, 7,72 mmol) y 2-bromo-1-m-toliletanona (2,47 g, 11,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido marrón (535 mg, 25 %). EM: m/z= 244,4 (M+H)⁺.

Etapa 2: N-[2-(2-fluoroetoxi)etil]-N-metil-2-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

10 El producto se obtuvo partiendo de 7-cloro-2-m-tolilimidazo[1,2-a]pirimidina (50 mg, 205 μmol) y clorhidrato de 2-(2-fluoroetoxi)-N-metiletanamina (38,8 mg, 246 μmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 64, etapa 2, y posterior TLC preparativa (usando gel de sílice 1 mm y acetato de etilo) como un sólido oleoso marrón claro (18 mg, 27 %). EM: m/z= 329,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 69

7-(azetidino-1-il)-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina



Etapa 1: 4-(azetidino-1-il)pirimidin-2-amina

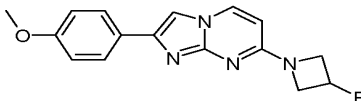
20 Un frasco de microondas se cargó con 4-cloropirimidin-2-amina (0,300 g, 2,32 mmol), azetidina (271 mg, 0,32 ml, 4,75 mmol), N,N-diisopropiletanamina (363 mg, 0,49 ml, 2,81 mmol) y metanol (3,0 ml). El frasco se purgó con argón, se cerró y agitó a 60 °C (temperatura de baño de aceite) durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo (sólido amarillo pálido) se suspendió en agua, se filtró y enjuagó con agua. El producto se obtuvo después de secar el residuo a alto vacío como un polvo blanquecino (287 mg, 82 %). EM: m/z= 151,4 (M+H)⁺.

Etapa 2: 7-(azetidino-1-il)-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

30 Un frasco de microondas se cargó con 4-(azetidino-1-il)pirimidin-2-amina (0,050 g, 333 μmol), 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona (80 mg, 349 μmol) y acetona (0,6 ml). El frasco se purgó con argón y se cerró. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C (= temperatura de baño de aceite) durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con diclorometano y solución saturada de Na₂CO₃. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El producto se obtuvo después de la trituration del residuo (sólido amarillo claro) con acetato de etilo y unas gotas de metanol como un polvo blanquecino (72 mg, 77 %). EM: m/z= 281,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 70

7-(3-fluoroazetidino-1-il)-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina



Etapa 1: 4-(3-fluoroazetidino-1-il)pirimidin-2-amina

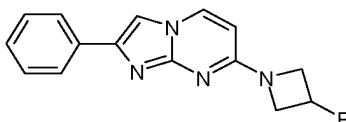
45 El producto se obtuvo partiendo de 4-cloropirimidin-2-amina (0,400 g, 3,09 mmol) y clorhidrato de 3-fluoroazetidina (379 mg, 3,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 69, etapa 1, como un polvo blanquecino (257 mg, 50 %). EM: m/z= 169,3 (M+H)⁺.

Etapa 2: 7-(3-fluoroazetidino-1-il)-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

Un frasco de microondas se cargó con 4-(3-fluoroazetidín-1-il)pirimidín-2-amina (0,050 g, 297 μmol), 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona (72 mg, 314 μmol) y acetona (0,5 ml). El frasco se purgó con argón y se cerró. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C (= temperatura de baño de aceite) durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetona (~0,5 ml) y agua (1 ml) y se basificó con solución de hidróxido de amonio (~25 %, ~0,5 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, se filtró y lavó con agua y acetona. El producto se obtuvo después de secar el residuo a alto vacío como un sólido blanquecino (41 mg, 46,2 %). EM: $m/z = 299,4$ (M+H)⁺.

Ejemplo 71

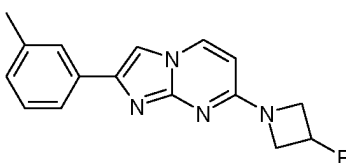
7-(3-fluoroazetidín-1-il)-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina



El producto se obtuvo partiendo de 4-(3-fluoroazetidín-1-il)pirimidín-2-amina (50 mg, 297 μmol , ejemplo 70, etapa 1) y 2-bromo-1-feniletanona (63 mg, 317 μmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 69, etapa 2, como un polvo blanquecino (45 mg, 56 %). EM: $m/z = 269,4$ (M+H)⁺.

Ejemplo 72

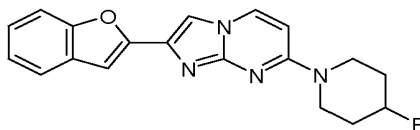
7-(3-fluoroazetidín-1-il)-2-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina



El producto se obtuvo partiendo de 4-(3-fluoroazetidín-1-il)pirimidín-2-amina (50 mg, 297 μmol , ejemplo 70, etapa 1) y 2-bromo-1-m-toliletanona (72 mg, 321 μmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 69, etapa 2, como un polvo amarillo claro (39 mg, 46 %). EM: $m/z = 283,5$ (M+H)⁺.

Ejemplo 73

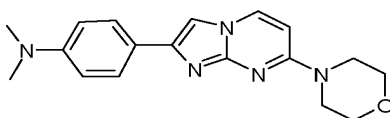
2-(1-benzofuran-2-il)-7-(4-fluoropiperidín-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina



El producto se obtuvo partiendo de 4-(4-fluoropiperidín-1-il)pirimidín-2-amina (50 mg, 255 μmol , ejemplo 2, etapa 1) y 1-(benzofuran-2-il)-2-bromoetanona (67,0 mg, 280 μmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 63 después de purificación única mediante cromatografía ultrarrápida como un sólido blanquecino (31 mg, 36 %). EM: $m/z = 337,6$ (M+H)⁺.

Ejemplo 74

N,N-dimetil-4-(7-morfolín-4-ilimidazo[1,2-a]pirimidín-2-il)anilina



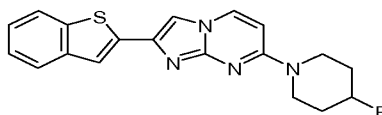
El producto se obtuvo partiendo de 4-morfolín-4-il-pirimidín-2-ilamina (120 mg, 666 μmol , ejemplo 25, etapa 1) y 2-bromo-1-(4-(dimetilamino)fenil)etanona (161 mg, 666 μmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1,

etapa 2, como un sólido amarillo claro (19 mg, 8 %). EM: $m/z = 324,5 (M+H)^+$.

Ejemplo 75

5

2-(1-benzotiofen-2-il)-7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina



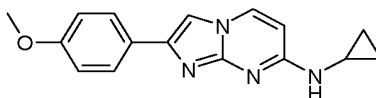
10

Una suspensión de 4-(4-fluoropiperidin-1-il)pirimidin-2-amina (74 mg, 377 μmol , ejemplo 2, etapa 1), 1-(benzo[b]tiofen-2-il)-2-bromoetanona (144 mg, 566 μmol) y NaHCO_3 (47,5 mg, 566 μmol) en metanol (1,5 ml) se agitó a 76 °C en argón durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en NaOH (solución acuosa 1 N). La mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron. El producto se obtuvo después de purificación mediante cromatografía ultrarrápida (usando una fase de amina en gel de sílice y un gradiente de heptano/acetato de etilo) como un sólido marrón claro (85 mg, 64 %). EM: $m/z = 353,4 (M+H)^+$.

15

Ejemplo 76

N-ciclopropil-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina



20

Etapa 1: N4-ciclopropilpirimidin-2,4-diamina

25

A una solución de 4-cloropirimidin-2-amina (0,300 g, 2,32 mmol) y carbonato de potasio (640 mg, 4,63 mmol) en DMF (3,0 ml) se añadió ciclopropilamina (1207 mg, 1,49 ml, 21,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C (= temperatura de baño de aceite) durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo y agua y la capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron tres veces con agua y una vez con salmuera. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron. El producto se obtuvo después de la trituración del residuo (sólido amarillo) con éter dietílico como un sólido blanquecino (193 mg, 55 %). EM: $m/z = 151,4 (M+H)^+$.

30

Etapa 2: N-ciclopropil-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

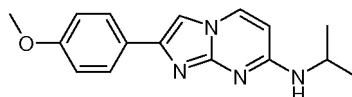
35

El producto se obtuvo partiendo de N4-ciclopropilpirimidin-2,4-diamina (50 mg, 333 μmol) y 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona (81 mg, 354 μmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 69, etapa 2, como un sólido amarillo claro (43 mg, 41 %). EM: $m/z = 281,5 (M+H)^+$.

Ejemplo 77

40

N-Isopropil-2-(4-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina



45

Etapa 1: N4-isopropilpirimidin-2,4-diamina

50

Un frasco de microondas se cargó con 4-cloropirimidin-2-amina (300 mg, 2,32 mmol), isopropilamina (828 mg, 1,2 ml, 14,0 mmol) y agua (1,0 ml). El frasco se purgó con argón, se cerró y agitó a 180 °C durante 30 minutos bajo irradiación microondas (precaución: la presión alcanzó > 2 MPa (20 bar)). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con diclorometano y agua. La capa orgánica se lavó con agua y las capas acuosas se reextrajeron con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron. El producto se obtuvo después de triturar el residuo con éter dietílico y unas gotas de acetato de etilo como un sólido blanquecino (282 mg, 80 %).

55

EM: $m/z = 153,4 (M+H)^+$.

