

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 762**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.01.2014 PCT/EP2014/051286**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.07.2014 WO14114694**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2014 E 14701355 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 2948452**

54 Título: **Inhibidores de fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas (LP-PLA2) basados en 2,3-dihidroimidazol[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona**

30 Prioridad:

25.01.2013 WO PCT/CN2013/070976

12.12.2013 WO PCT/CN2013/001556

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

20.11.2017

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**SANG, YINGXIA;
WAN, ZEHONG y
ZHANG, QING**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 642 762 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

Inhibidores de fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas (LP-PLA₂) basados en 2,3-dihidroimidazol[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

Solicitud relacionada

- 5 La presente solicitud reivindica la prioridad de los documentos de Solicitud Internacional PCT con números PCT/CN2013/070976, presentado el 25 de enero de 2013, y PCT/CN2013/001556, presentado el 12 de diciembre de 2013 en la Oficina de Propiedad Intelectual del Estado de la República Popular China, la totalidad de los contenidos de las cuales se incorpora por referencia en la presente memoria.

Campo de la invención

- 10 La presente invención se refiere a nuevos compuestos [5,6]bicíclicos de imidazo pirimidona, a procesos para su preparación, a productos intermedios útiles en su preparación, a composiciones farmacéuticas que contengan los mismos, y a su uso en terapia para el tratamiento de enfermedades mediadas por Lp-PLA₂.

Antecedentes de la invención

- 15 La fosfolipasa A₂ asociada a la lipoproteínas (Lp-PLA₂), conocida anteriormente como acetilhidrolasa de factor de activación plaquetaria (PAF-AH), es una enzima fosfolipasa A2 involucrada en la hidrólisis de lípidos lipoproteicos o fosfolípidos. La Lp-PLA₂ viaja con las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y escinde rápidamente moléculas oxidadas de fosfatidilcolina derivadas de la oxidación de las LDL. (Véase, por ejemplo, Zalewski A, et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 25, 5, 923–31 (2005)). La Lp-PLA₂ hidroliza el éster sn-2 de las fosfatidilcolinas oxidadas para obtener mediadores lipídicos, liso-fosfatidilcolina (lisoPC) y ácidos grasos oxidados no esterificados (NEFA). Se ha observado que la lisoPC y los NEFA provocan respuestas inflamatorias. (Véase, por ejemplo, Zalewski A, et al. (2005)).

- 20 Se han descrito anteriormente numerosos inhibidores de Lp-PLA₂ y/o usos de los mismos. (Véanse, por ejemplo, los documentos Solicitud de Patente publicados con números WO96/13484, WO96/19451, WO97/02242, WO97/12963, WO97/21675, WO97/21676, WO 97/41098, WO97/41099, WO99/24420, WO00/10980, WO00/66566, WO00/66567, WO00/68208, WO01/60805, WO02/30904, WO02/30911, WO03/015786, WO03/016287, WO03/041712, WO03/042179, WO03/042206, WO03/042218, WO03/086400, WO03/87088, WO08/048867, US 2008/0103156, US 2008/0090851, US 2008/0090852, y WO08/048866.) Los usos desvelados incluyen el tratamiento de una enfermedad que involucra o está asociada con la disfunción endotelial, una enfermedad que involucra la oxidación lipídica junto con la actividad de Lp-PLA₂ (por ejemplo, asociada con la formación de lisofosfatidilcolina y ácidos grasos libres oxidados), y una enfermedad que involucra monocitos, macrófagos o linfocitos activados o que está asociada con un aumento de la participación de monocitos, macrófagos o linfocitos. Ejemplos de las enfermedades incluyen aterosclerosis (por ejemplo, aterosclerosis vascular periférica y aterosclerosis cerebrovascular), diabetes, hipertensión, angina de pecho, después de isquemia y reperfusión, artritis reumatoide, apoplejía, afecciones inflamatorias del cerebro tales como enfermedad de Alzheimer, diversas enfermedades neuropsiquiátricas tales como esquizofrenia, infarto del miocardio, isquemia, lesión por reperfusión, sepsis, inflamación aguda y crónica, y psoriasis.

- 30 También se informa de inhibidores de Lp-PLA₂ y/o usos de los mismos, por ejemplo, en los documentos de Publicación PCT con números WO05/003118 (y su miembro de la familia canadiense CA 2530816A1); WO06/063811; WO06/063813 y WO 2008/141176; JP 200188847; y los documentos de Solicitud de Patente Publicada de Estados Unidos con números US 2008/0279846 A1, US 2010/0239565 A1, y US 2008/0280829 A1.

El documento WO 2012/037782 A describe compuestos tricíclicos que inhiben la actividad de Lp-PLA₂.

El documento WO 2013/013503 A describe compuestos de 2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H) -ona que inhiben la actividad de Lp-PLA₂.

- 45 Otros investigadores han estudiado efectos relacionados con la Lp-PLA₂ y los inhibidores de la misma. Por ejemplo, los datos de las investigaciones también han indicado que la lisoPC estimula el desarrollo de la placa aterosclerótica, lo que puede conducir finalmente a la formación de un núcleo necrótico. (Véase, por ejemplo, Wilensky et al., *Current Opinion in Lipidology*, 20, 415–420 (2009)). Además, se ha demostrado el efecto de los inhibidores de Lp-PLA₂ en la composición de la placa aterosclerótica en un modelo porcino diabético e hipercolesterolémico de aterosclerosis coronaria acelerada. (Véase, por ejemplo, Wilensky et al., *Nature Medicine*, 10, 1015-1016 (2008)).
- 50 Los resultados de estas investigaciones proporcionan evidencias adicionales de que los inhibidores de Lp-PLA₂ se pueden usar para tratar aterosclerosis.

- Estudios adicionales indican que una actividad de Lp-PLA₂ elevada está asociada con un alto riesgo de demencia, incluyendo enfermedad de Alzheimer (AD) (Véase, por ejemplo, Van Oijen, et al. *Annals of Neurology*, 59,139 (2006)). También se han observado mayores niveles de LDL oxidada en pacientes de AD (Véase, por ejemplo, Kassner et al. *Current Alzheimer Research*, 5, 358-366 (2008); Dildar, et al., *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 24, Abril-

Junio (2010); Sinem, et al. *Current Alzheimer Research*, 7, 463-469 (2010)). Además, los estudios muestran que la neuroinflamación está presente en pacientes de AD y se sobrerregulan múltiples citoquinas inflamatorias citotóxicas en pacientes de AD. (Véase, por ejemplo, Colangelo, et al., *Journal of Neuroscience Research*, 70, 462-473 (2002); Wyss-Coray, *Nature Medicine*, 12, Sept. (2006)). Las investigaciones han mostrado que la función de la lisoPC es un

5 factor proinflamatorio que induce la liberación de múltiples citoquinas inflamatorias citotóxicas (véase Shi, et al. *Atherosclerosis*, 191, 54-62 (2007)). Por lo tanto, estos estudios proporcionan evidencias adicionales de que los inhibidores de Lp-PLA₂ se pueden usar para tratar AD por inhibición de la actividad de Lp-PLA₂ y reducción de la producción de lisoPC.

Además, el uso de un inhibidor de Lp-PLA₂ en un modelo porcino diabético y con hipercolesterolemia demostró que se redujeron la filtración de la barrera hematoencefálica y la sobrecarga de proteína beta amiloide (A β) en el cerebro, las características patológicas de la enfermedad de Alzheimer. (Véase el documento de Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2008/0279846). Esta publicación describe varios usos de inhibidores de Lp-PLA₂ para el tratamiento de enfermedades asociadas con la filtración de la barrera hematoencefálica, incluyendo, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer y demencia vascular.

Además, la neuroinflamación, incluyendo la liberación de múltiples citoquinas citotóxicas, es una característica común de todas las enfermedades neurodegenerativas incluyendo esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, etc. (Véase, por ejemplo, Perry, *Acta Neuropathol*, 120, 277-286 (2010)). Como se ha analizado anteriormente, los inhibidores de Lp-PLA₂ pueden reducir la inflamación, por ejemplo, reduciendo la liberación de múltiples citoquinas por supresión de la producción de lisoPC. (Véase, por ejemplo, Shi, et al. *Atherosclerosis* 191, 54-62 (2007)). Por lo tanto, la inhibición de Lp-PLA₂ es un tratamiento terapéutico potencial para enfermedades neurodegenerativas incluyendo esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, etc.

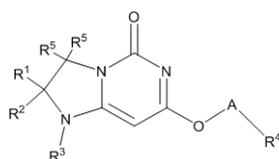
Además del efecto inflamatorio, la lisoPC se ha visto involucrada en la activación de leucocitos, inducción de apoptosis y mediación de disfunción endotelial (véase, por ejemplo, Wilensky et al., *Current Opinion in Lipidology*, 20, 415-420 (2009)). Por lo tanto, se cree que los inhibidores de Lp-PLA₂ se pueden usar para tratar el daño tisular asociado con diabetes por reducción de la producción de lisoPC, que puede causar un ciclo continuo de inflamación vascular y un aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). A la vista de los papeles inflamatorios de la Lp-PLA₂ y la asociación entre los procesos inflamatorios localizados y la retinopatía diabética, se postula que la Lp-PLA₂ se puede usar para tratar enfermedad ocular diabética.

El glaucoma y la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) son enfermedades neurodegenerativas de la retina. Los estudios sugieren que la inflamación, incluyendo la señalización de TNF-alfa, puede desempeñar un papel importante en la patogénesis de glaucoma y AMD (Véase, por ejemplo, Buschini et al., *Progress in Neurobiology*, 95, 14-25 (2011); Tezel, *Progress in Brain Research*, vol. 173, ISSN0079-6123, Capítulo 28). Por lo tanto, considerando la función de los inhibidores de Lp-PLA₂ de bloquear la liberación de citoquinas inflamatorias (véase, por ejemplo, Shi, et al. *Atherosclerosis*, 191, 54-62 (2007)), se cree que los inhibidores de Lp-PLA₂ pueden proporcionar una aplicación terapéutica potencial tanto para glaucoma como para AMD.

A la vista de las numerosas respuestas patológicas que están mediadas por Lp-PLA₂, se han realizado intentos para preparar compuestos que inhiban su actividad. Aunque se han desvelado en la técnica numerosos compuestos tales, existe una necesidad continuada de inhibidores de Lp-PLA₂ que se puedan usar en el tratamiento de una diversidad de afecciones.

Compendio de la invención

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



Fórmula (I)

45 en la que

R¹ y R² son independientemente CH₃ o H;

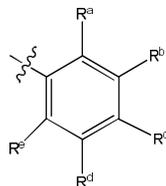
R³ es H, alquilo C₁₋₃, ciclopropilo, o CD₃,

con la condición de que cuando R³ es H, CD₃, o alquilo C₁₋₃, al menos uno de R¹ o R² es CH₃;

cada R⁵ es H o D;

A es (CH₂)_n o (CD₂)_n, en la que cada aparición de n es 1 o 2; y

R⁴ es ciclopentilo o tiofenilo opcionalmente sustituido con uno o más Cl, o R⁴ es



5 en la que

R^a es H o F,

R^b es H, CN, o halo,

10 R^c es H, halo, o -O-Y en la que Y es fenilo, piridinilo, o pirimidinilo, en la que el fenilo, piridinilo, o pirimidinilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en CN, CF₃ y halo;

R^d se selecciona entre el grupo que consiste en F, H, CN y CF₃, y

R^e es H o F.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende compuestos de la presente invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 La descripción también se refiere a métodos para tratar o prevenir una enfermedad asociada con la actividad de Lp-PLA₂, que comprenden administrar a un sujeto con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención que se describe en la presente memoria. La enfermedad puede estar asociada con el aumento de la participación de monocitos, macrófagos o linfocitos; con la formación de lisofosfatidilcolina y ácidos grasos libres oxidados; con la oxidación lipídica junto con la actividad de Lp-PLA₂; o con disfunción endotelial.

20 La presente descripción también proporciona métodos para tratar o prevenir una enfermedad por inhibición de la actividad de las Lp-PLA₂. Enfermedades a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular), aterosclerosis, apoplejía, trastorno metabólico óseo (por ejemplo, anomalías de la médula ósea), dislipidemia, enfermedades de Paget, diabetes de tipo II, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, e hiperparatiroidismo, trastorno ocular diabético (por ejemplo, edema macular, retinopatía diabética, y uveítis posterior), edema macular, curación de heridas, artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), psoriasis, y esclerosis múltiple. Los métodos comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a un sujeto con necesidad del mismo. No se pretende que la presente descripción se limite a ninguna fase en particular de la enfermedad (por ejemplo, temprana o avanzada).

30 La presente descripción también proporciona métodos para tratar o prevenir enfermedad de Alzheimer. Los métodos comprenden administrar a un sujeto con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

35 La presente descripción también proporciona métodos para tratar o prevenir aterosclerosis. Los métodos comprenden administrar a un sujeto con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

La presente descripción también proporciona métodos para disminuir la acumulación de beta amiloide (también denominado "Aβ") en el cerebro de un sujeto. Los métodos comprenden administrar a un sujeto con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. En cierta realización, el beta amiloide es Abeta-42.