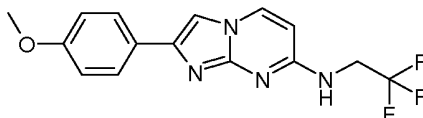
Etapa 2: N-isopropil-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

El producto se obtuvo partiendo de N4-isopropilpirimidin-2,4-diamina (0,050 g, 329 μmol) y 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona (79 mg, 345 μmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 69, etapa 2, y purificación final mediante cromatografía ultrarrápida (usando gel de sílice y un gradiente de diclorometano/metanol) como un sólido amarillo claro (59 mg, 64 %).

EM: $m/z = 283,5$ (M+H)⁺.

Ejemplo 78

2-(4-metoxifenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina



Etapa 1: N4-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-2,4-diamina

El producto se obtuvo partiendo de 4-cloropirimidin-2-amina (300 mg, 2,32 mmol) y 2,2,2-trifluoroetilamina (1,26 g, 1,0 ml, 12,7 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 77, etapa 1, sin trituration final como un sólido amarillo claro (121 mg, 26 %).

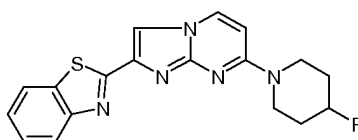
Etapa 2: 2-(4-metoxifenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

El producto se obtuvo partiendo de N4-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-2,4-diamina (0,055 g, 272 μmol) y 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona (66 mg, 288 μmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 69, etapa 2, como un sólido amarillo claro (47 mg, 54 %).

EM: $m/z = 323,4$ (M+H)⁺.

Ejemplo 79

2-[7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-1,3-benzotiazol

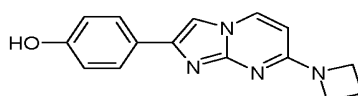


Un frasco de microondas se cargó con 4-(4-fluoropiperidin-1-il)pirimidin-2-amina (50 mg, 255 μmol) y MeOH (849 μl) y se agitó durante 5 min para dar una solución incolora. Se añadieron 1-(benzo[d]tiazol-2-il)-2-bromoetanona (91,4 mg, 357 μmol) y bicarbonato de sodio (21,4 mg, 255 μmol), el frasco se selló y la mezcla de reacción se agitó a 76 °C durante 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con NaOH 1 M y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El producto se obtuvo después de purificación mediante cromatografía ultrarrápida (usando gel de sílice y un gradiente de diclorometano/metanol/amoníaco) como un polvo naranja (67 mg, 74 %).

EM: $m/z = 354,5$ (M+H)⁺.

Ejemplo 80

4-[7-(azetidín-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenol



Un frasco de microondas se cargó 4-(azetidín-1-il)pirimidin-2-amina (70 mg, 466 μmol , ejemplo 69, etapa 1), 2-bromo-1-(4-hidroxifenil)etanona (105 mg, 489 μmol) y acetona (0,70 ml). El frasco se purgó con argón, se cerró y agitó a 70 °C (= temperatura de baño de aceite) durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y, a continuación, se diluyó con diclorometano y solución saturada de NaHCO₃, donde se formó un precipitado en la capa

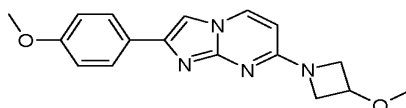
acuosa. La capa acuosa se filtró, enjuagó con agua y acetato de etilo y el producto se obtuvo después de secar el residuo a alto vacío como un sólido amarillo claro (115 mg, 93 %).

EM: $m/z = 267,5$ (M+H)⁺.

5

Ejemplo 81

7-(3-metoxiazetidín-1-il)-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina



10

Etapa 1: 4-(3-metoxiazetidín-1-il)pirimidín-2-amina

El producto se obtuvo partiendo de 4-cloropirimidín-2-amina (300 mg, 2,32 mmol), clorhidrato de 3-metoxiazetidina (572 mg, 4,63 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (888 mg, 1,2 ml, 6,87 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 77, etapa 1, después de trituración final con acetato de etilo como un sólido amarillo claro (179 mg, 43 %).

15

EM: $m/z = 181,4$ (M+H)⁺.

Etapa 2: 7-(3-metoxiazetidín-1-il)-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

El producto se obtuvo partiendo de 4-(3-metoxiazetidín-1-il)pirimidín-2-amina (0,050 g, 277 μ mol) y 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona (67 mg, 292 μ mol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 69, etapa 2, y purificación final mediante cromatografía ultrarrápida (usando gel de sílice y un gradiente de diclorometano/metanol) como un sólido amarillo claro (54 mg, 63 %).

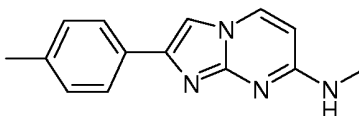
25

EM: $m/z = 311,5$ (M+H)⁺.

30

Ejemplo 82

N-metil-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidín-7-amina



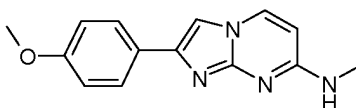
El producto se obtuvo partiendo de N4-metilpirimidín-2,4-diamina (50 mg, 403 μ mol, ejemplo 1, etapa 1) y 2-bromo-1-p-toliletanona (129 mg, 604 μ mol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido blanquecino (38 mg, 40 %). EM: $m/z = 239,5$ (M+H)⁺.

35

40

Ejemplo 83

2-(4-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidín-7-amina



El producto se obtuvo partiendo de N4-metilpirimidín-2,4-diamina (200 mg, 1,61 mmol, ejemplo 1, etapa 1) y 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona (554 mg, 2,42 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido amarillo (284 mg, 69 %).

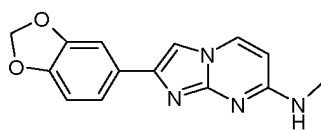
45

EM: $m/z = 255,5$ (M+H)⁺.

50

Ejemplo 84

2-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidín-7-amina

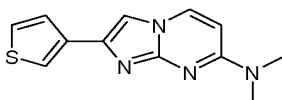


El producto se obtuvo partiendo de N4-metilpirimidin-2,4-diamina (50 mg, 403 μ mol, ejemplo 1, etapa 1) y 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-bromoetanona (147 mg, 604 μ mol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido amarillo claro (57 mg, 53 %).

EM: m/z= 269,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 85

N,N-dimetil-2-tiofen-3-ilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

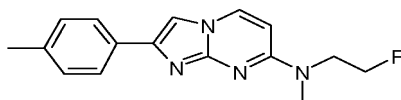


El producto se obtuvo partiendo de N4,N4-dimetilpirimidin-2,4-diamina (100 mg, 724 μ mol, ejemplo 18, etapa 1) y 2-bromo-1-(tiofen-3-il)etanona (223 mg, 1,09 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 75 como un sólido amarillo claro (40 mg, 23 %).

EM: m/z= 245,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 86

N-(2-fluoroetil)-N-metil-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

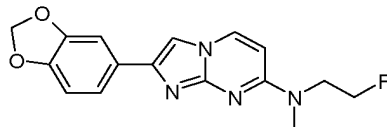


El producto se obtuvo partiendo de N4-(2-fluoroetil)-N4-metilpirimidin-2,4-diamina (50 mg, 294 μ mol, ejemplo 21, etapa 1) y 2-bromo-1-p-toliletanona (93,9 mg, 441 μ mol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido blanco (5,4 mg, 6 %).

EM: m/z= 285,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 87

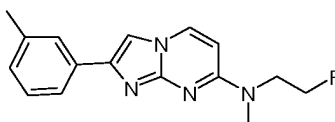
2-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-(2-fluoroetil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina



El producto se obtuvo partiendo de N4-(2-fluoroetil)-N4-metilpirimidin-2,4-diamina (50 mg, 294 μ mol, ejemplo 21, etapa 1) y 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-bromoetanona (107 mg, 441 μ mol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido amarillo claro (43 mg, 44 %). EM: m/z= 315,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 88

N-(2-fluoroetil)-N-metil-2-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina



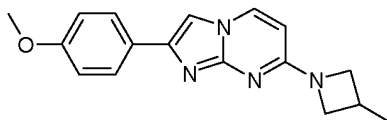
El producto se obtuvo partiendo de N4-(2-fluoroetil)-N4-metilpirimidin-2,4-diamina (50 mg, 294 μmol , ejemplo 21, etapa 1) y 2-bromo-1-m-toliletanona (93,9 mg, 441 μmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido marrón claro (5 mg, 5 %).

5 EM: $m/z = 285,5$ (M+H)⁺.

Ejemplo 89

2-(4-metoxifenil)-7-(3-metilazetididin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina

10



Etapa 1: 4-(3-metilazetididin-1-il)pirimidin-2-amina

15 El producto se obtuvo partiendo de 4-cloropirimidin-2-amina (0,240 g, 1,85 mmol), bencenosulfonato de 3-metilazetidina (680 mg, 2,96 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (666 mg, 0,90 ml, 5,15 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 77, etapa 1, y trituración final con muy poco acetato de etilo como un sólido amarillo claro (112 mg, 33 %).

20 EM: $m/z = 165,4$ (M+H)⁺.

Etapa 2: 2-(4-metoxifenil)-7-(3-metilazetididin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina

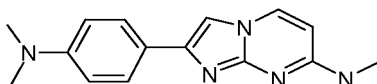
25 El producto se obtuvo partiendo de 4-(3-metilazetididin-1-il)pirimidin-2-amina (0,055 g, 301 μmol) y 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona (76 mg, 332 μmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 69, etapa 2, y purificación final mediante cromatografía ultrarrápida (usando gel de sílice y un gradiente de diclorometano/metanol) como un sólido amarillo claro (68 mg, 77 %).

30 EM: $m/z = 295,5$ (M+H)⁺.

35

Ejemplo 90

2-[4-(dimetilamino)fenil]-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina



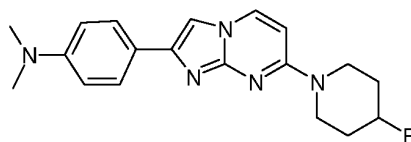
40

El producto se obtuvo partiendo de N4-metilpirimidin-2,4-diamina (100 mg, 806 μmol , ejemplo 1, etapa 1) y 2-bromo-1-(4-(dimetilamino)fenil)etanona (234 mg, 967 μmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido amarillo (168 mg, 78 %). EM: $m/z = 268,5$ (M+H)⁺.

45

Ejemplo 91

4-[7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-N,N-dimetilanilina



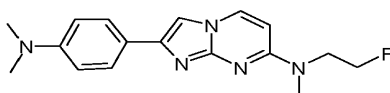
50

El producto se obtuvo partiendo de 4-(4-fluoropiperidin-1-il)pirimidin-2-amina (50 mg, 255 μmol , ejemplo 2, etapa 1) y 2-bromo-1-(4-(dimetilamino)fenil)etanona (92,5 mg, 382 μmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido amarillo claro (13 mg, 15 %). EM: $m/z = 340,5$ (M+H)⁺.

55

Ejemplo 92

2-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(2-fluoroetil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

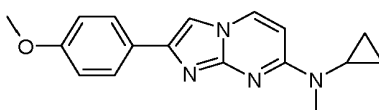


El producto se obtuvo partiendo de N4-(2-fluoroetil)-N4-metilpirimidin-2,4-diamina (120 mg, 705 μ mol, ejemplo 21, etapa 1) y 2-bromo-1-(4-(dimetilamino)fenilo)etanona (205 mg, 846 μ mol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, después de trituración del producto en bruto con éter dietílico y purificación final mediante cromatografía ultrarrápida (usando fase de amina en gel de sílice y un gradiente de heptano/acetato de etilo) como un sólido amarillo (42 mg, 19 %).

EM: m/z= 314,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 93

N-ciclopropil-2-(4-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina



Etapa 1: N4-ciclopropil-N4-metilpirimidin-2,4-diamina

El producto se obtuvo partiendo de 4-cloropirimidin-2-amina (300 mg, 2,32 mmol) y N-metilciclopropanamina (494 mg, 6,95 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 77, etapa 1, y trituración final con acetato de etilo como un sólido blanco (237 mg, 62 %).

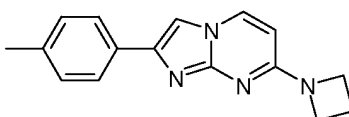
EM: m/z= 165,4 (M+H)⁺.

Etapa 2: N-ciclopropil-2-(4-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

El producto se obtuvo partiendo de N4-ciclopropil-N4-metilpirimidin-2,4-diamina (60 mg, 365 μ mol) y 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona (88 mg, 384 μ mol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 69, etapa 2, y trituración final con acetona como un sólido blanquecino (67 mg, 59 %). EM: M = 295,5 (M+H)⁺

Ejemplo 94

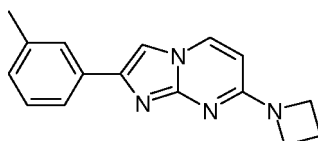
7-(azetidín-1-il)-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina



El producto se obtuvo partiendo de 4-(azetidín-1-il)pirimidin-2-amina (60 mg, 400 μ mol, ejemplo 69, etapa 1) y 2-bromo-1-p-toliletanona (90 mg, 422 μ mol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 69, etapa 2, seguido de purificación mediante cromatografía ultrarrápida (usando gel de sílice y un gradiente de diclorometano/metanol) y trituración final con acetato de etilo y unas gotas de metanol como un sólido blanquecino (75 mg, 71 %). EM: m/z= 265,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 95

7-(azetidín-1-il)-2-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina



El producto se obtuvo partiendo de 4-(azetidín-1-il)pirimidin-2-amina (60 mg, 400 μ mol, ejemplo 69, etapa 1) y 2-bromo-1-m-toliletanona (90 mg, 422 μ mol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 69, etapa 2, y purificación final mediante cromatografía ultrarrápida (usando gel de sílice y un gradiente de diclorometano/metanol) como un sólido

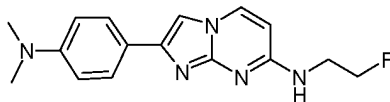
amarillo claro (65 mg, 61 %).

EM: $m/z = 265,4$ (M+H)⁺.

5

Ejemplo 96

2-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(2-fluoroetil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina



10

Etapa 1: N4-(2-fluoroetil)pirimidin-2,4-diamina

A una suspensión amarilla de 4-cloropirimidin-2-amina (0,50 g, 19,3 mmol) en N-metil-2-pirrolidiona (3 ml) se añadieron carbonato de potasio (2,67 g, 19,3 mmol) y clorhidrato de 2-fluoroethanamina (1,15 g, 11,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C bajo irradiación microondas durante 10 min. La mezcla se vertió en agua helada (50 ml) y NaOH (1 N, 4 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y evaporaron. El producto se obtuvo después de purificación mediante cromatografía ultrarrápida (usando gel de sílice y un gradiente de diclorometano/metanol/amoníaco) como un sólido amarillo (70 mg, 12 %). EM: $m/z = 157,1$ (M+H)⁺.

15

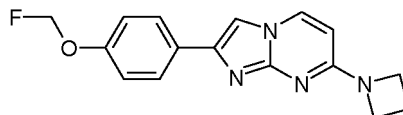
Etapa 2: 2-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(2-fluoroetil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

El producto se obtuvo partiendo de N4-(2-fluoroetil)pirimidin-2,4-diamina (70 mg, 448 μmol) y 2-bromo-1-(4-(dimetilamino)fenil)etanona (163 mg, 672 μmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido amarillo (24 mg, 18 %). EM: $m/z = 300,2$ (M+H)⁺.

20

Ejemplo 97

7-(azetidín-1-il)-2-[4-(fluorometoxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidina



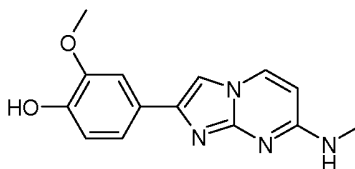
25

El producto se obtuvo partiendo de 4-(7-(azetidín-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol (120 mg, 451 μmol, ejemplo 80), 4-metilbencenosulfonato de fluorometilo (129 mg, 631 μmol) y carbonato de cesio (294 mg, 901 μmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 29 y purificación final mediante cromatografía ultrarrápida (usando gel de sílice y un gradiente de diclorometano/metanol) como un sólido marrón claro (67 mg, 47 %). EM: $m/z = 299,5$ (M+H)⁺.

30

Ejemplo 98

2-metoxi-4-[7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenol



35

El producto se obtuvo partiendo de N4-metilpirimidin-2,4-diamina (70 mg, 564 μmol, ejemplo 1, etapa 1) y 2-bromo-1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etanona (200 mg, 818 μmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, después de un tiempo de reacción incrementado (72 h) como un sólido naranja (56 mg, 37 %). EM: $m/z = 271,1$ (M+H)⁺.

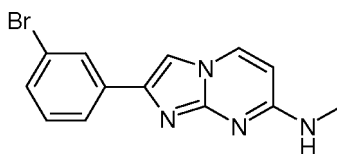
40

Ejemplo 99

2-(3-bromofenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

45

50

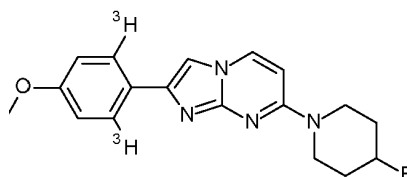


5 El producto se obtuvo partiendo de N4-metilpirimidin-2,4-diamina (20 mg, 161 μ mol, ejemplo 1, etapa 1) y 2-bromo-1-(3-bromofenil)etanona (65 mg, 234 μ mol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, después de un tiempo de reacción incrementado (72 h) como un sólido amarillo (13 mg, 26 %). EM: m/z= 303,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 100

7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(4-metoxi-2,6-ditritiofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

10



15

20

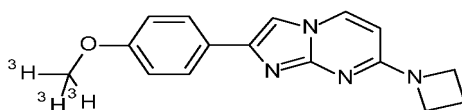
25

En un matraz de valoración de 2 ml, se disolvieron 7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina (2,2 mg, 6,7 μ mol) y catalizador de Crabtree (5,2 mg, 6,5 μ mol) en diclorometano (1,0 ml). El matraz se fijó al colector de tritio (RC-TRITEC) y se desgasificó mediante congelación-bombeo-descongelación. Se introdujo gas tritio y la solución naranja claro se agitó vigorosamente durante 4 horas en una atmósfera de tritio a 120 kPa (1200 mbar). La solución se enfrió con nitrógeno líquido y el exceso de gas tritio en el recipiente de reacción se reabsorbió en una trampa de uranio para tritio de desecho. El disolvente se liofilizó y el tritio lábil se eliminó mediante liofilización con una mezcla 9:1 de etanol y agua (3x1 ml) y tolueno (2x1 ml). El aceite parduzco restante se disolvió en etanol (1,5 ml) y se transfirió en un intercambiador de cationes SCX-2. El catalizador restante se eluyó con MeOH (10 ml) y se desechó, el producto se eluyó con NH₃ en MeOH (3,5 N, 10 ml), se recogió por separado, y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Nucleodur 100-5 Prep C-18, 5 μ m, 10x250 mm) usando acetonitrilo, agua y tampón a pH 7 como eluyente. Se obtuvieron 900 MBq (24 mCi) del compuesto del título con una pureza radioquímica de un 94 % y una actividad específica de 2,1 TBq/mmol (58 Ci/mmol), determinadas mediante espectrometría EM. El compuesto se almacenó como una solución etanólica. EM m/z: 331,2 (M+H)⁺