40 La presente descripción también proporciona métodos para tratar o prevenir enfermedades oculares por administración de un compuesto de la presente invención. En ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona métodos para tratar edema macular, que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. En ciertas realizaciones, el edema macular está asociado con enfermedad diabética ocular, por ejemplo, edema macular diabético o retinopatía diabética. En una realización, el edema macular está asociado con uveítis posterior.

La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de la presente invención en la preparación de

un medicamento para tratar o prevenir las enfermedades que se describen en la presente memoria.

La presente invención también proporciona compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento o la prevención que se describe en la presente memoria.

Descripción detallada de la invención

5 Como se usa en la descripción de las realizaciones de la invención y las reivindicaciones anexas, las formas en singular “un”, “uno”, “una”, “el” y “la” se pretende que incluyan también las formas en plural, a menos que el contexto indique claramente otra cosa. Además, como se usa en la presente memoria, “y/o” pretende incluir cualquiera y todas las posibles combinaciones de uno o más de los elementos enumerados asociados. Se entenderá además que en las expresiones “comprende” y/o “que comprende”, cuando se usan en la presente memoria descriptiva, especifican la presencia de las características, números enteros, etapas, operaciones, elementos, y/o componentes indicados, pero no excluyen la presencia o adición de una o más de otras características, números enteros, etapas, operaciones, elementos, componentes, y/o grupos de los mismos.

10 Generalmente, la nomenclatura que se usa en la presente memoria y los procedimientos de laboratorio en Química Orgánica, Química Medicinal, y Biología que se describen en la presente memoria son los que se conocen bien y se emplean habitualmente en la técnica. A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente memoria tienen generalmente el mismo significado que el que entiende habitualmente un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente divulgación. En el caso de que exista una pluralidad de definiciones para un término usado en la presente memoria, prevalece la de esta sección a menos que se indique otra cosa.

20 A. Definiciones

Como se usa en la presente memoria, el término “enfermedad” se refiere a cualquier alteración en el estado del cuerpo o de algunos de los órganos, interrupción o alteración del rendimiento de las funciones y/o causa de síntomas tales como molestia, disfunción, dificultad, o incluso muerte de la persona aquejada o las que están en contacto con la persona. Una enfermedad también incluye un mal, afección, achaque, malestar, trastorno, dolencia, enfermedad, queja, indisposición y/o afectación.

25 El término “enfermedad neurodegenerativa”, como se usa en la presente memoria, se refiere a una colección diversa de trastornos del sistema nervioso central caracterizados por pérdida gradual y progresiva de tejido neuronal y/o función tisular neuronal. Una enfermedad neurodegenerativa es una clase de enfermedad neurológica en la que la enfermedad neurológica se caracteriza por pérdida gradual y progresiva de tejido neuronal, y/o función neurológica alterada, y función neurológica habitualmente reducida como resultado de una pérdida gradual y progresiva de tejido neuronal. En ciertas realizaciones, las enfermedades neurodegenerativas que se describen en la presente memoria incluyen enfermedades neurodegenerativas en las que existe una anomalía en la barrera hematoencefálica, por ejemplo una barrera hematoencefálica permeable. Ejemplos de enfermedades neurodegenerativas en las que existe una anomalía en la barrera hematoencefálica incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, demencia vascular y similares.

30 El término “demencia vascular” también se denomina “demencia multi-infarto”, y se refiere a un grupo de síndromes causados por diferentes mecanismos, que resultan todos ellos en lesiones vasculares en el cerebro. Los subtipos principales de demencia vascular son, por ejemplo, deterioro cognitivo leve vascular, demencia multi-infarto, demencia vascular debida a infarto único estratégico, (que afecta al tálamo, la arteria cerebral anterior, los lóbulos parietales o el giro cingulado), demencia vascular debida a lesiones hemorrágicas, enfermedad de los vasos pequeños (incluyendo, por ejemplo, demencia vascular debida a lesiones lacunares y enfermedad de Binswanger), y demencia mixta.

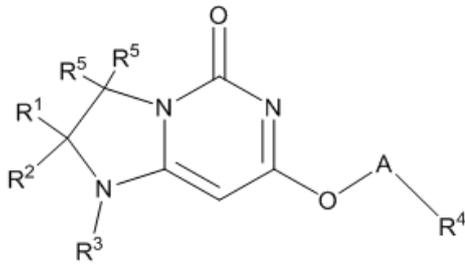
35 Las expresiones “barrera hematoencefálica” o “BBB” se usan de forma intercambiable en la presente memoria, y suelen referirse a la barrera permeable que existe en los vasos sanguíneos a medida que se adentran en el tejido cerebral que restringe drásticamente y regula estrechamente lo que se intercambia entre la sangre y el tejido cerebral. Los componentes de la barrera hematoencefálica incluyen las células endoteliales que forman el revestimiento más interno de todos los vasos sanguíneos, las estrechas uniones entre células endoteliales adyacentes que correlacionan estructuralmente con la BBB, la membrana basal de las células endoteliales y el proceso de expansión de los pies de los astrocitos cercanos que cubren casi toda la superficie externa expuesta del vaso sanguíneo.

40 La expresión “enfermedad metabólica ósea”, como se usa en la presente memoria, se refiere a una colección diversa de trastornos óseos caracterizados por pérdida gradual y progresiva de tejido óseo. Los trastornos metabólicos óseos que se describen en la presente memoria son trastornos metabólicos óseos en los que existe una afección de disminución difusa de la densidad ósea y/o disminución de la fortaleza ósea. Tales enfermedades se caracterizan por apariencia histológica. Enfermedades metabólicas óseas a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, osteoporosis que está caracterizada por disminución de minerales y de matriz ósea, y osteomalacia que está caracterizada por disminución de minerales pero con una matriz ósea intacta.

- 5 Los términos “enfermedades osteopénicas” o “osteopenia” se usan de forma intercambiable en la presente memoria, y se refieren a afecciones con una disminución de calcificación y/o densidad ósea, y es un término descriptivo que se usa para referirse a todos los sistemas esqueléticos en los que se observa la disminución de la calcificación y/o densidad ósea. Osteopenia también se refiere a una reducción de la masa ósea debido a síntesis osteoide inadecuada.
- El término “osteoporosis” se refiere a afecciones en las que disminuyen los minerales y/o la matriz ósea y/o se reduce la masa ósea.
- 10 “Alquilo” se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado monovalente que tiene un número específico de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁₋₃ se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados. En algunas realizaciones, los grupos alquilo ramificados pueden tener una, dos, o tres ramificaciones. Grupos alquilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, metilo, metiltilo, etilo, propilo (n-propilo e isopropilo), butilo (n-butilo, isobutilo, y t-butilo).
- “Halógeno” se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), o yodo (I). “Halo” se refiere a los radicales halógeno: fluoro (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br), o yodo (-I).
- 15 “Opcionalmente sustituido” indica que un grupo, tal como ciclopentilo, tiofenilo, fenilo, piridinilo, o pirimidinilo, puede estar sin sustituir, o el grupo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes como se definen en la presente memoria.
- 20 Como se usa en la presente memoria, “sustituido”, en referencia a un grupo, indica que uno o más átomos de hidrógeno unidos a un átomo miembro (por ejemplo, un átomo de carbono) del grupo están reemplazados con un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes definidos. Se debería entender que el término “sustituido” incluye la condición implícita de que tal sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente y que la sustitución resulte en un compuesto estable (es decir, uno que no experimente espontáneamente una transformación tal como transposición, ciclación, o eliminación y que sea lo suficientemente robusto para conservarse tras el aislamiento a partir de una mezcla de reacción). Cuando se indica que un grupo puede contener uno o más sustituyentes, pueden estar sustituidos uno o más átomos miembros del grupo (según sea apropiado). Además, un átomo individual miembro del grupo puede estar sustituido con más de un sustituyente siempre que tal sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo. Sustituyentes a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, halo (por ejemplo, Cl, F), CN, haloalquilo (por ejemplo, CF₃). En la presente memoria se definen sustituyentes adecuados para cada grupo sustituido u opcionalmente sustituido.
- 25 Como se usa en la presente memoria, “tratar”, “tratando” o “tratamiento” en referencia a una enfermedad significa: (1) mejorar la enfermedad o una o más de las manifestaciones biológicas de la enfermedad, (2) interferir con (a) uno o más puntos de la cascada biológica que conducen a o son responsables de la enfermedad o (b) una o más de las manifestaciones biológicas de la enfermedad, (3) aliviar uno o más de los síntomas o efectos asociados con la enfermedad, (4) ralentizar el desarrollo de la enfermedad o de una o más de las manifestaciones biológicas de la enfermedad, y/o (5) disminuir la probabilidad de gravedad de una enfermedad o de las manifestaciones biológicas de la enfermedad.
- 30 Como se usa en la presente memoria, “prevenir”, “previniendo” o “prevención” significa la administración profiláctica de un fármaco para disminuir la probabilidad de aparición o para retrasar la aparición de una enfermedad o de una manifestación biológica de la misma.
- 35 Como se usa en la presente memoria, “sujeto” significa un sujeto mamífero (por ejemplo, perro, gato, caballo, vaca, oveja, cabra, mono, etc.), y particularmente sujetos humanos incluyendo sujetos tanto varones como hembras, e incluyendo sujetos neonatales, niños, jóvenes, adolescentes, adultos y geriátricos, e incluyen además diversas razas y etnias que incluyen, pero no se limitan a, blanca, negra, asiática, amerindia e hispánica.
- 40 Como se usa en la presente memoria, “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales que conservan la actividad biológica deseada del compuesto objeto y exhiben efectos toxicológicos no deseados mínimos, estas sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación final del compuesto, o por separado haciendo reaccionar el compuesto purificado en su forma de ácido libre o base libre con una base o un ácido adecuado, respectivamente.
- 45 Como se usa en la presente memoria, el término “cantidad terapéuticamente eficaz” significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, resulta en el tratamiento o prevención de una enfermedad, pero que es lo suficientemente baja para evitar efectos secundarios graves (con una relación beneficio/riesgo razonable) dentro del ámbito del juicio médico razonable. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto variará dependiendo del compuesto particular seleccionado (por ejemplo, considerando la concentración, eficacia, y semivida del compuesto); la vía de administración seleccionada; la enfermedad que se va a tratar; la gravedad de la enfermedad que se va a tratar; la edad, talla, peso, y estado físico del paciente que se va a tratar; el historial médico del paciente que se va a tratar; la duración del tratamiento; la naturaleza de la terapia concurrente; el efecto terapéutico deseado; y factores similares, pero que, no obstante, se puede determinar de forma rutinaria por un experto en la materia.
- 50
- 55

B. Compuestos

La presente invención proporciona, en un primer aspecto, compuestos de Fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



Fórmula (I)

5 en la que

R^1 y R^2 son independientemente CH_3 o H;

R^3 es H, alquilo C_{1-3} , ciclopropilo, o CD_3 ,

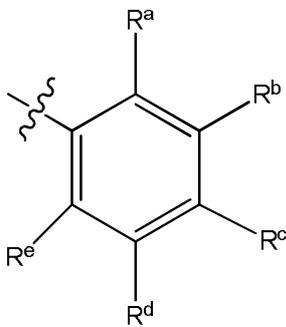
con la condición de que cuando R^3 es H, CD_3 , o alquilo C_{1-3} , al menos uno de R^1 o R^2 es CH_3 ;

cada R^5 es H o D;

10 A es $(CH_2)_n$ o $(CD_2)_n$, en la que cada aparición de n es 1 o 2; y

R^4 es ciclopentilo o tienfenilo opcionalmente sustituido con uno o más Cl,

o R^4 es



en la que

15 R^a es H o F,

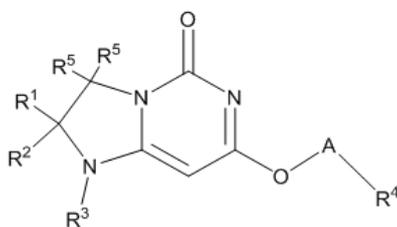
R^b es H, CN, o halo,

R^c es H, halo, o -O-Y en la que Y es fenilo, piridinilo, o pirimidinilo, en la que el fenilo, piridinilo, o pirimidinilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en CN, CF_3 y halo;

20 R^d se selecciona entre el grupo que consiste en F, H, CN y CF_3 , y

R^e es H o F.

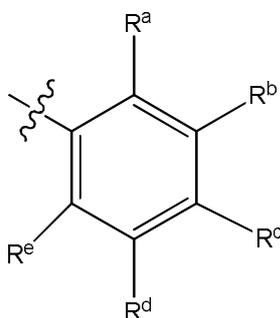
En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos



Fórmula (I)

en la que

- 5 R^1 y R^2 son independientemente CH_3 o H;
 R^3 es H, alquilo C_{1-3} , ciclopropilo, o CD_3 ,
 con la condición de que cuando R^3 es H, CD_3 , o alquilo C_{1-3} , al menos uno de R^1 o R^2 es CH_3 ;
 cada R^5 es H o D;
 A es $(CH_2)_n$ o $(CD_2)_n$, en la que cada aparición de n es 1 o 2; y
- 10 R^4 es ciclopentilo o tiofenilo opcionalmente sustituido con uno o más Cl,
 o R^4 es



en la que

- R^a es H o F,
- 15 R^b es H, CN, o F,
 R^c es H, halo, o -O-Y en la que Y es fenilo, piridinilo, o pirimidinilo, en la que fenilo, piridinilo, o pirimidinilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en CN, CF_3 y halo;
 R^d es H, CN o F, y
- 20 R^e es H o F.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R^1 o R^2 es CH_3 , o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), en la que R^1 y R^2 son CH_3 , o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

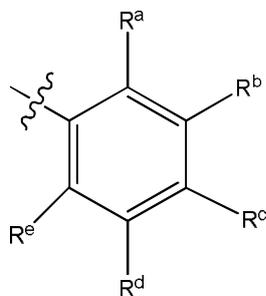
- 25 En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones pertinentes anteriores, en la que R^3 es CH_3 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Aún en otra realización, la presente invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones pertinentes anteriores, en la que R^3 es isopropilo o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones pertinentes anteriores, en la que A es CH_2 y n es 1 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En una

realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones pertinentes anteriores, en la que A es CD₂ y n es 1 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones pertinentes anteriores, en la que R⁵ es H o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 En una realización, la presente invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones pertinentes anteriores, en la que R⁴ es



en la que

R^a es H o F,

- 10 R^b es H, CN, o halo,

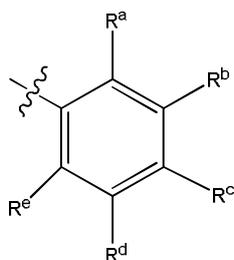
R^c es H, halo, o -O-Y en la que Y es fenilo, piridinilo, o pirimidinilo, en la que el fenilo, piridinilo, o pirimidinilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en CN, CF₃ y halo;

R^d se selecciona entre el grupo que consiste en F, H, CN y CF₃, y

- 15 R^e es H o F,

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Aún en otra realización, la presente invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones pertinentes anteriores, en la que R⁴ es



- 20 en la que

R^a es H,

R^b es H o F,

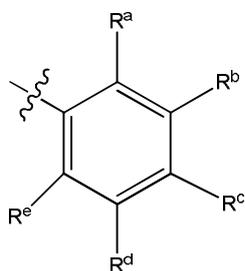
R^c es -O-Y en la que Y es piridinilo o pirimidinilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en F, Cl y CF₃,

- 25 R^d es H o F, y

R^e es H,

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, la presente invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones pertinentes anteriores, en la que R^4 es



en la que

- 5 R^a es H o F,
 R^b es H, CN o F,
 R^c es F o H,
 R^d es H, CN o F, y
 R^e es H o F,

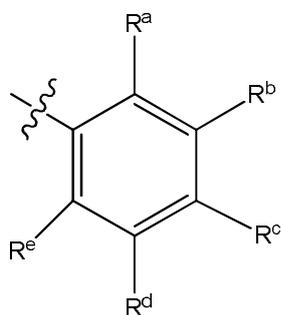
10 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones pertinentes anteriores, en la que R^4 es ciclopentilo o tiofenilo opcionalmente sustituido con uno o dos Cl.

15 En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones pertinentes anteriores, en la que R^1 , R^2 y R^3 son CH_3 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Aún en otra realización, la presente invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones pertinentes anteriores, en la que R^1 o R^2 es CH_3 , y R^3 es isopropilo o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Aún en otra realización, la presente invención también se refiere a compuestos de Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones pertinentes anteriores, en la que R^1 o R^2 es CH_3 , y R^3 es CH_3 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones pertinentes anteriores, en la que R^1 y R^2 son CH_3 , R^3 es CH_3 o isopropilo, y R^4 es ciclopentilo o tiofenilo opcionalmente sustituido con uno o más Cl, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones pertinentes anteriores, en la que R^1 y R^2 son CH_3 , R^3 es CH_3 o isopropilo, y R^4 es

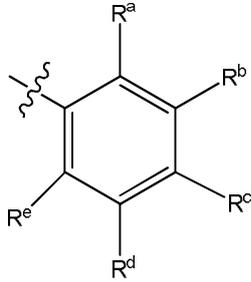


25 en la que

- R^a es H o F,
 R^b es H, CN, o halo,
 R^c es H o halo,
30 R^d se selecciona entre el grupo que consiste en F, H, CN y CF_3 , y
 R^e es H o F,

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones pertinentes anteriores, en la que R^1 y R^2 son CH_3 , R^3 es CH_3 o isopropilo, y R^4 es



5 en la que

R^a es H o F,

R^b es H, CN, o halo,

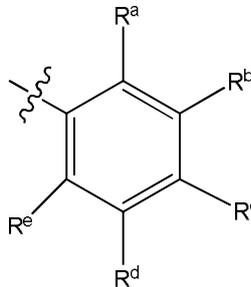
R^c es -O-Y en la que Y es piridinilo o pirimidinilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en F, Cl y CF_3 ,

10 R^d es H, CN o F, y

R^e es H o F,

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones pertinentes anteriores, en la que R^1 o R^2 es CH_3 , R^3 es CH_3 , y R^4 es



15

en la que

R^a es H o F,

R^b es H, CN, o halo,

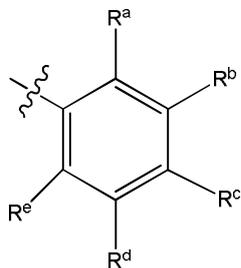
20 R^c es -O-Y en la que Y es piridinilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en F, Cl y CF_3 ,

R^d es H, CN o F, y

R^e es H o F,

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones pertinentes anteriores, en la que R^1 y R^2 son CH_3 , R^3 es CH_3 , y R^4 es



en la que

5 R^a es H o F,

R^b es H, CN, o halo,

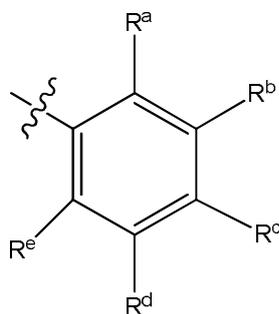
R^c es -O-Y en la que Y es piridinilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en F, Cl y CF_3 ,

R^d es H, CN o F, y

10 R^e es H o F,

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones pertinentes anteriores, en la que R^1 o R^2 es CH_3 , R^3 es H, y R^4 es



15 en la que

R^a es H o F,

R^b es H, CN, o halo,

R^c es -O-Y en la que Y es piridinilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en F, Cl y CF_3 ,

20 R^d es H, CN o F, y

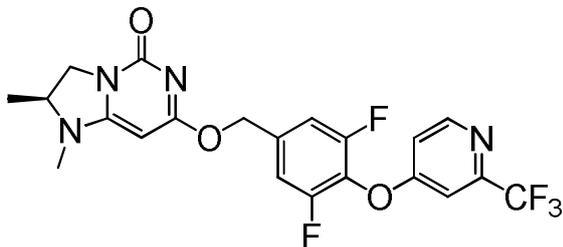
R^e es H o F,

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones pertinentes anteriores, en la que R^1 y R^2 son CH_3 , R^3 es CH_3 o isopropilo, n es 1, y R^4 es fenilo sustituido con dos F y R^5 es H, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

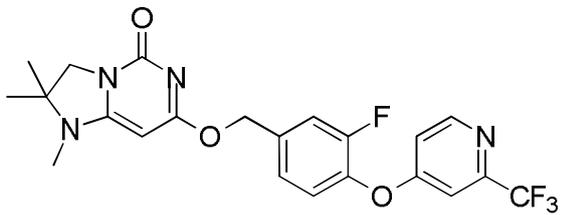
En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y cualquiera de las realizaciones pertinentes anteriores, en la que R^1 y R^2 son CH_3 , R^3 es isopropilo, n es 1, y R^4 es fenilo sustituido con dos F y R^5 es H, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) es



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

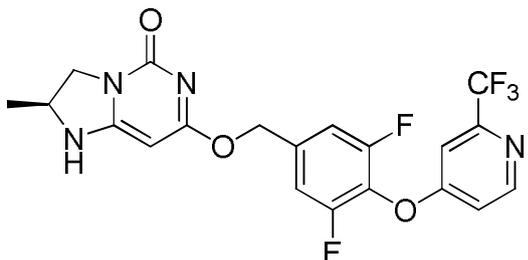
En una realización, el compuesto de Fórmula (I) es



5

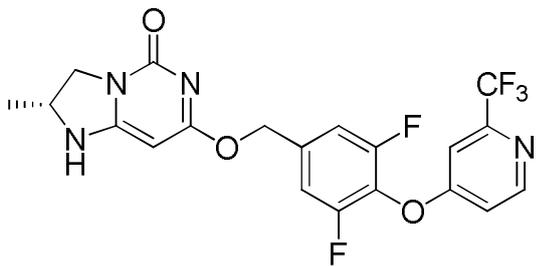
o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) es



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10 En una realización, el compuesto de Fórmula (I) es



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1 a 138, o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo.

15 Los compuestos de Fórmula (I), y las sales (por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos, pueden existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, contiene uno o más átomos de carbono asimétricos). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros) y las mezclas de los mismos se incluyen dentro del ámbito de la presente invención. La invención también cubre los isómeros individuales de los compuestos de Fórmula (I), y las sales (por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos, en forma de mezclas con isómeros de los mismos en los que uno o más centros quirales están invertidos. De forma análoga, se entiende que los compuestos de Fórmula (I), y las sales (por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos, pueden existir en formas tautoméricas distintas de las que se muestran en la fórmula y estas también se

20

incluyen dentro del ámbito de la presente invención. Debe apreciarse que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares que se han definido anteriormente en la presente memoria. El ámbito de la presente invención incluye mezclas de estereoisómeros así como estereoisómeros purificados y mezclas enantioméricamente/diastereoméricamente enriquecidas. También se incluyen dentro del ámbito de la invención isómeros individuales de los compuestos de Fórmula (I), y las sales (por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos, así como cualquier mezcla total o parcialmente equilibrada de los mismos. La presente invención también incluye los isómeros individuales de los compuestos de Fórmula (I), y las sales (por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos, así como mezclas con isómeros de los mismos en las que uno o más centros quirales están invertidos. Debe apreciarse que la presente invención incluye también todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares que se han definido anteriormente en la presente memoria. Las formas isoméricas diferentes se pueden separar o resolver las unas de las otras mediante métodos convencionales, o cualquier isómero determinado se puede obtener mediante métodos sintéticos convencionales o mediante síntesis estereoespecífica o asimétrica.

La invención también incluye diversas formas deuteradas de los compuestos de Fórmula (I), y las sales (por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos. Cada átomo de hidrógeno disponible unido a un átomo de carbono se puede reemplazar independientemente con un átomo de deuterio. Un experto habitual en la materia conocerá la forma de sintetizar las formas deuteradas de los compuestos de Fórmula (I), y las sales (por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos. Se pueden emplear materiales de partida deuterados disponibles en el mercado en la preparación de las formas deuteradas de los compuestos de Fórmula (I), y las sales (por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos, o se pueden sintetizar usando técnicas convencionales que emplean reactivos deuterados (por ejemplo, deuteruro de litio y aluminio).

Además de la forma libre de los compuestos que se describen en la presente memoria, la forma de sal de los compuestos también está dentro del ámbito de la presente invención. Las sales o las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que se describen en la presente memoria se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación final del compuesto, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma libre con una base o un ácido adecuado. Para revisiones de sales farmacéuticamente aceptables, véase Berge *et al*, J. Pharm. Sci., 66, 1-19, 1977; P L Gould, International Journal of Pharmaceutics, 33 (1986), 201-217; y Bighley *et al*, Enciclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker Inc, Nueva York 1996, Volumen 13, páginas 453-497.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden contener un grupo funcional ácido, que es lo suficientemente ácido para formar sales. Sales representativas incluyen sales metálicas farmacéuticamente aceptables tales como sales de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio, y cinc; carbonatos y bicarbonatos de un catión metálico farmacéuticamente aceptable tal como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio, y cinc; aminas orgánicas primarias, secundarias, y terciarias farmacéuticamente aceptables incluyendo aminas alifáticas, aminas aromáticas, diaminas alifáticas, e hidroxilaminas tales como metilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, y ciclohexilamina.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden contener un grupo básico y por lo tanto son capaces de formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables por tratamiento con un ácido adecuado. Ácidos adecuados incluyen ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables y ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables. Estas sales pueden ser cristalinas o amorfas. Sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables a modo de ejemplo incluyen hidrocloruro, hidrobromuro, nitrato, metilnitrato, sulfato, bisulfato, sulfamato, fosfato, acetato, hidroxiacetato, fenilacetato, propionato, butirato, isobutirato, valerato, maleato, hidroximaleato, acrilato, fumarato, malato, tartrato, citrato, salicilato, *p*-aminosalicilato, glicolato, lactato, heptanoato, ftalato, oxalato, succinato, benzoato, *o*-acetoxibenzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, mandelato, tanato, formiato, estearato, ascorbato, palmitato, oleato, piruvato, pamoato, malonato, laurato, glutarato, glutamato, estolato, metanosulfonato (mesilato), etanosulfonato (esilato), 2-hidroxietanosulfonato, bencenosulfonato (besilato), *p*-aminobencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato (tosilato), y naftaleno-2-sulfonato. En algunas realizaciones, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen L-tartrato, etanodisulfonato (edisilato), sulfato, fosfato, *p*-toluenosulfonato (tosilato), sal de hidrocloruro, metanosulfonato, citrato, fumarato, bencenosulfonato, maleato, hidrobromato, L-lactato, malonato, y S-canfor-10-sulfonato. Algunas de estas sales forman solvatos, y algunos son cristalinos.