Ejemplo 101

7-(azetidín-1-il)-2-[4-(trítio)metoxi]fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

30



35

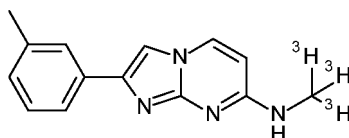
40

Una solución de [³H₃]-metiltosilato en tolueno (1 ml, 1,85 GBq, 0,66 μ mol) se transfirió a un reactor de 1,5 ml y se concentró bajo una corriente de argón. Se añadieron una solución de 4-[7-(azetidín-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenol (220 μ g, 0,85 μ mol) en DMF (0,2 ml) y carbonato de cesio (540 μ g, 1,6 μ mol), y el reactor se cerró herméticamente. La solución marrón se agitó a 55 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (10 ml) y se transfirió a un matraz de 25 ml. El disolvente y los subproductos volátiles se eliminaron mediante transferencia al vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (XBridge C18, 5 μ m, 10x250 mm) usando acetonitrilo, agua y tampón a pH 9 como eluyente. Se obtuvieron 150 MBq (4,1 mCi) del compuesto deseado con una pureza radioquímica de un 93 % y una actividad específica de 2,8 TBq/mmol (76 Ci/mmol). EM m/z: 286,2 (M+H)⁺

Ejemplo 102

2-(3-metilfenil)-N-(trítio)metil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

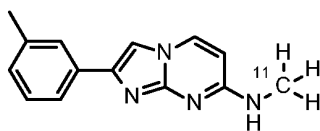
45



Una solución de [³H₃]-metiltosilato en tolueno (1 ml, 1,85 GBq, 0,66 μmol) se transfirió a un reactor de 1,5 ml y se concentró bajo una corriente de argón. Se añadieron una solución de 2-(3-metilfenil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina (380 μg, 1,7 μmol) en THF (0,24 ml) y carbonato de cesio (1400 mg, 4,3 μmol) y la mezcla de reacción se concentró a aproximadamente 50 μl. Después de enjuagar con THF (50 μl) el reactor se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó en porciones con diclorometano (30 ml) y se transfirió a un matraz de 50 ml. El disolvente y los subproductos volátiles se eliminaron mediante transferencia al vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (XBridge C18, 5 μm, 10x250 mm) usando acetonitrilo, agua y tampón a pH 2,5 como eluyente. Se obtuvieron 460 MBq (12,4 mCi) del compuesto deseado con una pureza radioquímica de un 94 % y una actividad específica de 2,6 TBq/mmol (70 Ci/mmol). EM m/z: 244,9 (M+H)⁺

Ejemplo 103

N-[¹¹C]metil-2-(m-tolil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina



Diez minutos antes del final de la producción de dióxido de carbono [¹¹C], el precursor, 2-(m-tolil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina (0,7 ± 0,3 mg) se disolvió en 200 μl de dimetilsulfóxido y 5 μl de hidróxido de sodio 6 N. Se produjo yoduro de metilo de carbono-11 ([¹¹C]MeI) partiendo de dióxido de carbono [¹¹C] por medio de metano [¹¹C] en un módulo FX_{MeI} de General Electric. Después de aproximadamente 10 minutos, se burbujeó [¹¹C]MeI a través del frasco precursor. Cuando la radioactividad alcanzó una meseta, se detuvo la retención y el frasco precursor se calentó a 80 °C durante 3 minutos.

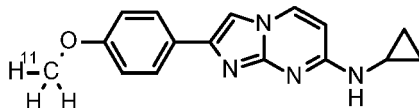
La mezcla de reacción se diluyó con 1 ml de agua para HPLC y se inyectó en la columna de HPLC semipreparativa (XBridge C-18, 10 μm, 10x150 mm), eluida con 20:80 de acetonitrilo:agua (formato de amonio 0,1 M) a 10 ml/min.

El efluente de HPLC se supervisó a 254 nm y un detector de radioactividad en línea. El producto, que se eluyó a aproximadamente 8,5 minutos, se recogió en 50 ml de agua que contenía aproximadamente 250 mg de ácido ascórbico. Después de cargar el producto en un SepPak Plus acondicionado para C-18, el SepPak se lavó con 10 ml de agua. El producto radiomarcado se eluyó del SepPak con 1 ml de etanol absoluto seguido de 10 ml de solución salina estéril a través de un filtro estéril hasta el frasco de producto final. Se eliminaron partes alícuotas del frasco de producto final para el análisis de control de calidad. Se realizó una HPLC analítica (XBridge C-18, 3,5 μm, 4,6x100 mm) eluida con 25:75 de acetonitrilo:tampón TEA a pH 7,2 a 2 ml/min supervisada a 254 nm para determinar la pureza radioquímica y química, la actividad específica y la identidad química.

El producto final, N-[¹¹C]metil-2-(m-tolil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina, se aisló en un rendimiento no corregido por decaimiento promedio de un 7,5 % (n=4) en 32 minutos. La radioactividad específica promedio del producto final fue 5534 mCi/μmol con una pureza radioquímica promedio de un 95,5 %).

Ejemplo 104

N-ciclopropil-2-(4-[¹¹C]metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina



Diez minutos antes del final de la producción de dióxido de carbono [¹¹C], el precursor, 4-[7-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenol (1,0 ± 0,3 mg) se disolvió en 200 μl de dimetilsulfóxido y se añadió hidruro de sodio sólido (0,6–1,0 mg). Se produjo yoduro de metilo de carbono-11 ([¹¹C]MeI) partiendo de dióxido de carbono [¹¹C] por medio de metano [¹¹C] en un módulo FX_{MeI} de General Electric. Después de aproximadamente 10 minutos, se burbujeó [¹¹C]MeI a través del frasco precursor. Cuando la radioactividad alcanzó una meseta, se detuvo la retención y el frasco precursor se calentó a 80 °C durante 3 minutos.

La mezcla de reacción se diluyó con 200 μl de disolvente para HPLC y se inyectó en la columna de HPLC semipreparativa (XBridge C-18, 10 μm, 10x150 mm), eluida con 25:75 de etanol absoluto: tampón TEA a pH 7,2 a 10 ml/min.

El efluente de HPLC se supervisó a 254 nm y un detector de radioactividad en línea. El producto, que se eluyó a aproximadamente 7 minutos, se recogió en 50 ml de agua que contenía aproximadamente 250 mg de ácido ascórbico.

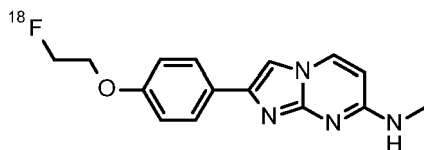
Después de cargar el producto en un Oasis SepPak Plus acondicionado, el SepPak se lavó con 10 ml de agua que contenía aproximadamente 50 mg de ácido ascórbico. El producto radiomarcado se eluyó del SepPak con 1 ml de etanol absoluto seguido de 10 ml de solución salina estéril a través de un filtro estéril hasta el frasco final.

Se eliminaron partes alícuotas del frasco de producto final para el análisis de control de calidad. Se realizó una HPLC analítica (XBridge C-18, 3,5 µm, 4,6x100 mm) eluida con 25:75 de acetonitrilo:tampón TEA a pH 7,2 a 2 ml/min supervisada a 254 nm para determinar la pureza radioquímica y química, la actividad específica y la identidad química.

El producto final, N-ciclopropil-2-(4-[¹¹C]metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina, se aisló en un rendimiento no corregido por decaimiento promedio de un 7,3 % (n=4) en 33,5 minutos. La radioactividad específica promedio del producto final fue 16870 mCi/µmol con una pureza radioquímica promedio de un 97,5 %).

Ejemplo 105

2-[4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]-N-metil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

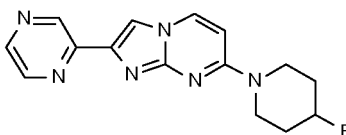


El precursor, 4-metilbencenosulfonato de 2-[4-[7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenoxi]etilo (2 + 0,5 mg), se disolvió en 400 µl de dimetilsulfóxido antes del final del bombardeo (EOB). En el EOB, el ion [¹⁸F]fluoruro acuoso, producido por el bombardeo de protones de agua enriquecida en [¹⁸O], se retuvo en una columna de intercambio iónico. La columna de intercambio iónico se eluyó con 150 µl de una solución madre de Krytpofix 2.2.2/carbonato de potasio (48 mg de Krytpofix 2.2.2 y 10 mg de carbonato de potasio disueltos en 600 µl de 1:1 de acetonitrilo:agua) en el frasco de reacción seguido de 250 µl de acetonitrilo. La solución de fluoruro se evaporó hasta sequedad a 110 °C por medio de flujo de nitrógeno y se secó adicionalmente de manera azeotrópica mediante dos adiciones de acetonitrilo (250 µl cada una). El frasco de reacción se transfirió de manera remota a la cavidad de microondas (Resonance Instruments) y se enfrió con aire comprimido durante 2 minutos. Se añadió el precursor y, a continuación, se sometió a microondas a 50 vatios durante 80 segundos, después de lo cual la solución se desactivó con 1 ml de agua.