Los compuestos que se describen en la presente memoria, las sales (por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables), formas deuteradas, solvatos o hidratos de los mismos, pueden existir en una o más formas polimórficas. Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención proporciona un polimorfo de un compuesto que se define en la presente memoria, sus sales (por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables), o un polimorfo de un solvato o hidrato de un compuesto que se describe en la presente memoria o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo.

Los compuestos de Fórmula (I) y las sales (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos pueden estar en forma de un solvato. Para los solvatos de los compuestos de Fórmula (I), incluyendo los solvatos de las sales de los compuestos de Fórmula (I), que están en forma cristalina, los expertos en la materia entenderán que se pueden formar solvatos farmacéuticamente aceptables en los que las moléculas de disolvente se incorporan a la

red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden implicar disolventes no acuosos tales como etanol, isopropanol, dimetilsulfóxido, ácido acético, etanolamina, y acetato de etilo, o pueden implicar agua como el disolvente que se incorpora en la red cristalina. Los solvatos en los que el agua es el disolvente que se incorpora a la red cristalina se denominan habitualmente "hidratos". Los solvatos incluyen solvatos estequiométricos así como composiciones que contienen cantidades variables del disolvente o disolventes incorporados; por ejemplo un hidrato incluye hidratos estequiométricos y composiciones que contienen cantidades variables de agua.

La invención también incluye compuestos y sales marcados isotópicamente, que son idénticos a los compuestos de Fórmula (I) o a las sales de los mismos, pero en los que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico encontrado con mayor frecuencia en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de Fórmula (I) o las sales de los mismos son isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, flúor, tales como ^3H , ^{11}C , ^{14}C y ^{18}F . Tal compuesto de Fórmula (I) marcado isotópicamente o las sales del mismo son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Por ejemplo, los isótopos ^{11}C y ^{18}F son útiles en PET (tomografía de emisión de positrones). PET es útil en la formación de imágenes del cerebro. Los compuestos de Fórmula (I) marcados isotópicamente y las sales de los mismos se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos que se desvelan posteriormente, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente. En una realización, los compuestos de Fórmula (I) o las sales de los mismos no están marcados isotópicamente.

Como se usa en la presente memoria, las expresiones "compuesto o compuestos de la invención" o "compuesto o compuestos de la presente invención" significan un compuesto de Fórmula (I), como se define en la presente memoria, en cualquier forma, es decir, cualquier forma salina o no salina (por ejemplo, en forma libre, o en forma de una sal, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), formas deuteradas y cualquier forma física del mismo (por ejemplo, incluyendo formas no sólidas (por ejemplo, formas líquidas o semisólidas), y formas sólidas (por ejemplo, formas amorfas o cristalinas, formas polimórficas específicas, formas de solvato, incluyendo formas de hidrato (por ejemplo, mono, di y hemihidratos)), y mezclas de diversas formas.

Por lo tanto, un compuesto de la invención incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo, por ejemplo una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos representativos de la presente invención incluyen los compuestos específicos descritos.

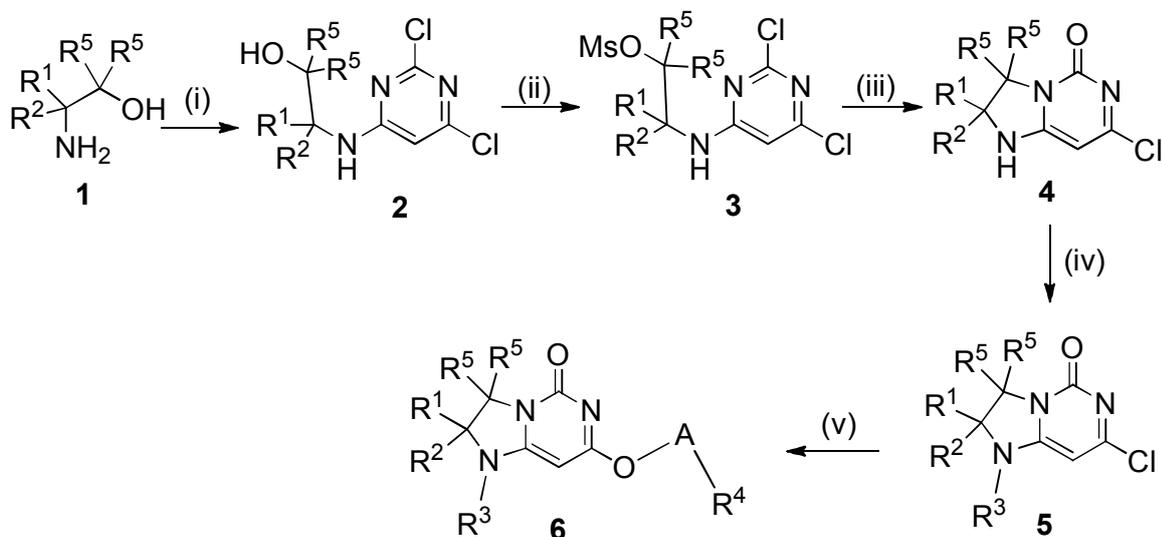
C. Síntesis de compuestos

El proceso que se va a utilizar en la preparación de los compuestos que se describen en la presente memoria depende de los compuestos deseados. Factores tales como la selección del sustituyente específico y las diversas ubicaciones posibles del sustituyente específico desempeñan todos un papel en la ruta que se va a seguir en la preparación de los compuestos específicos de la presente invención. Estos factores son fácilmente reconocibles por un experto habitual en la materia.

En general, los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica o mediante procesos conocidos análogos a estos. Los métodos generales para la preparación de compuestos de la presente invención se exponen a continuación. Todos los materiales de partida y reactivos que se describen en los siguientes esquemas experimentales generales están disponibles en el mercado.

Los expertos en la materia entenderán que si un sustituyente que se describen la presente memoria no es compatible con los métodos sintéticos que se describen en la presente memoria, el sustituyente se puede proteger con un grupo protector adecuado que es estable en las condiciones de reacción. El grupo protector se puede retirar en cualquier punto adecuado de la secuencia de reacción para proporcionar un producto intermedio o un compuesto objetivo deseado. Los grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes usando tales grupos protectores adecuados se conocen bien por los expertos en la materia; se pueden encontrar ejemplos de los mismos en T. Greene y P. Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (3ª ed.), John Wiley & Sons, NY (1999). En algunos casos, se puede seleccionar específicamente un sustituyente para que reaccione en las condiciones de reacción usadas. En estas circunstancias, las condiciones de reacción convierten el sustituyente seleccionado en otro sustituyente que es útil como compuesto intermedio o es un sustituyente deseado en un compuesto objetivo.

Esquema sintético general 1



R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y A son como se han definido en la Fórmula (I).

5 El Esquema sintético general 1 proporciona una síntesis a modo de ejemplo para el compuesto 6. Los materiales de partida o reactivos para el Esquema 1 están disponibles en el mercado (por ejemplo en TCI Shanghai Fine Chemicals) o se preparan a partir de materiales de partida disponibles en el mercado usando métodos conocidos por los expertos en la materia.

10 La etapa (i) se puede llevar a cabo por reacción de H₂NC(R¹)(R²)C(R⁵)₂OH con tricloropirimidina usando reactivos apropiados tales como trietilamina en un disolvente apropiado tal como acetonitrilo a una temperatura adecuada tal como la temperatura ambiente para proporcionar el compuesto 2.

La etapa (ii) puede usar reactivos apropiados tales como cloruro de metanosulfonilo (MsCl) y trietilamina (NEt₃) en un disolvente adecuado tal como diclorometano (DCM) a una temperatura adecuada tal como la temperatura ambiente.

15 La etapa (iii) puede tener lugar por reacción del compuesto 3 con un reactivo adecuado tal como carbonato potásico (K₂CO₃) a una temperatura apropiada tal como 80 °C.

La etapa (iv) se puede llevar a cabo por reacción del compuesto 4 con reactivos alquilantes tales como R₃-X (en la que X es halo) en presencia de una base adecuada tal como carbonato potásico (K₂CO₃) en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo a la temperatura adecuada de 90 °C para proporcionar el compuesto 5.

20 La etapa (v) se puede llevar a cabo por reacción del compuesto 5 con R₄-A-OH en presencia de una base adecuada tal como hidruro sódico (NaH) en un disolvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida (DMF) a una temperatura adecuada tal como la temperatura ambiente para proporcionar el compuesto 6.

Todas las temperaturas se informan en grados Celsius. Todas las demás abreviaturas son como se describen en la guía ACS Style Guide (American Chemical Society, Washington, DC, 1986) a menos que las abreviaturas se definan posteriormente de forma específica.

25 Condiciones de LCMS:

1) Condiciones ácidas:

Fase móvil: agua que contiene 0,05 % de TFA / 0,05 % de acetonitrilo

Columna: Agilent SB-C18 4,6 x 30 mm-1,8 micrómetros

Detección: MS y detector de conjunto de fotodiodos (PDA)

30 2) Condiciones básicas:

Fase móvil: agua que contiene 10 mmol de NH₄HCO₃ / acetonitrilo

Columna: XBridge™ C18 4,6 x 50 mm-3,5 micrómetros

Detección: MS y detector de conjunto de fotodiodos (PDA)

Condiciones de purificación autopreparativa dirigida por masas (MDAP):

1) Condiciones ácidas:

Instrumento: instrumento Waters

5 Columna: columna C18 Sunfire Prep (5 um, 19 x 50 mm)

Fase móvil: agua que contiene 0,05 % de TFA / acetonitrilo.

2) Condiciones básicas:

Instrumento: instrumento Waters

Columna: columna C18 Xbridge Prep (5 um, 19 x 50 mm)

10 Fase móvil: agua que contiene 0,04 % de amoníaco/ acetonitrilo.

Abreviaturas y fuentes de recursos

Las siguientes abreviaturas y fuentes de recursos se usan posteriormente en la presente memoria:

Sistema ISCO – Teledyne ISCO (<http://www.isco.com/html/seFlashChromatography.html>)

t.a/ta/TA – temperatura ambiente

15 ACN – acetonitrilo

Ac. – acuoso

Salmuera – solución acuosa saturada de NaCl

CDI – 1,1'-carbonildiimidazol

CV – volúmenes de columna

20 DCM – diclorometano

DMAP – 4-dimetilaminopiridina

DMF – dimetilformamida

DMSO – dimetilsulfóxido

EA – acetato de etilo

25 FC – cromatografía ultrarrápida (llevada a cabo habitualmente en columna sobre gel de sílice)

MTBE – metil terc-butil éter

TFA – ácido trifluoroacético

THF – tetrahidrofurano

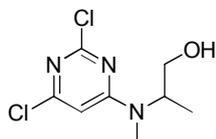
PE – éter de petróleo

30 Ejemplos

Los siguientes procesos sintéticos ejemplos se proporcionan para ilustrar más específicamente la invención.

D1

2-((2,6-dicloropirimidin-4-il)(metil)amino)propan-1-ol

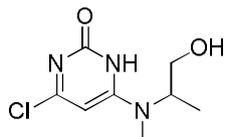


- 5 A una mezcla de 2,4,6-tricloropirimidina (5,0 g, 27 mmol) y trietilamina (11 ml, 82 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió lentamente una solución de 2-(metilamino)propan-1-ol (2,9 g, 33 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h, a continuación se filtró a través de un lecho delgado de Celite y se concentró. La purificación a través de cromatografía ultrarrápida sobre el de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 4/1~1/1) proporcionó el producto del título en forma de un aceite.

LC-MS (ESI): m/z 236[M + H]⁺; 1,09 min (tiempo de retención).

D2

4-cloro-6-((1-hidroxiopropan-2-il)(metil)amino)pirimidin-2(1H)-ona

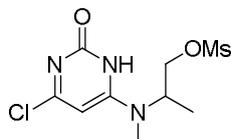


- 10 A una mezcla de 2-((2,6-dicloropirimidin-4-il)(metil)amino)propan-1-ol (3,0 g, 13 mmol) e hidrato de LiOH (1,60 g, 38 mmol) en agua (2 ml) se añadió H₂O₂ (0,78 ml, 25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 3 h, a continuación se inactivó con solución de Na₂S₃O₃ (2 ml) y se concentró. La purificación a través del sistema Biotage Spla HPFC (C18, fase móvil: 0,01 % de NH₄HCO₃ en H₂O/CH₃CN, 10~95 %, 9,5 min, 30 ml/min) proporcionó el producto del título en forma de un sólido de color blanco.

- 15 LC-MS (ESI): m/z 218 [M + H]⁺; 0,73 min (tiempo de retención).

D3

Metanosulfonato de 2-((6-cloro-2-oxo-2,3-dihidropirimidin-4-il)(metil)amino)propilo

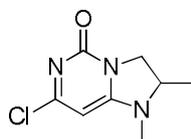


- 20 A una mezcla de 4-cloro-6-((1-hidroxiopropan-2-il)(metil)amino)pirimidin-2(1H)-ona (1,0 g, 4,6 mmol) y trietilamina (1,9 ml, 14 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (15 ml) se añadió MsCl (0,72 ml, 9,2 mmol) a 0~5 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y a continuación se inactivó con solución 1 M de NaHCO₃, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un residuo en forma de un aceite de color amarillo. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 25 LC-MS (ESI): m/z 296[M + H]⁺; 1,04 min (tiempo de retención).

D4

7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona



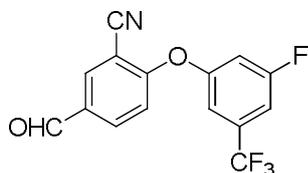
- 30 Una mezcla de metanosulfonato de 2-((6-cloro-2-oxo-2,3-dihidropirimidin-4-il)(metil)amino)propilo (800 mg, 2,71 mmol) y K₂CO₃ (748 mg, 5,41 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La purificación a través del sistema Biotage Spla HPFC (C18, fase móvil: 0,01 % de NH₄HCO₃/H₂O, 10~95 % CH₃CN, 9,5 min, 30 ml/min) proporcionó el producto del título en forma de un sólido de color naranja.

LC-MS (ESI): m/z 200 [M + H]⁺; 0,77 min (tiempo de retención).

35

D5

2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi)-5-formilbenzonitrilo

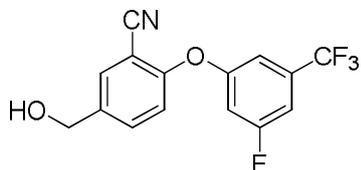


5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D30 partiendo de 3-fluoro-5-(trifluorometil)fenol y 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo.

LC-MS (ESI): m/z 308 [M - H]⁻; 1,78 min (tiempo de retención).

D6

2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi)-5-(hidroximetil)benzonitrilo

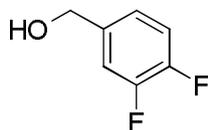


10 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D31 partiendo de 2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi)-5-formilbenzonitrilo.

LC-MS (ESI): m/z 294 [M - H₂O + H]⁺; 1,71 min (tiempo de retención).

D7

(3,4-difluorofenil)metanol

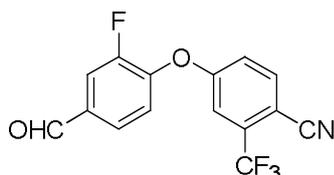


15 A una solución de 3,4-difluorobenzaldehído (200 mg, 1,41 mmol) en metanol (4 ml) se añadió NaBH₄ (80 mg, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 10 min, a continuación se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 LCMS (ESI): m/z 308 [M + H]⁺; 2,03 min (tiempo de retención).

D8

4-(2-fluoro-4-formilfenoxi)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

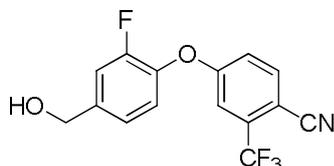


25 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D30 partiendo de 3,4-difluorobenzaldehído y 4-hidroxi-2-(trifluorometil)-benzonitrilo.

LC-MS (ESI): m/z 308 [M - H]⁻; 1,40 min (tiempo de retención).

D9

4-(2-fluoro-4-(hidroximetil)fenoxi)-2-(trifluorometil)benzoniitrilo

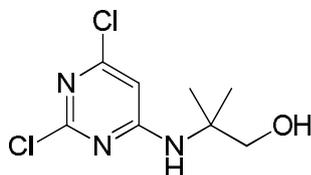


5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D31 partiendo de 4-(2-fluoro-4-formilfenoxi)-2-(trifluorometil)benzoniitrilo.

LC-MS (ESI): m/z 310 $[M - H]^-$; 1,30 min (tiempo de retención).

D10

2-((2,6-dicloropirimidin-4-il)amino)-2-metilpropan-1-ol

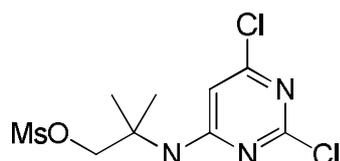


10 A una solución de 2,4,6-tricloropirimidina (20,0 g, 109 mmol) en acetonitrilo (500 ml) se añadió trietilamina (11,03 g, 109 mmol) a 0 °C. Después de 5 min a temperatura ambiente, se añadió 2-amino-2-metilpropan-1-ol (9,72 g, 109 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante un período adicional de 1 h a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. La purificación a través de una columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1/10 a 1/1) proporcionó el producto del título.

15 LC-MS (ESI): m/z 236 $[M + H]^+$; 1,11 min (tiempo de retención).

D11

Metanosulfonato de 2-((2,6-dicloropirimidin-4-il)amino)-2-metilpropilo

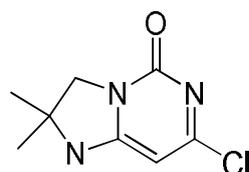


20 A una solución de 2-((2,6-dicloropirimidin-4-il)amino)-2-metilpropan-1-ol (6,67 g, 28,3 mmol) y trietilamina (11,59 ml, 85 mmol) en diclorometano (DCM) (100 ml) se añadió gota a gota MsCl (4,40 ml, 56,5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con agua (50 ml \times 3) y a continuación salmuera (50 ml \times 2), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para obtener un residuo en forma de un sólido de color amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC-MS (ESI): m/z 314 $[M + H]^+$; 1,04 min (tiempo de retención).

25 D12

7-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona



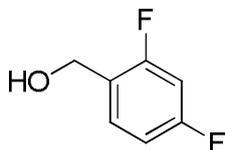
30 A una solución de metanosulfonato de 2-((2,6-dicloropirimidin-4-il)amino)-2-metilpropilo (3,00 g, 9,55 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y agua (15 ml) se añadió carbonato potásico (4,62 g, 33,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h, se filtró, se extrajo con acetato de etilo (5 ml \times 2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se

concentró para obtener el producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC-MS (ESI): m/z 200 $[M + H]^+$; 0,73 min (tiempo de retención).

D13

(2,4-difluorofenil)metanol



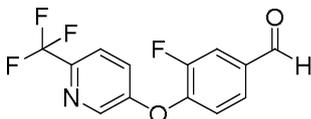
5

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D31 partiendo de 2,4-difluorobenzaldehído.

LC-MS (ESI): m/z 127 $[M - H_2O + H]^+$; 1,93 min (tiempo de retención).

D14

10 3-fluoro-4-((6-(trifluorometil)-3-piridinil)oxi)benzaldehído

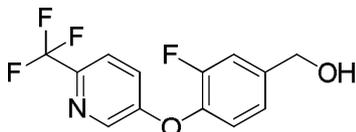


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D30 partiendo de 6-(trifluorometil)3-piridinol y 3,4-difluorobenzaldehído.

LC-MS (ESI): m/z 286 $[M + H]^+$, 3,20 min (tiempo de retención).

15 D15

(3-fluoro-4-((6-(trifluorometil)-3-piridinil)oxi)fenil)metanol

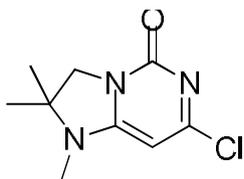


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D31 partiendo de 3-fluoro-4-((6-(trifluorometil)-3-piridinil)oxi)benzaldehído.

20 LC-MS (ESI): m/z 288 $[M + H]^+$, 2,88 min (tiempo de retención).

D16

7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona



25 A una solución de 7-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona (500 mg, 2,505 mmol) y carbonato de dimetilo (0,422 ml, 5,01 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (16 ml) se añadió K_2CO_3 (346 mg, 2,51 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente en un microondas y se irradió con un microondas usando inicio normal a 140 °C durante 1 h. La purificación a través de cromatografía en fase inversa (agua/acetonitrilo, 0,05 % de TFA en agua) proporcionó el producto del título en forma de un sólido de color marrón.

LC-MS (ESI): m/z 214 $[M + H]^+$; 1,25 min (tiempo de retención).

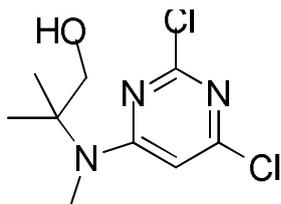
30 A continuación se proporciona un proceso sintético alternativo: se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo

(11,91 g, 104 mmol) a una solución de 2-((2,6-dicloropirimidin-4-il)(metil)amino)-2-metilpropan-1-ol (13 g, 52 mmol) y trietilamina (15,78 g, 156 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (100 ml) a 0 °C con agitación. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante una noche, y a continuación se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (DCM/MeOH 10/1) para proporcionar el compuesto del título (9,8 g, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo.

LC-MS (ESI): m/z 214 [M + H]⁺; 0,85 min (tiempo de retención).

D16(a)

2-((2,6-dicloropirimidin-4-il)(metil)amino)-2-metilpropan-1-ol

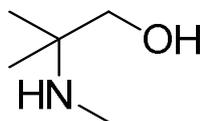


Se añadió gota a gota 2-metil-2-(metilamino)propan-1-ol (6,5 g, 63,0 mmol) en acetonitrilo (50 ml) a una solución de 2,4,6-tricloropirimidina (11,56 g, 63,0 mmol) y trietilamina (8,78 ml, 63,0 mmol) en acetonitrilo (100 ml) a 0 °C con agitación. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 6 h, y a continuación se concentró. A continuación se añadió EtOAc (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA 5/1 a 3/1) para proporcionar el compuesto del título (2,5 g, 15,9 %) en forma de un sólido de color amarillo.

LC-MS (ESI): m/z 250 [M + H]⁺; 0,95 min (tiempo de retención).

D16 (b)

2-metil-2-(metilamino)propan-1-ol

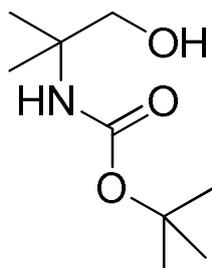


Una solución de (1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo (67 g, 354 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (150 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de LiAlH₄ (40,3 g, 1062 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (400 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C con agitación. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante una noche, se enfrió, y a continuación se inactivó por adición de agua (40,5 ml) a 0 °C. A continuación se añadió gota a gota NaOH acuoso (15 %, 40,5 ml) seguido de la adición de agua (40,5 ml). La mezcla se agitó durante 1 h, y a continuación se filtró a través de Celite. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, y a continuación se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (28 g, 77 %) sin purificación adicional.

LC-MS (ESI): m/z 104 [M + H]⁺; 0,24 min (tiempo de retención).

D16(c)

(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo

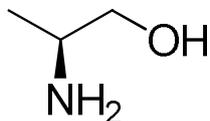


Se añadió lentamente dicarbonato de di-terc-butilo (118 g, 539 mmol) a una solución de 2-amino-2-metilpropan-1-ol (40 g, 449 mmol), bicarbonato sódico (0,82 g, 9,76 mmol) y carbonato sódico (0,82 g, 7,74 mmol) en 1,4-dioxano (120 ml)/agua (40 ml) a 0 °C con agitación. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 6 h, se concentró, y a continuación se añadió EtOAc (1000 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (94 g, 111 %) en forma

de un sólido de color blanco.