La mezcla de reacción se inyectó en la columna de HPLC semipreparativa (XBridge C18, 10 µm, 10x150 mm) eluida con 30:70 de metanol:tampón trietilamina (pH 7,2) a 15 ml/min. El efluente de HPLC se supervisó a 254 nm y un detector de radioactividad en línea. Se observó el cromatograma semipreparativo (cromatograma mostrado a continuación) y se recogió el pico de producto de 2-[4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]-N-metil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina en 50 ml de agua que contenía 250 mg de ácido ascórbico y se reformuló usando un módulo SPE automatizado. La solución de producto se eluyó a través de un Oasis Plus SPE de Waters, se lavó con 10 ml de agua Milli-Q, a continuación, se eluyó con 1 ml de etanol absoluto y seguido de 10 ml de solución salina normal en el frasco de producto final por medio de un filtro de esterilización FG de Millipore de 0,22 µm. Se eliminaron partes alícuotas del frasco de producto final para el análisis de control de calidad. Se realizó una HPLC analítica (XBridge C18, 3,5 µm, 4,6x100 mm) eluida con 20:80 de acetonitrilo:tampón TEA (pH 7,2) a 2 ml/min supervisada a 254 nm para determinar la pureza radioquímica y química, la actividad específica y la identidad química. A continuación, se muestra un cromatograma analítico. La radiosíntesis de 40 minutos de 2-[4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]-N-metil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina produjo un producto final de 145 mCi, rendimiento no corregido por decaimiento de un 12,5 % (n = 1). El producto final tenía una radioactividad específica de 49.751 mCi/µmol y pureza radioquímica de un 96 %).

Ejemplo 106

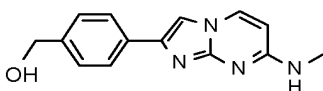
7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidina



El producto se obtuvo partiendo de bromhidrato de 4-(4-fluoropiperidin-1-il)pirimidin-2-amina y 2-bromo-1-(pirazin-2-il)etanona en lugar de 1-(benzo[d]tiazol-2-il)-2-bromoetanona de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 79 como un sólido amarillo claro (25 mg, 31 %). EM: m/z= 299,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 107

Aducto de [4-[7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenil]metanol-ácido acético

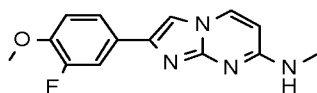


5 A una solución de éster metílico del ácido 4-(7-metilamino-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-benzoico (100 mg, 0,35 mmol, ejemplo 136) en THF (5 ml) se añadió hidruro de diisobutilaluminio (solución 2 M en tolueno, 0,35 ml, 0,708 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. A esta mezcla se añadió de nuevo hidruro de diisobutilaluminio (solución 2 M en tolueno, 0,885 ml, 1,77 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla se desactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl y el disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se extrajo con MeOH al 30 % en diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄anhidro, se filtró y evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto como un líquido blanco pegajoso (30 mg, 33 %). EM: m/z= 254,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 108

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

15

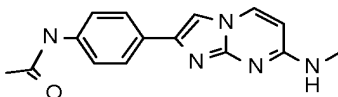


20 El producto se obtuvo partiendo de N4-metilpirimidin-2,4-diamina y 2-bromo-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)etanona en lugar de 2-bromo-1-feniletanona de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido blanco (65 mg, 45 %). EM: m/z= 273,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 109

N-(4-(7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenil)acetamida

25

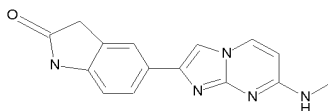


30 El producto se obtuvo partiendo de N4-metilpirimidin-2,4-diamina y N-(4-(2-bromoacetil)fenil)acetamida en lugar de 2-bromo-1-feniletanona de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido blanco (70 mg, 48 %). EM: m/z= 282,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 110

5-(7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)indolin-2-ona

35

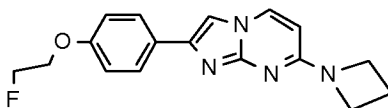


40 El producto se obtuvo partiendo de N4-metilpirimidin-2,4-diamina y 5-(2-bromoacetil)indolin-2-ona en lugar de 2-bromo-1-feniletanona de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido marrón claro (137 mg, 93 %). EM: m/z= 280,1 (M+H)⁺.

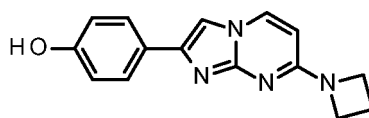
Ejemplo 111

7-(azetidín-1-il)-2-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

45

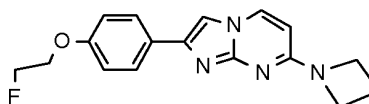


Etapa 1) 4-[7-(azetidín-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenol



5 El producto se obtuvo partiendo de 4-(azetidin-1-il)pirimidin-2-amina y 2-bromo-1-(4-hidroxifenil)etanona en lugar de 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 69, etapa 2, como un sólido amarillo claro (302 mg, 77 %). EM: m/z= 267,4 (M+H)⁺.

Etapa 2) 7-(azetidin-1-il)-2-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin

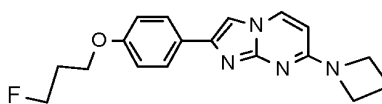


10 El producto se obtuvo partiendo de 4-[7-(azetidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenol en lugar de 3-(7-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol y 1-bromo-2-fluoroetano de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 16, etapa 3, como un sólido marrón claro (73 mg, 50 %). EM: m/z= 313,6 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 112

7-(azetidin-1-il)-2-(4-(3-fluoropropoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina



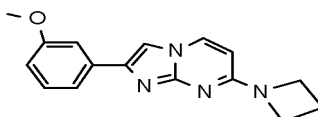
20

El producto se obtuvo partiendo de 4-[7-(azetidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenol en lugar de 3-(7-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol y 1-fluoro-3-yodopropano en lugar de 1-bromo-2-fluoroetano de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 16, etapa 3, como un sólido blanquecino (18 mg, 10 %). EM: m/z= 327,6 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 113

7-(azetidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina



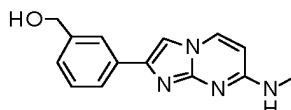
30

El producto se obtuvo partiendo de 4-(azetidin-1-il)pirimidin-2-amina y 2-bromo-1-(3-metoxifenil)etanona en lugar de 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 69, etapa 2, como un sólido blanquecino (18 mg, 15 %). EM: m/z= 281,6 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 114

Aducto de [3-[7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenil]metanol-ácido acético



40

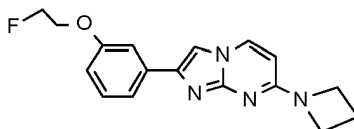
Etapa 1) 3-[7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]benzoato de metilo

45 El producto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 136 partiendo de N4-metil-pirimidin-2,4-diamina (200 mg, 1,63 mmol, ejemplo 1, etapa 1) y ácido 3-(2-bromo-acetil)-benzóico (1,5 g, 6,04 mmol) como un sólido blanco (135 mg, 12 %). EM: m/z= 283,0 (M+H)⁺.

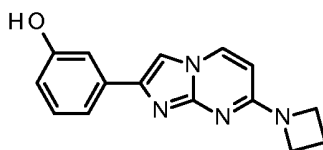
Etapa 2) Aducto de [3-[7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenil]metanol-ácido acético

El producto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 107 partiendo de 3-[7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]benzoato de metilo (135 mg, 0,478 mmol) como un sólido marrón (45 mg, 37 %). EM: m/z= 254,8 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 115**7-(azetidín-1-il)-2-(3-(2-fluoroetoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina**

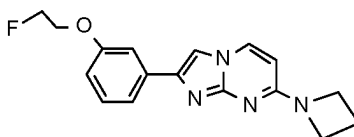
10

Etapa 1) 3-[7-(azetidín-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenol

15

El producto se obtuvo partiendo de 4-(azetidín-1-il)pirimidin-2-amina y 2-bromo-1-(3-hidroxifenil)etanona en lugar de 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 69, etapa 2, como un sólido blanquecino (445 mg, 67 %). EM: m/z= 267,5 (M+H)⁺.

20

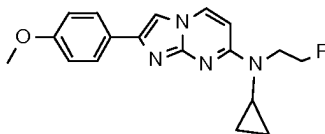
Etapa 2) 7-(azetidín-1-il)-2-(3-(2-fluoroetoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

25

El producto se obtuvo partiendo de 3-[7-(azetidín-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenol en lugar de 3-(7-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol y 1-bromo-2-fluoroetano de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 16, etapa 3, como un sólido amarillo claro (76 mg, 58 %). EM: m/z= 313,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 116**N-ciclopropil-N-(2-fluoroetil)-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina**

30



35

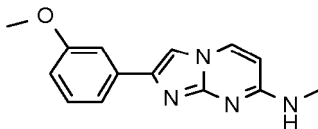
En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se disolvió N-ciclopropil-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina (0,095 g, 305 μmol, ejemplo 76) en 2,0 ml de DMF. Se añadió hidruro de sodio, dispersión al 60 % en aceite mineral (24 mg, 550 μmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. A continuación, se añadió 1-bromo-2-fluoroetano (47,6 mg, 28 μl, 375 μmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

40

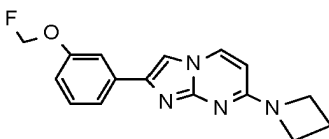
Se añadió hidruro de sodio adicional, dispersión al 60 % en aceite mineral (24 mg, 550 μmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añadió 1-bromo-2-fluoroetano (47,6 mg, 28 μl, 375 μmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se desactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron dos veces con agua y una vez con salmuera. Las capas orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (diclorometano:metanol = 100:0 con respecto a 95:5) proporcionó el compuesto del título (41 mg, 39 %) como un sólido amarillo claro. EM: m/z= 327,5 (M+H)⁺.