D17

(S)-2-aminopropan-1-ol

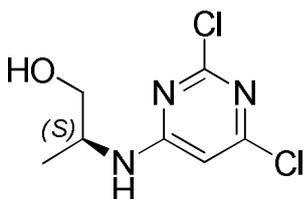


- 5 A una suspensión de LiAlH_4 (20,5 g, 539 mmol) en THF seco (80 ml) se añadió gota a gota una solución de ácido (S)-2-aminopropanoico (12,0 g, 135 mmol) en THF (120 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, a continuación a temperatura ambiente durante 3 h y se calentó a reflujo durante 9 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, a continuación se diluyó con solución al 15 % de NaOH (25 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se filtró. El filtrado se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ : 3,49 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 0,99 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

D18

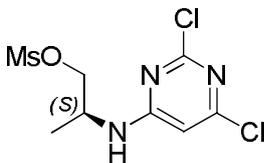
(S)-2-((2,6-dicloropirimidin-4-il)amino)propan-1-ol



- 15 A una solución de 2,4,6-tricloropirimidina (4,70 g, 25,6 mmol) y trietilamina (7,78 g, 77,0 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se añadió una solución de (S)-2-aminopropan-1-ol (2,31 g, 30,7 mmol) en acetonitrilo (150 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h, y a continuación se filtró y se concentró. La purificación a través de cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 4/1) proporcionó el producto del título.
- 20 LC-MS (ESI): m/z 222 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 0,86 min (tiempo de retención).

D19

Metanosulfonato de (S)-2-((2,6-dicloropirimidin-4-il)amino)propilo

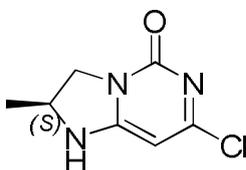


- 25 A una solución de (S)-2-((2,6-dicloropirimidin-4-il)amino)propan-1-ol (2,10 g, 9,46 mmol), MsCl (1,19 g, 10,4 mmol) y trietilamina (2,87 g, 28,4 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (60 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,19 g, 10,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y a continuación se filtró y se concentró. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC-MS (ESI): m/z 300 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 1,029 (tiempo de retención).

D20

- 30 (S)-7-cloro-2-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

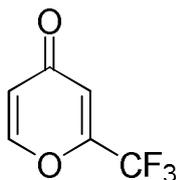


5 A una solución de metanosulfonato de (S)-2-((2,6-dicloropirimidin-4-il)amino)propilo (1,86 g, 6,20 mmol) y carbonato potásico (2,57 g, 18,6 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y agua (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h, a continuación se concentró para retirar el disolvente, se diluyó con agua (20 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se filtró. La torta del filtro se recristalizó con DCM (30 ml) para obtener el producto del título.

LC-MS (ESI): m/z 186 [M + H]⁺; 0,41 min (tiempo de retención).

D21

2-(trifluorometil)-4H-piran-4-ona



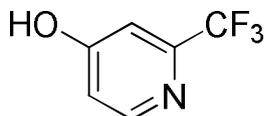
10 A una mezcla de KO^tBu (729 mg, 6,49 mmol) en éter dietílico (10 ml) a 5 °C se añadieron 2,2,2-trifluoroacetato de metilo (767 mg, 5,99 mmol) y (E)-4-metoxibut-3-en-2-ona (500 mg, 4,99 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y a continuación se inactivó con agua y se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en isopropanol (150 ml) y solución al 35 % de ácido clorhídrico (0,5 ml) y se calentó a reflujo durante 45 min. A continuación, la solución se concentró para retirar el alcohol y se fraccionó a presión reducida para obtener el producto del título en forma de un aceite de color amarillo.

15

LC-MS (ESI): m/z 165 [M + H]⁺; 1,30 min (tiempo de retención).

D22

2-(trifluorometil)piridin-4-ol



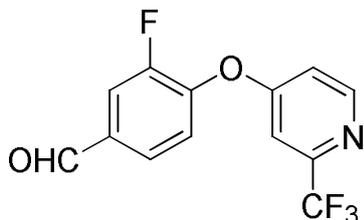
20 A una solución de 2-(trifluorometil)-4H-piran-4-ona (350 mg, 2,13 mmol) en MeOH (15 ml) se añadió hidróxido de amonio (14,8 ml, 107 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 10 h, y a continuación se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación a través del sistema Biotage Sphera HPFC (C18, fase móvil: 0,01 % de NH₄HCO₃, CH₃CN/agua, 10~95 %, 9,5 min, 30 ml/min) proporcionó el producto del título (280 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

25

LC-MS (ESI): m/z 164 [M + H]⁺; 1,30 min (tiempo de retención).

D23

3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)benzaldehído



30 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D30 partiendo de 3,4-difluorobenzaldehído y 2-(trifluorometil)piridin-4-ol.

LC-MS (ESI): m/z 286 [M + H]⁺; 1,65 min (tiempo de retención).

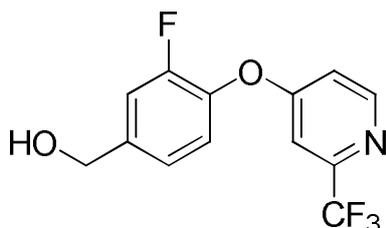
35 Se proporciona un proceso sintético alternativo: una mezcla de 2-(trifluorometil)piridin-4-ol (5 g, 30,7 mmol), 3,4-difluorobenzaldehído (4,36 g, 30,7 mmol) y carbonato potásico (8,47 g, 61,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (30 ml) se cerró herméticamente y se calentó en microondas a 110 °C durante 3 h. A continuación, la mezcla de

reacción se enfrió, y se concentró al vacío. El concentrado se purificó a través de una columna Biotage (Hexano/EtOAc 100 % a 3/1) para proporcionar el compuesto del título (6,4 g, 37,6 %) en forma de un sólido de color blanco.

LCMS (ESI): m/z 286 [M + H]⁺; 1,35 min (tiempo de retención).

5 D24

(3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D31 partiendo de 3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)benzaldehído.

10 LC-MS (ESI): m/z 288 [M + H]⁺; 1,62 min (tiempo de retención).

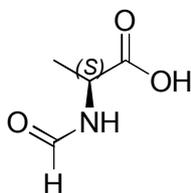
Se proporciona un proceso sintético alternativo: se añadió NaBH₄ (0,849 g, 22,44 mmol) a una solución de 3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)benzaldehído (6,4 g, 22,44 mmol) en metanol (40 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, se inactivó con agua (2 ml), se filtró y a continuación se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (200-300 de malla, PE/EtOAc 2/1) para proporcionar el compuesto del título (3,7 g, 48 %) en forma de un aceite incoloro.

15

LCMS (ESI): m/z 288 [M + H]⁺; 1,23 min (tiempo de retención).

D25

Ácido (S)-2-formamidopropanoico



20 A una solución de ácido (S)-2-aminopropanoico (27 g, 303 mmol) en ácido fórmico (80 %, 115 ml) se añadió gota a gota anhídrido acético (70 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, a continuación temperatura ambiente durante 4 h, se diluyó con agua (70 ml) y se concentró para retirar el disolvente. La recristalización con agua proporcionó el producto del título.

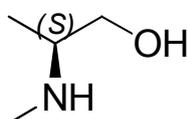
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,34 (a, 1H), 7,96 (s, 1H), 4,24 (m, 1H), 1,25 (d, J = 4,4 Hz, 3H)

25 Se proporciona un proceso sintético alternativo: se añadió anhídrido acético (51,9 ml, 549 mmol) gota a gota a una solución de ácido (S)-2-aminopropanoico (20 g, 224 mmol) en ácido fórmico (69,6 ml, 1845 mmol) a 0 °C con agitación. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, a continuación se agitó a ta durante 4 h, se trató con agua (52 ml) y se concentró al vacío. El residuo se recristalizó a partir de agua para proporcionar el compuesto del título (7,1 g, 27,0 % de rendimiento).

30 LC-MS (ESI): m/z 118 [M + H]⁺; 0,28 min (tiempo de retención).

D26

(S)-2-(metilamino)propan-1-ol



5 A una suspensión de LiAlH_4 (2,59 g, 68,3 mmol) en THF seco (80 ml) se añadió gota a gota una solución de ácido (S)-2-formamidopropanoico (2,00 g, 17,1 mmol) en THF (120 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y a continuación a ta durante 3 h y se calentó a reflujo durante 9 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente solución al 15 % de NaOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, se filtró, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

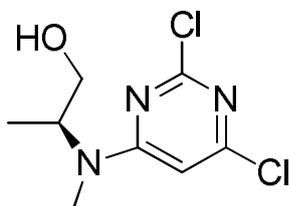
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ : 3,61 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,04 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H).

10 Se proporciona un proceso sintético alternativo: una solución de ácido (S)-2-formamidopropanoico (D25) (5,3 g, 45,3 mmol) en THF (100 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de LiAlH_4 (6,87 g, 181 mmol) en THF (200 ml) a 0 °C con agitación. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, y a continuación se agitó a ta durante 3 h y a continuación se calentó a reflujo durante 9 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota solución acuosa al 15 % de NaOH (6,9 ml) y a continuación se siguió con la adición de agua (6,9 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, se filtró, y los sólidos secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron para proporcionar el compuesto del título sin purificación adicional (3,7 g, 92 %).

LC-MS (ESI): m/z 90,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 0,25 min (tiempo de retención).

15 D27

(S)-2-((2,6-dicloropirimidin-4-il)(metil)amino)propan-1-ol



20 A una solución de 2,4,6-tricloropirimidina (5,42 ml, 47,1 mmol) y trietilamina (19,7 ml, 141 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se añadió lentamente (S)-2-(metilamino)propan-1-ol (6,30 g, 70,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (3,00 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, se filtró, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) proporcionó el producto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ : 6,37 (a, 1H), 3,71 (m, 2H), 2,93 (a, 3H), 2,03 (a, 1H), 1,18 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

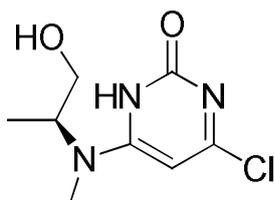
25 Se proporciona un proceso sintético alternativo: se añadió gota a gota (S)-2-(metilamino)propan-1-ol (D26) (3,72 g, 41,7 mmol) en acetonitrilo a una solución de 2,4,6-tricloropirimidina (7,65 g, 41,7 mmol) y trietilamina (5,82 ml, 41,7 mmol) en acetonitrilo (200 ml) a 0 °C con agitación. La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante una noche, y a continuación se concentró. A continuación, se añadió EtOAc (20 ml) a la porción concentrada, y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico, y a continuación se concentró. La porción concentrada se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice) (PE/EA = 5/1 a 3/1) para proporcionar el compuesto del título (4,5 g, 45,7 %) en forma de un sólido de color amarillo.

30

LC-MS (ESI): m/z 236 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 0,88 min (tiempo de retención).

D28

(S)-4-cloro-6-((1-hidroxiopropan-2-il)(metil)amino)pirimidin-2(1H)-ona

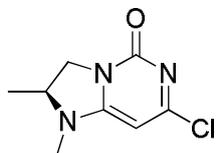


35 A una mezcla de (S)-2-((2,6-dicloropirimidin-4-il)(metil)amino)propan-1-ol (3,80 g, 16,1 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (2,03 g, 48,3 mmol) en agua (5 ml) se añadió peróxido de hidrógeno (3,29 ml, 32,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 3 h, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml \times 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

40 LC-MS (ESI): m/z 218 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 0,63 min (tiempo de retención).

D29

(S)-7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona



- 5 A una solución de (S)-4-cloro-6-((1-hidroxiopropan-2-il)(metil)amino)pirimidin-2(1H)-ona (700 mg, 3,22 mmol) y trietilamina (1,35 ml, 9,65 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (20 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,508 ml, 6,43 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró. La purificación a través de HPLC preparativa (columna: YMC-Actus Triart C18 150 × 30 mm; NH₃ 2 M en metanol) proporcionó el producto del título.

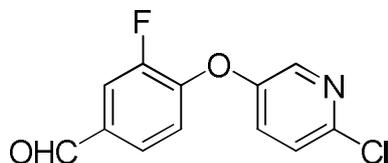
LC-MS (ESI): m/z 200 [M + H]⁺; 0,34 min (tiempo de retención).

- 10 Se proporciona un proceso sintético alternativo: se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (4,27 g, 37,3 mmol) a una solución de (S)-2-((2,6-dicloropirimidin-4-il)(metil)amino)propan-1-ol (4,4 g, 18,64 mmol) y trietilamina (7,79 ml, 55,9 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (100 ml) a 0 °C con agitación. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante una noche, y a continuación se concentró. La mezcla de reacción concentrada se purificó a través de una columna de gel de sílice (DCM/MeOH 10/1) para proporcionar el compuesto del título (3,2 g, 86 %) en forma de un sólido de color amarillo.
- 15

LC-MS (ESI): m/z 200 [M + H]⁺; 0,63 min (tiempo de retención).

D30

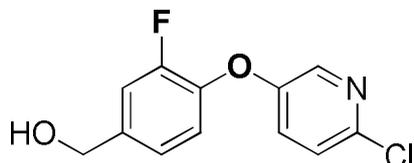
4-((6-cloropiridin-3-il)oxi)-3-fluorobenzaldehído



- 20 Una mezcla de 3,4-difluorobenzaldehído (2,00 g, 14,8 mmol), 6-cloropiridin-3-ol (1,82 g, 14,1 mmol) y carbonato potásico (2,14 g, 15,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (25 ml) se agitó a 110 °C durante 12 h, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), y se lavó con agua (50 ml × 2). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. La purificación a través de gel de sílice (3 % de acetato de etilo en éter de petróleo) proporcionó el producto del título (2,8 g).
- 25 LCMS (ESI): m/z 252 [M + H]⁺; 0,80 min (tiempo de retención).