45

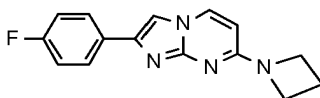
Ejemplo 117

2-(3-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

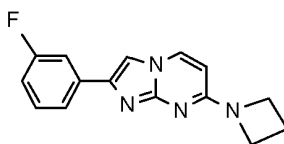
5 El producto se obtuvo partiendo de N4-metilpirimidin-2,4-diamina y 2-bromo-1-(3-metoxifenil)etanona en lugar de 2-bromo-1-feniletanona de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido blanco (93 mg, 73 %). EM: m/z= 255,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 118**7-(azetidín-1-il)-2-(3-(fluorometoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina**

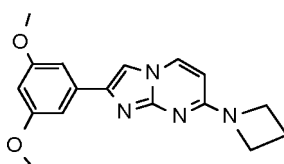
10 El producto se obtuvo partiendo de 3-(7-(azetidín-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol y 4-metilbencenosulfonato de fluorometilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 29 como un sólido amarillo (34 mg, 19 %). EM: m/z= 299,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 119**7-(azetidín-1-il)-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina**

20 El producto se obtuvo partiendo de 4-(azetidín-1-il)pirimidin-2-amina y 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona en lugar de 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 69, etapa 2, como un sólido amarillo-blanquecino (61 mg, 54 %). EM: m/z= 269,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 120**7-(azetidín-1-il)-2-(3-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina**

25 El producto se obtuvo partiendo de 4-(azetidín-1-il)pirimidin-2-amina y 2-bromo-1-(3-fluorofenil)etanona en lugar de 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 69, etapa 2, como un sólido amarillo claro (58 mg, 58 %). EM: m/z= 269,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 121**7-(azetidín-1-il)-2-(3,5-dimetoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina**

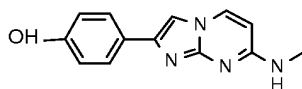
40 El producto se obtuvo partiendo de 4-(azetidín-1-il)pirimidin-2-amina y 2-bromo-1-(3,5-dimetoxifenil)etanona en lugar de

2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 69, etapa 2, como un sólido blanco (55 mg, 46 %). EM: $m/z = 311,5$ (M+H)⁺.

Ejemplo 122

5

4-(7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol

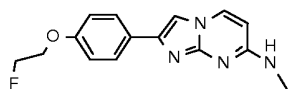


10 El producto se obtuvo partiendo de N4-metilpirimidin-2,4-diamina y 2-bromo-1-(4-hidroxifenil)etanona en lugar de 2-bromo-1-feniletanona de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido amarillo (647 mg, 91 %). EM: $m/z = 241,6$ (M+H)⁺.

Ejemplo 123

15

2-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

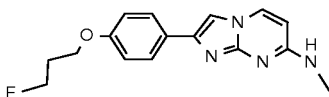


20 El producto se obtuvo partiendo de 4-(7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol en lugar de 3-(7-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol y 1-bromo-2-fluoroetano de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 16, etapa 3, como un sólido amarillo (75 mg, 43 %). EM: $m/z = 287,6$ (M+H)⁺.

Ejemplo 124

25

2-(4-(3-fluoropropoxi)fenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

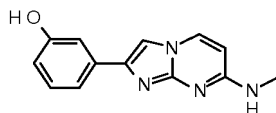


30 El producto se obtuvo partiendo de 4-(7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol en lugar de 3-(7-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol y 1-fluoro-3-yodopropano en lugar de 1-bromo-2-fluoroetano de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 16, etapa 3, como un sólido amarillo claro (73 mg, 42 %). EM: $m/z = 301,6$ (M+H)⁺.

Ejemplo 125

35

3-(7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol

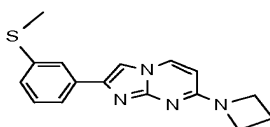


40 El producto se obtuvo partiendo de N4-metilpirimidin-2,4-diamina y 2-bromo-1-(3-hidroxifenil)etanona en lugar de 2-bromo-1-feniletanona de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido amarillo (185 mg, 59 %). EM: $m/z = 241,6$ (M+H)⁺.

Ejemplo 126

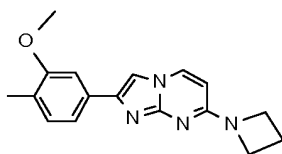
45

7-(azetidín-1-il)-2-(3-(metiltio)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina



El producto se obtuvo partiendo de 4-(azetidín-1-il)pirimidín-2-amina y 2-bromo-1-(3-(metiltio)fenil)etanona en lugar de 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 69, etapa 2, como un sólido blanquecino (53 mg, 44 %). EM: m/z= 297,5 (M+H)⁺.

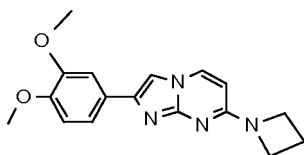
5

Ejemplo 127**7-(azetidín-1-il)-2-(3-metoxi-4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina**

10

El producto se obtuvo partiendo de 4-(azetidín-1-il)pirimidín-2-amina y 2-bromo-1-(3-metoxi-4-metilfenil)etanona en lugar de 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 69, etapa 2, como un sólido blanquecino (6 mg, 5 %). EM: m/z = 5 295,5 (M+H)⁺

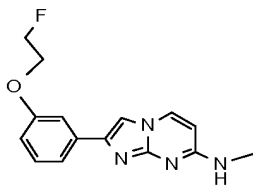
15

Ejemplo 128**7-(azetidín-1-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina**

20

El producto se obtuvo partiendo de 4-(azetidín-1-il)pirimidín-2-amina y 2-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil)etanona en lugar de 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 69, etapa 2, como un sólido blanquecino (21 mg, 18 %). EM: m/z= 311,5 (M+H)⁺.

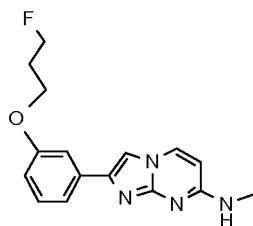
25

Ejemplo 129**2-(3-(2-fluoroetoxi)fenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina**

30

El producto se obtuvo partiendo de 3-(7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidín-2-il)fenol en lugar de 3-(7-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidín-2-il)fenol y 1-bromo-2-fluoroetano de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 16, etapa 3, como un sólido blanquecino (23 mg, 18 %). EM: m/z= 287,6 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 130**2-(3-(3-fluoropropoxi)fenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina**

40

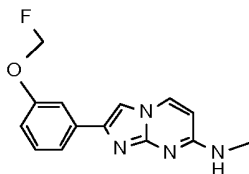
El producto se obtuvo partiendo de 3-(7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidín-2-il)fenol en lugar de 3-(7-(pirrolidin-1-

il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol y 1-fluoro-3-yodopropano en lugar de 1-bromo-2-fluoroetano de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 16, etapa 3, como un sólido blanco (29 mg, 21 %). EM: $m/z = 301,6 (M+H)^+$.

Ejemplo 131

5

2-(3-(fluorometoxi)fenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

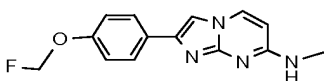


10 El producto se obtuvo partiendo de 3-(7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol en lugar de 3-(7-(azetidín-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol y 4-metilbencenosulfonato de fluorometilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 29 como un sólido blanco (61 mg, 34 %). EM: $m/z = 273,5 (M+H)^+$.

Ejemplo 132

15

2-(4-(fluorometoxi)fenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

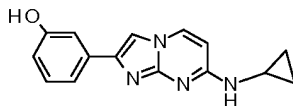


20 El producto se obtuvo partiendo de 4-(7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol en lugar de 3-(7-(azetidín-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol y 4-metilbencenosulfonato de fluorometilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 29 como un sólido blanco (36 mg, 20 %). EM: $m/z = 273,5 (M+H)^+$.

Ejemplo 133

25

3-(7-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol

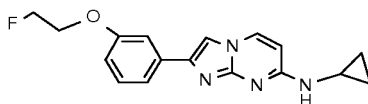


30 El producto se obtuvo partiendo de N4-ciclopropilpirimidin-2,4-diamina en lugar de 4-(azetidín-1-il)pirimidin-2-amina y 2-bromo-1-(3-hidroxifenil)etanona en lugar de 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 69, etapa 2, como un sólido amarillo claro (594 mg, 98 %). EM: $m/z = 267,6 (M+H)^+$.

Ejemplo 134

35

N-ciclopropil-2-(3-(2-fluoroetoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

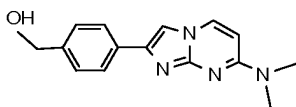


40 El producto se obtuvo partiendo de 3-(7-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol en lugar de 3-(7-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol y 1-bromo-2-fluoroetano de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 16, etapa 3, como un sólido blanquecino (43 mg, 29 %). EM: $m/z = 313,6 (M+H)^+$.