D31

(4-((6-cloropiridin-3-il)oxi)-3-fluorofenil)metanol



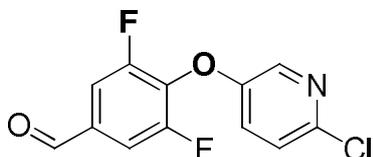
- 30 A una solución de 4-((6-cloropiridin-3-il)oxi)-3-fluorobenzaldehído (2,80 g, 11,1 mmol) en metanol (25 ml) se añadió NaBH₄ sólido en porciones (0,842 g, 22,3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h, se concentró para retirar el disolvente, se disolvió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación (2,8 g).

LCMS (ESI): m/z 254 [M + H]⁺; 0,74 min (tiempo de retención).

35

D32

4-((6-cloropiridin-3-il)oxi)-3,5-difluorobenzaldehído

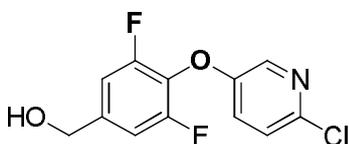


- 5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D30 partiendo de 3,4,5-trifluorobenzaldehído y 6-cloropiridin-3-ol.

LCMS (ESI): m/z 252 [M + H]⁺; 0,80 min (tiempo de retención).

D33

(4-((6-cloropiridin-3-il)oxi)-3,5-difluorofenil)metanol



- 10 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D31 partiendo de 4-((6-cloropiridin-3-il)oxi)-3,5-difluorobenzaldehído.

LCMS (ESI): m/z 272 [M + H]⁺; 0,75 min (tiempo de retención).

D34

(2,3-difluorofenil)dideuterometanol

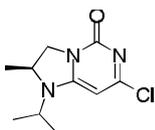


- 15 A una solución de ácido 2,3-difluorobenzoico (5,00 g, 31,6 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (80 ml) en un baño de hielo se añadió deuteruro de litio y aluminio (1,00 g, 23,8 mmol). La mezcla de reacción se llevó gradualmente hasta ta y se agitó durante dos días, a continuación se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y agua (5 ml), se mezcló con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. La purificación a través del sistema ISCO (acetato de etilo/éter de petróleo) proporcionó el producto del título en forma de un aceite incoloro.

LCMS (ESI): m/z 129 [M – H₂O + H]⁺; 2,07 min (tiempo de retención).

D35

(S)-7-cloro-1-isopropil-2-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

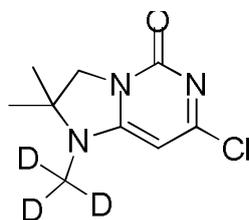


- 25 A una mezcla de (S)-7-cloro-2-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona (50 mg, 0,27 mmol) y 2-yodopropano (68,7 mg, 0,404 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se añadió Cs₂CO₃ (176 mg, 0,539 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h, a continuación se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró para obtener un residuo en forma de un sólido de color marrón. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

- 30 LCMS (ESI): m/z 228 [M + H]⁺; 1,58 min (tiempo de retención).

D36

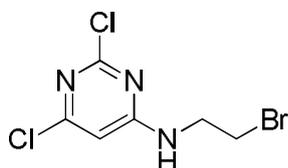
7-cloro-1-trideuterometil-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona



- 5 A una mezcla de 7-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona (50 mg, 0,25 mmol) y TsOCD_3 (114 mg, 0,301 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadió Cs_2CO_3 (163 mg, 0,501 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h, se filtró y se concentró para obtener un residuo en forma de un sólido de color marrón. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

D37

N-(2-bromoetil)-2,6-dicloropirimidin-4-amina

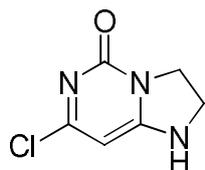


- 10 A una solución de 2,4,6-tricloropirimidina (10 g, 54,5 mmol) y trietilamina (11,0 g, 109 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se añadió gota a gota trietilamina (0,552 g, 5,45 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h, se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml \times 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml \times 2), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El producto en bruto (10 g) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 LC-MS (ESI): m/z 270 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 1,44 min (tiempo de retención).

D38

7-cloro-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

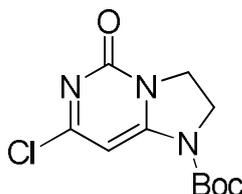


- 20 A una mezcla de N-(2-bromoetil)-2,6-dicloropirimidin-4-amina (10 g, 18 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y agua (30,0 ml) se añadió K_2CO_3 (4,85 g, 35,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 4 h, y a continuación se usó directamente en la siguiente etapa sin procesamiento ni purificación.

LC-MS (ESI): m/z 172 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 0,51 min (tiempo de retención).

D39

- 25 7-cloro-5-oxo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidina-1(5H)-carboxilato de terc-butilo



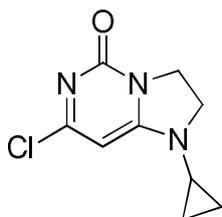
Se añadieron a la mezcla anterior Boc_2O (1,999 g, 11,65 mmol) y DMAP (0,142 g, 1,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h, se diluyó con salmuera (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml \times 2). Las

fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml × 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. La purificación a través de una columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) proporcionó el producto del título (1,5 g) en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 272 [M + H]⁺; 1,24 min (tiempo de retención).

5 D40

7-cloro-1-ciclopropil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

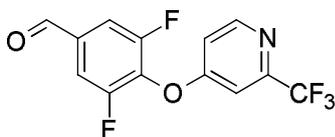


10 Una mezcla de 7-cloro-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona (300 mg, 1,75 mmol), ácido ciclopropilborónico (300 mg, 3,50 mmol), 4,4'-bipiridina (273 mg, 1,75 mmol), acetato de cobre (I) (214 mg, 1,75 mmol) y Na₂CO₃ (371 mg, 3,50 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (20 ml) se agitó a 70 °C durante 3 h y se concentró para retirar del disolvente al vacío. La purificación a través de un sistema Biotage con columna de fase inversa (agua y acetonitrilo como eluyente) proporcionó el producto del título (200 mg).

LC-MS (ESI): m/z 212 [M + H]⁺; 1,20 min (tiempo de retención).

D41

15 3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)benzaldehído



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D30 partiendo de 2-(trifluorometil)piridin-4-ol y 3,4,5-trifluorobenzaldehído.

LC-MS (ESI): m/z 304 [M + H]⁺; 1,17 min (tiempo de retención).

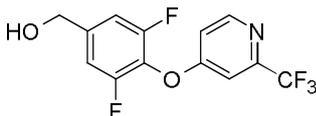
20 Se proporciona un procedimiento sintético alternativo: se añadió 3,4,5-trifluorobenzaldehído (1,08 g, 6,74 mmol) a una solución de 2-trifluorometilpiridin-4-ol (1 g, 6,13 mmol) y carbonato potásico (1,017 g, 7,36 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml) en atmósfera de nitrógeno con agitación. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h, se enfrió a ta, y a continuación se diluyó con EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se lavó tres veces con agua (30 ml), se secó sobre sulfato sódico, y a continuación se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,8 g, 97 %).

25

LCMS (ESI): m/z 304 [M + H]⁺; 1,17 min (tiempo de retención).

D42

(3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol



30 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D31 partiendo de 3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)benzaldehído (D41).

LC-MS (ESI): m/z 306 [M + H]⁺; 1,07 min (tiempo de retención).

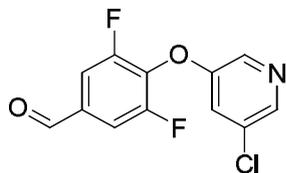
35 Se proporciona un proceso sintético alternativo: se añadió NaBH₄ (0,449 g, 11,87 mmol) en porciones a una solución de 3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)benzaldehído (1,8 g, 5,94 mmol) en metanol (20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h, y a continuación se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc (40 ml × 3). Los extractos combinados se lavaron a continuación con salmuera (20 ml), se

secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,8 g, 99 %).

LC-MS (ESI): m/z 306 [M + H]⁺; 1,07 min (tiempo de retención).

D43

4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-3,5-difluorobenzaldehído



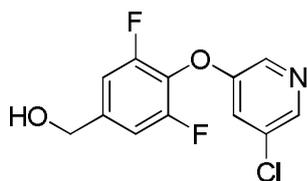
5

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D30 partiendo de 3,4,5-trifluorobenzaldehído y 5-cloropiridin-3-ol.

LCMS (ESI): m/z 270 [M + H]⁺; 0,78 min (tiempo de retención).

D44

10 (4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-3,5-difluorofenil)metanol

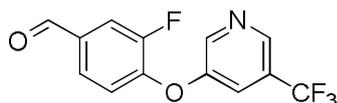


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D31 partiendo de 4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-3,5-difluorobenzaldehído.

LCMS (ESI): m/z 272 [M + H]⁺; 0,72 min (tiempo de retención).

15 D45

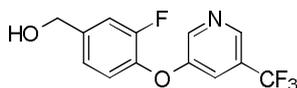
3-fluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)benzaldehído



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D30 partiendo de 3,4-difluorobenzaldehído y 5-(trifluorometil)piridin-3-ol.

20 D46

(3-fluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)metanol



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D31 partiendo de 3-fluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)benzaldehído.

25 LC-MS (ESI): m/z 288 [M + H]⁺; 0,77 min (tiempo de retención).

D47

3-fluoro-4-((2-fluoropiridin-4-il)oxi)benzaldehído

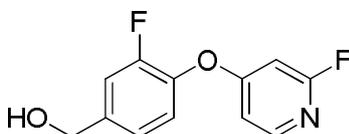


5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D30 partiendo de 2-fluoropiridin-4-ol y 3,4-difluorobenzaldehído.

LC-MS (ESI): m/z 236 [M + H]⁺; 0,74 min (tiempo de retención).

D48

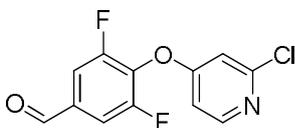
(3-fluoro-4-((2-fluoropiridin-4-il)oxi)fenil)metanol



10 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D31 partiendo de 3-fluoro-4-((2-fluoropiridin-4-il)oxi)benzaldehído.

D49

4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-3,5-difluorobenzaldehído

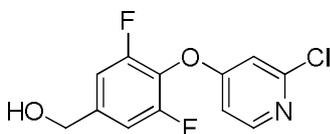


15 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D30 partiendo de 3,4,5-trifluorobenzaldehído y 2-cloropiridin-4-ol.

LC-MS (ESI): m/z 270 [M + H]⁺; 0,79 min (tiempo de retención).

D50

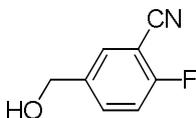
(4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-3,5-difluorofenil)metanol



20 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D31 partiendo de 4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-3,5-difluorobenzaldehído.

D51

2-fluoro-5-(hidroximetil)benzonitrilo



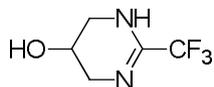
25 A una solución de ácido 3-ciano-4-fluorobenzoico (1,00 g, 6,06 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (20 ml) se añadió gota a gota CDI (1,47 g, 9,08 mmol) a 0 °C. Después de mantener la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió gota a gota borohidruro sódico (0,687 g, 18,2 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo.

La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación a través de columna ultrarrápida (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) proporcionó el producto del título (350 mg).

LC-MS (ESI): m/z 152 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 0,52 min (tiempo de retención).

D52

5 2-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-5-ol



Una solución de 1,3-diaminopropan-2-ol (10,0 g, 111 mmol) y 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (15,8 g, 111 mmol) en p-xileno (150 ml) se agitó a 160 °C durante 4 h, y a continuación se concentró retirando el disolvente a presión reducida para proporcionar el producto en bruto en forma de un aceite, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

10

LC-MS (ESI): m/z 169 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 0,85 min (tiempo de retención).

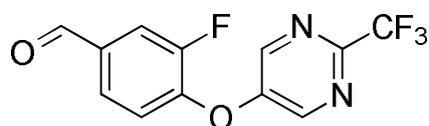
También se proporciona un proceso sintético alternativo: una mezcla de 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (158 g, 1110 mmol) y 1,3-diaminopropan-2-ol (100 g, 1110 mmol) se calentó a 160 °C durante 2 h (abierto al aire para retirar EtOH). Se añadió p-xileno (625 ml) y se calentó a reflujo mientras se retiraba agua. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se concentró para proporcionar 2-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-5-ol (125 g, 701 mmol, 63,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

15

LC-MS (ESI): m/z 168 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 0,38 min (tiempo de retención).