Ejemplo 135

45

Aducto de [4-[7-(dimetilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenil]metanol-ácido acético

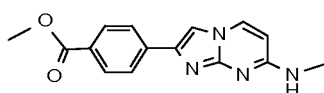


Etapa 1) 4-[7-(dimetilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]benzoato de metilo

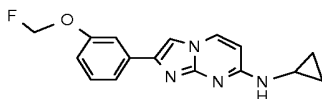
El producto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 136 partiendo de N4,N4-dimetil-pirimidin-2,4-diamina (500 mg, 3,62 mmol, ejemplo 18, etapa 1) y éster metílico del ácido 4-(2-bromo-acetil)-benzoico (1,4 g, 5,44 mmol) como un sólido amarillo (270 mg, 25 %). EM: m/z= 297,0 (M+H)⁺.

Etapa 2) Aducto de [4-[7-(dimetilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenil]metanol-ácido acético

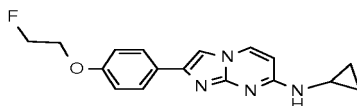
El producto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 107 partiendo de 4-[7-(dimetilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]benzoato de metilo (100 mg, 0,337 mmol) como un sólido amarillo pegajoso (50 mg, 55 %). EM: m/z= 268,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 136**4-[7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]benzoato de metilo**

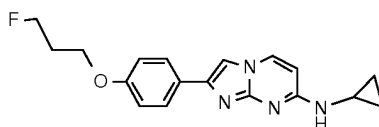
A una solución de N4-metil-pirimidin-2,4-diamina (250 mg, 2,01 mmol, ejemplo 1, etapa 1) en acetona (10 ml) se añadió éster metílico del ácido 4-(2-bromo-acetil)-benzoico (780 mg, 3,021 mmol), y la mezcla de reacción se dejó que se agitara durante 30 minutos a 25 °C. A esta mezcla se añadió ácido p-toluenosulfónico (cantidad catalítica) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 8 h. Todos los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida y el producto en bruto resultante se desactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó al vacío. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía rápida (usando fase de amina en gel de sílice y acetato de etilo al 90 % en hexano) para dar el producto como un sólido blanquecino (100 mg, 18 %). EM: m/z= 283,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 137**N-ciclopropil-2-(3-(fluorometoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina**

El producto se obtuvo partiendo de 3-(7-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol en lugar de 3-(7-(azetidín-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol y 4-metilbencenosulfonato de fluorometilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 29 como un sólido blanquecino (49 mg, 33 %). EM: m/z= 299,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 138**N-ciclopropil-2-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina**

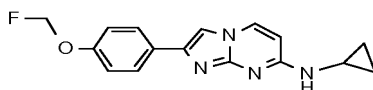
El producto se obtuvo partiendo de bromhidrato de 4-(7-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol en lugar de 3-(7-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol y 1-bromo-2-fluoroetano de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 16, etapa 3, como un sólido amarillo claro (28 mg, 22 %). EM: m/z= 313,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 139**N-ciclopropil-2-(4-(3-fluoropropoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina**

El producto se obtuvo partiendo de bromhidrato de 4-(7-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol en lugar de 3-(7-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol y 1-fluoro-3-yodopropano en lugar de 1-bromo-2-fluoroetano de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 16, etapa 3, como un sólido blanco (67 mg, 50 %). EM: m/z= 327,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 140

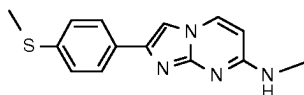
N-ciclopropil-2-(4-(fluorometoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina



El producto se obtuvo partiendo de 4-(7-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol en lugar de 3-(7-(azetidín-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol y 4-metilbencenosulfonato de fluorometilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 29 como un sólido amarillo (52 mg, 46 %). EM: m/z= 299,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 141

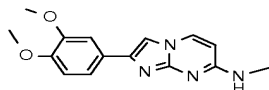
N-metil-2-(4-(metiltio)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina



El producto se obtuvo partiendo de N4-metilpirimidin-2,4-diamina y 2-bromo-1-(4-(metiltio)fenil)etanona en lugar de 2-bromo-1-feniletanona de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido blanquecino (14 mg, 12 %). EM: m/z= 271,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 142

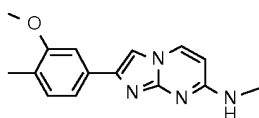
2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina



El producto se obtuvo partiendo de N4-metilpirimidin-2,4-diamina y 2-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil)etanona en lugar de 2-bromo-1-feniletanona de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido blanquecino (20 mg, 18 %). EM: m/z = 285,5 (M-t-H)⁺.

Ejemplo 143

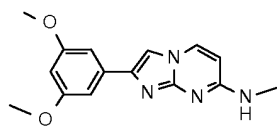
2-(3-metoxi-4-metilfenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina



El producto se obtuvo partiendo de N4-metilpirimidin-2,4-diamina y 2-bromo-1-(3-metoxi-4-metilfenil)etanona en lugar de 2-bromo-1-feniletanona de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido blanquecino (43 mg, 39 %). EM: m/z= 269,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 144

2-(3,5-dimetoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

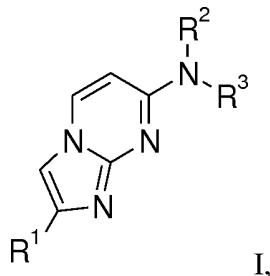


5 El producto se obtuvo partiendo de N4-metilpirimidin-2,4-diamina y 2-bromo-1-(3,5-dimetoxifenil)etanona en lugar de 2-bromo-1-feniletanona de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, como un sólido blanquecino (33 mg, 30 %). EM: $m/z = 285,5 (M+H)^+$.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula

5



en la que

10 R^1 es fenilo, sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes, seleccionados de ^3H , halógeno, alquilo C_{1-7} , dimetilamino, NHC(O) -alquilo C_{1-7} , C(O)O -alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , $\text{OC}(^3\text{H})_3$, O^{11}CH_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2^{18}\text{F}$, alcoxi C_{1-7} sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-7} sustituido con hidroxilo, S-alquilo C_{1-7} , o con un grupo heterociclilo, seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo; o es benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-ilo, indolin-2-ona, o es heteroarilo, seleccionado del grupo que consiste en tiofenilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, pirazinilo o benzotiazolilo;

15

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} o alquilo C_{1-7} sustituido con halógeno;

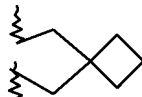
20 R^3 es alquilo C_{1-7} , $\text{C}(^3\text{H})_3$, $^{11}\text{CH}_3$, alquilo C_{1-7} sustituido con halógeno, $-(\text{CH}_2)_2\text{-O}$ -alquilo C_{1-7} sustituido con halógeno o cicloalquilo C_{3-6} ; o

20

R^2 y R^3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo que contiene $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHRCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NR-CH}_2\text{CH}_2-$,

25

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHRCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CHRCH}_2-$ o



25

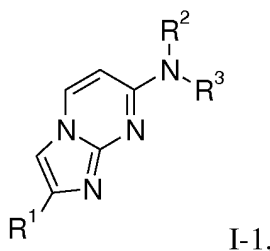
R es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-7} sustituido con halógeno o alcoxi C_{1-7} ;

30

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su correspondiente enantiómero y/o isómeros ópticos del mismo.

2. Un compuesto de fórmula I-1 de acuerdo con la reivindicación 1

35



en la que

40 R^1 es fenilo, sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes, seleccionados de ^3H , halógeno, alquilo C_{1-7} , dimetilamino, NHC(O) -alquilo C_{1-7} , C(O)O -alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , $\text{OC}(^3\text{H})_3$, O^{11}CH_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2^{18}\text{F}$, alcoxi C_{1-7} sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-7} sustituido con hidroxilo, S-alquilo C_{1-7} , o con un grupo heterociclilo, seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo;

45 R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} o alquilo C_{1-7} sustituido con halógeno;

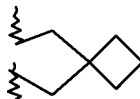
R^3 es alquilo C_{1-7} , $\text{C}(^3\text{H})_3$, $^{11}\text{CH}_3$, alquilo C_{1-7} sustituido con halógeno, $-(\text{CH}_2)_2\text{-O}$ -alquilo C_{1-7} sustituido con halógeno o cicloalquilo C_{3-6} ; o

R² y R³ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo que contiene

-CH₂CH₂CHRCH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂-NR-CH₂CH₂-,

5

-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CHRCH₂-, -CH₂CHRCH₂- o



10 R es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₇ sustituido con halógeno o alcoxi C₁₋₇;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su correspondiente enantiómero y/o isómeros ópticos del mismo.

15 3. Un compuesto de fórmula I-1 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que los compuestos son

N-metil-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

20 7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina

7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

2-(4-clorofenil)-7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina

25

7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

2-(4-fluorofenil)-7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina

30 4-[4-[7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenil]morfolino

7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

35

2-(2-fluorofenil)-7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina

3-[7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenol

40 7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(4-pirrolidin-1-ilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidina

2-[3-(fluorometoxi)fenil]-7-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina

45

2-[3-(2-fluoroetoxi)fenil]-7-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina

N,N-dimetil-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

50 7-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

7-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

N-(2-fluoroetil)-N-metil-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

55

N-(2-fluoroetil)-2-(3-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

N-(2-fluoroetil)-2-(4-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

60 7-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina

4-[2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]morfolino

4-[2-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]morfolino

65

4-[2-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]morfolino

- 4-(7-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol
- 2-[4-(2-fluoroetoxi)fenil]-7-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina
- 5 2-[4-(fluorometoxi)fenil]-7-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina
- 7-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina
- 10 7-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina
- 7-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
- 7-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
- 15 2-(3-metoxifenil)-N,N-dimetilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
- 2-(4-metoxifenil)-N,N-dimetilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
- 20 N,N-dimetil-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
- N,N-dimetil-2-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
- 4-[2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]morfolino
- 25 4-[2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il]morfolino
- 2-(4-metoxifenil)-7-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina
- 30 2-(4-metilfenil)-7-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina
- N,N-dimetil-2-(4-morfolin-4-ilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
- 2-[4-(dimetilamino)fenil]-N,N-dimetilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
- 35 2-(3-metoxifenil)-7-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina
- 2-(3-metilfenil)-7-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina
- 40 2-(4-metoxifenil)-7-piperidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina
- 2-(3-metoxifenil)-7-piperidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina
- 45 2-(4-metilfenil)-7-piperidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina
- 2-(3-metilfenil)-7-piperidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina
- 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-piperidin-1-ilimidazo[1,2-a]pirimidina
- 50 7-[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina
- 7-[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
- 7-[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
- 55 7-[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]-2-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
- 7-[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
- 60 4-[4-[7-[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenil]morfolino
- N-metil-2-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
- N-[2-(2-fluoroetoxi)etil]-2-(4-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
- 65 7-(2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

	N-etil-2-(4-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
	N,N-dietil-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
5	N-[2-(2-fluoroetoksi)etil]-N-metil-2-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
	7-(azetidín-1-il)-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
10	7-(3-fluoroazetidín-1-il)-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
	7-(3-fluoroazetidín-1-il)-2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidina
	7-(3-fluoroazetidín-1-il)-2-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
15	N,N-dimetil-4-(7-morfolín-4-ilimidazo[1,2-a]pirimidín-2-il)anilina
	N-ciclopropil-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidín-7-amina
20	N-isopropil-2-(4-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]pirimidín-7-amina
	2-(4-metoxifenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)imidazo[1,2-a]pirimidín-7-amina
	4-[7-(azetidín-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidín-2-il]fenol
25	7-(3-metoxiazetidín-1-il)-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
	N-metil-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidín-7-amina
30	2-(4-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidín-7-amina
	N-(2-fluoroetil)-N-metil-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidín-7-amina
	N-(2-fluoroetil)-N-metil-2-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidín-7-amina
35	2-(4-metoxifenil)-7-(3-metilazetidín-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina
	2-[4-(dimetilamino)fenil]-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidín-7-amina
40	4-[7-(4-fluoropiperidín-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidín-2-il]-N,N-dimetilanilina
	2-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(2-fluoroetil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidín-7-amina
	N-ciclopropil-2-(4-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidín-7-amina
45	7-(azetidín-1-il)-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
	7-(azetidín-1-il)-2-(3-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
50	2-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(2-fluoroetil)imidazo[1,2-a]pirimidín-7-amina
	7-(azetidín-1-il)-2-[4-(fluorometoxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidina
	2-metoxi-4-[7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidín-2-il]fenol
55	2-(3-bromofenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidín-7-amina
	7-(4-fluoropiperidín-1-il)-2-(4-metoxi-2,6-ditritiofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
60	7-(azetidín-1-il)-2-[4-(tritritiometoxi)fenil]imidazo[1,2-a]pirimidina
	2-(3-metilfenil)-N-(tritritiometil)imidazo[1,2-a]pirimidín-7-amina
	N-[¹¹ C]metil-2-(m-tolil)imidazo[1,2-a]pirimidín-7-amina
65	N-ciclopropil-2-(4-[¹¹ C]metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidín-7-amina

- 2-[4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenil]-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
- 5 [4-[7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenil]metanol
- 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
- N-(4-(7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenil)acetamida
- 10 7-(azetidin-1-il)-2-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
- 7-(azetidin-1-il)-2-(4-(3-fluoropropoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
- 15 7-(azetidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
- [3-[7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenil]metanol
- 7-(azetidin-1-il)-2-(3-(2-fluoroetoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
- 20 N-ciclopropil-N-(2-fluoroetil)-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
- 2-(3-metoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
- 7-(azetidin-1-il)-2-(3-(fluorometoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
- 25 7-(azetidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
- 7-(azetidin-1-il)-2-(3-fluorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
- 30 7-(azetidin-1-il)-2-(3,5-dimetoxiplienyl)imidazo[1,2-a]pirimidina
- 4-(7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol
- 2-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
- 35 2-(4-(3-fluoropropoxi)fenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
- 3-(7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol
- 40 7-(azetidin-1-il)-2-(3-(metiltio)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
- 7-(azetidin-1-il)-2-(3-metoxi-4-metilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
- 45 7-(azetidin-1-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-a]pirimidina
- 2-(3-(2-fluoroetoxi)fenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
- 2-(3-(3-fluoropropoxi)fenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
- 50 2-(3-(fluorometoxi)fenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
- 2-(4-(fluorometoxi)fenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
- 55 3-(7-(ciclopropilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenol
- N-ciclopropil-2-(3-(2-fluoroetoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
- aducto de [4-[7-(dimetilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]fenil]metanol-ácido acético
- 60 4-[7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]benzoato de metilo
- N-ciclopropil-2-(3-(fluorometoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
- N-ciclopropil-2-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina
- 65 N-ciclopropil-2-(4-(3-fluoropropoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

N-ciclopropil-2-(4-(fluorometoxi)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

N-metil-2-(4-(metilto)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

5

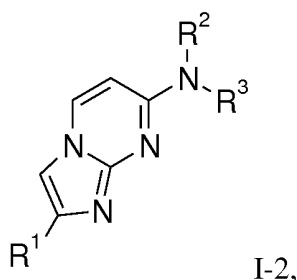
2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

2-(3-metoxi-4-metilfenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina o

10

2-(3,5-dimetoxifenil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina.

4. Un compuesto de fórmula I-2 de acuerdo con la reivindicación 1



15

en la que

R¹ es benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilo o indolin-2-ona;

20

R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o alquilo C₁₋₇ sustituido con halógeno;

R³ es alquilo C₁₋₇, C^{(3)H}₃, ¹¹CH₃, alquilo C₁₋₇ sustituido con halógeno, -(CH₂)₂-O-alquilo sustituido con halógeno o cicloalquilo C₃₋₆; o

25

R² y R³ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo que contiene -CH₂CH₂CHRCH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂-NR-CH₂CH₂-,

30

-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CHRCH₂-, -CH₂CHRCH₂- o ;

R es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₇ sustituido con halógeno o alcoxi C₁₋₇;

35

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su correspondiente enantiómero y/o isómeros ópticos del mismo.

5. Un compuesto de fórmula I-2 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4, en el que los compuestos son

40

2-(1,3-benzodioxol-5-il)-7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina

2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina

45

2-(1,3-benzodioxol-5-il)-N,N-dimetilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-N,N-dimetilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

2-(1,3-benzodioxol-5-il)-7-[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]imidazo[1,2-a]pirimidina

50

2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-7-[4-(2-fluoroetil)piperidin-1-il]imidazo[1,2-a]pirimidina

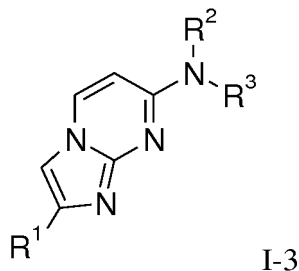
2-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina

2-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-(2-fluoroetil)-N-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina o

55

5-(7-(metilamino)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)indolin-2-ona.

6. Un compuesto de fórmula I-3 de acuerdo con la reivindicación 1



5 en la que

R¹ es heteroarilo, seleccionado del grupo que consiste en tiofenilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, pirazinilo o benzotiazolilo;

10 R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R³ es alquilo C₁₋₇, C(³H)₃, alquilo C₁₋₇ sustituido con halógeno, -(CH₂)₂-O-alquilo C₁₋₇ sustituido con halógeno o cicloalquilo C₃₋₆; o

15 R² y R³ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo que contiene

-CH₂CH₂CHRCH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂-NR-CH₂CH₂-,

20 -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CHRCH₂-, -CH₂CHRCH₂- o ;

R es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₇ sustituido con halógeno o alcoxi C₁₋₇;

25 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, una mezcla racémica o su correspondiente enantiómero y/o isómeros ópticos del mismo.

7. Un compuesto de fórmula I-3 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 6, siendo los compuestos

30 7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-tiofen-3-ilimidazo[1,2-a]pirimidina

2-(1-benzofuran-2-il)-7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina

35 2-(1-benzotiofen-2-il)-7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidina

2-[7-(4-fluoropiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il]-1,3-benzotiazol

N,N-dimetil-2-tiofen-3-ilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina o

40 7-(4-fluoropiperidin-1-il)-2-(pirazin-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidina.

8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 7 para su uso en la unión y obtención de imágenes de agregados de tau, agregados de amiloide beta o agregados de sinucleína alfa.

45 9. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 7 para su uso en la unión y obtención de imágenes de agregados de tau en enfermos de Alzheimer.

10. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 7 para su uso en un estudio de unión a tau.

50

11. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 7 para su uso en la obtención de imágenes de diagnóstico de agregados de tau en el cerebro de un mamífero.

55 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 7 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 para su uso en un procedimiento de obtención de

imágenes de depósitos de agregados de tau, que comprende

- introducir en un mamífero una cantidad detectable de una composición de acuerdo con la reivindicación 12;
- 5 - dejar un tiempo suficiente para que el compuesto de fórmula I se asocie con depósitos de agregados de tau, y
- detectar el compuesto asociado con uno o más depósitos de agregados de tau.