D53

3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)benzaldehído



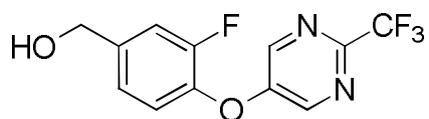
20

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D30 partiendo de 3,4-difluorobenzaldehído y 2-(trifluorometil)pirimidin-5-ol.

LC-MS (ESI): m/z 287 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 3,72 min (tiempo de retención).

D54

25 (3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)fenil)metanol



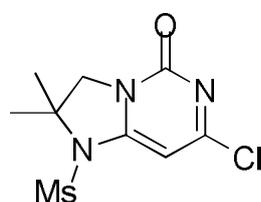
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D31 partiendo de 3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)benzaldehído.

LC-MS (ESI): m/z 289 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 3,21 min (tiempo de retención).

30

D55

7-cloro-2,2-dimetil-1-(metilsulfonil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

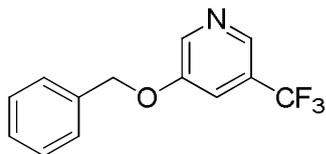


5 A una solución de 2-((2,6-dicloropirimidin-4-il)amino)-2-metilpropan-1-ol (3,40 g, 14,4 mmol) y trietilamina (11,8 ml, 86,4 mmol) en diclorometano (DCM) (40 ml) se añadió gota a gota MsCl (4,48 ml, 57,6 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, a continuación se diluyó con DCM (40 ml), se lavó con agua (30 ml × 3) y a continuación con salmuera (30 ml × 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación a través de MDAP (columna: Luna 250 × 50 mm × 10 um; MeCN, 0,2 % de agua, 0,2 % de ácido fórmico) proporcionó el producto del título (850 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

LC-MS (ESI): m/z 278 [M + H]⁺; 0,71 min (tiempo de retención).

D56

3-(benciloxi)-5-(trifluorometil)piridina

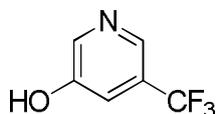


15 A una solución de 3-cloro-5-(trifluorometil)piridina (10,0 g, 55,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (150 ml) se añadió gota a gota fenilmetanol (5,96 g, 55,1 mmol) en atmósfera de nitrógeno a ta. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 h, se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El producto en bruto (100 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC-MS (ESI): m/z 254 [M + H]⁺; 0,86 min (tiempo de retención).

D57

5-(trifluorometil)piridin-3-ol

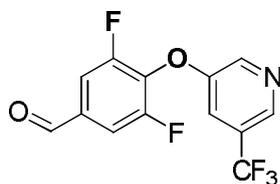


20 A una solución de 3-(benciloxi)-5-(trifluorometil)piridina (10 g, 39,5 mmol) en metanol (100 ml) se añadió Pd/C (0,500 g, 4,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C en atmósfera de H₂ (55 psi, 379 kPa) durante 24 h, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto (2,5 g).

LC-MS (ESI): m/z 164 [M + H]⁺; 0,51 min (tiempo de retención).

D58

25 3,5-difluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)benzaldehído



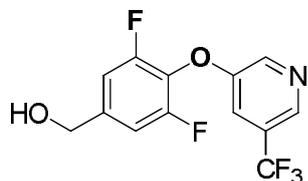
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D30 partiendo de 5-(trifluorometil)piridin-3-ol y 3,4,5-trifluorobenzaldehído.

LC-MS (ESI): m/z 304 [M + H]⁺; 0,83 min (tiempo de retención).

30

D59

(3,5-difluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)metanol

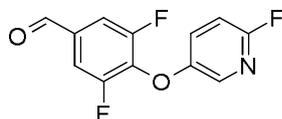


5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D31 partiendo de 3,5-difluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)benzaldehído.

LC-MS (ESI): m/z 306 [M + H]⁺; 0,79 min (tiempo de retención).

D60

3,5-difluoro-4-((6-fluoropiridin-3-il)oxi)benzaldehído

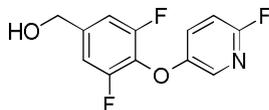


10 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D30 partiendo de 3,4,5-trifluorobenzaldehído y 6-fluoropiridin-3-ol.

LC-MS (ESI): m/z 254 [M + H]⁺; 1,13 min (tiempo de retención).

D61

(3,5-difluoro-4-((6-fluoropiridin-3-il)oxi)fenil)metanol

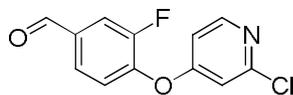


15 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D31 partiendo de 3,5-difluoro-4-((6-fluoropiridin-3-il)oxi)benzaldehído.

LC-MS (ESI): m/z 256 [M + H]⁺; 1,04 min (tiempo de retención).

D62

20 4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-3-fluorobenzaldehído

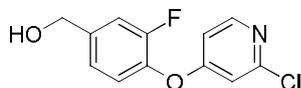


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D30 partiendo de 3,4-difluorobenzaldehído y 2-cloropiridin-4-ol.

LC-MS (ESI): m/z 252 [M + H]⁺; 0,76 min (tiempo de retención).

25 D63

(4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)metanol

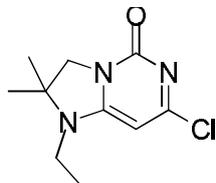


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D31 partiendo de 4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-3-fluorobenzaldehído.

30 LC-MS (ESI): m/z 254 [M + H]⁺; 1,04 min (tiempo de retención).

D64

7-cloro-1-etil-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

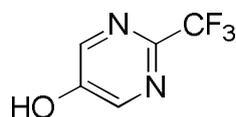


- 5 A una solución de 7-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona (100 mg, 0,501 mmol) y yodoetano (94,0 mg, 0,601 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió Cs_2CO_3 (326 mg, 1,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto (110 mg) en forma de un sólido de color marrón.

LCMS (ESI): 228 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 1,52 min (tiempo de retención).

D65

- 10 2-(trifluorometil)pirimidin-5-ol



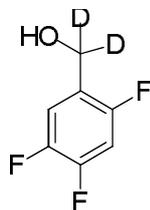
Una solución de metóxido sódico (24,10 g, 446 mmol) en metanol (150 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de 2-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-5-ol (25 g, 149 mmol)

- 15 en nitrobenzono (153 ml, 1487 mmol) a 120 °C. El MeOH de la mezcla de reacción se retiró por destilación. A continuación, la mezcla de reacción resultante se diluyó con p-xileno (80 ml), y se calentó a reflujo durante 5 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a ta. A continuación, el residuo se diluyó con éter de petróleo (800 ml) y agua (800 ml). Se separó una fase acuosa y se acidificó a pH = 2 por adición de solución 12 M de HCl a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (1000 ml \times 2). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, y se concentró al vacío para obtener el producto en bruto. El
- 20 producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 de malla) (eluyendo con 30 % de acetato de etilo en pet éter) para proporcionar 2-(trifluorometil)pirimidin-5-ol (6 g, 36,0 mmol, 24,22 % de rendimiento) en forma de un sólido color marrón.

LC-MS (ESI): m/z 165 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 1,52 min (tiempo de retención).

D66

- 25 Dideutero(2,4,5-trifluorofenil)metanol



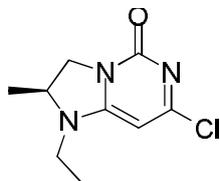
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D34 partiendo de ácido 2,4,5-trifluorobenzoico.

LC-MS (ESI): m/z 147 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 2,15 min (tiempo de retención).

30

D67

(S)-7-cloro-1-etil-2-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

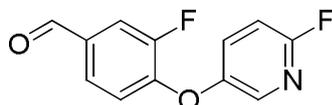


- 5 A una solución de (S)-7-cloro-2-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona (50,0 mg, 0,269 mmol) y yodoetano (63,0 mg, 0,404 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se añadió Cs_2CO_3 (176 mg, 0,539 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto (80 mg) en forma de un sólido de color marrón.

LCMS (ESI): m/z 214 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 1,38 min (tiempo de retención).

D68

- 10 3-fluoro-4-((6-fluoropiridin-3-il)oxi)benzaldehído

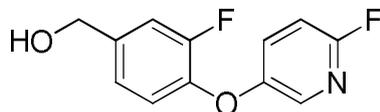


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D30 partiendo de 3,4-difluorobenzaldehído y 6-fluoropiridin-3-ol.

LCMS (ESI): m/z 236 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 1,09 min (tiempo de retención).

- 15 D69

(3-fluoro-4-((6-fluoropiridin-3-il)oxi)fenil)metanol

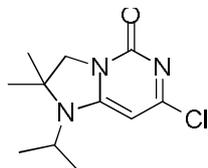


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D31 partiendo de 3-fluoro-4-((6-fluoropiridin-3-il)oxi)benzaldehído.

- 20 LCMS (ESI): m/z 238 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 1,02 min (tiempo de retención).

D70

7-cloro-1-isopropil-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

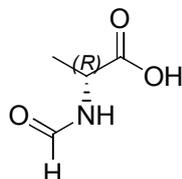


- 25 A una solución de 7-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona (400 mg, 2,00 mmol) y 2-yodopropano (375 mg, 2,20 mmol) en acetonitrilo (7 ml) se añadió Cs_2CO_3 (1,31 g, 4,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h, se filtró y se concentró. La purificación a través de MDAP proporcionó el producto del título (40 mg) en forma de un sólido de color blanco.

LCMS (ESI): m/z 242 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 1,77 min (tiempo de retención).

D71

Ácido (R)-2-formamidopropanoico

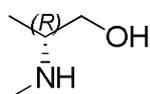


5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D25 partiendo de ácido (R)-2-aminopropanoico.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,62 (s, 1H), 8,11 (a, 1H), 5,05 (m, 1H), 1,92 (m, 3H).

D72

(R)-2-(metilamino)propan-1-ol

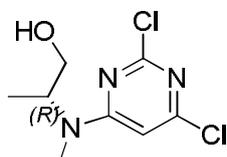


10 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D26 partiendo de ácido (R)-2-formamidopropanoico.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ : 3,60 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,05 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

D73

(R)-2-((2,6-dicloropirimidin-4-il)(metil)amino)propan-1-ol

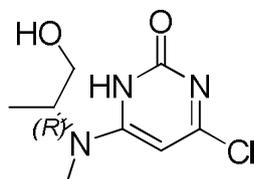


15 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D27 partiendo de 2,4,6-tricloropirimidina y (S)-2-(metilamino)propan-1-ol.

LC-MS (ESI): m/z 236 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 0,85 min (tiempo de retención).

D74

20 (R)-4-cloro-6-((1-hidroxiopropan-2-il)(metil)amino)pirimidin-2(1H)-ona



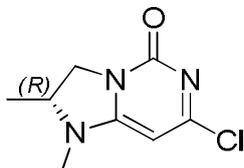
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D28 partiendo de (R)-2-((2,6-dicloropirimidin-4-il)(metil)amino)propan-1-ol.

LC-MS (ESI): m/z 218 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 0,65 min (tiempo de retención).

25

D75

(R)-7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

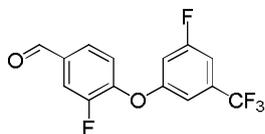


5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D29 partiendo de (R)-4-cloro-6-((1-hidroxiopropan-2-il)(metil)amino)pirimidin-2(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 200 [M + H]⁺; 0,61 min (tiempo de retención).

D76

3-fluoro-4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi)benzaldehído

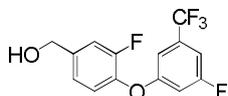


10 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D30 partiendo de 3,4-difluorobenzaldehído y 3-fluoro-5-(trifluorometil)fenol.

LCMS (ESI): m/z 303 [M + H]⁺; 3,72 min (tiempo de retención).

D77

(3-fluoro-4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi)fenil)metanol

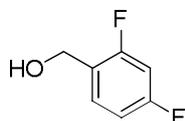


15 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D31 partiendo de 3-fluoro-4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi)benzaldehído.

LC-MS (ESI): m/z 287 [M – H₂O + H]⁺; 1,25 min (tiempo de retención).

D78

20 (2,4-difluorofenil)metanol



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D31 partiendo de 2,4-difluorobenzaldehído.

LCMS (ESI): m/z 127 [M – H₂O + H]⁺; 1,93 min (tiempo de retención).

25 D79

Dideutero(3,5-difluorofenil)metanol

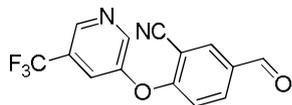


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D34 partiendo de 3,5-difluorobenzoato de metilo.

LCMS (ESI): m/z 129 [M – H₂O + H]⁺; 2,06 min (tiempo de retención).

D80

- 5 5-formil-2-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)benzonitrilo

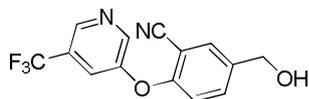


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D30 partiendo de 5-(trifluorometil)piridin-3-ol y 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo.

LC-MS (ESI): m/z 293 [M + H]⁺; 1,64 min (tiempo de retención).

- 10 D81

5-(hidroximetil)-2-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)benzonitrilo

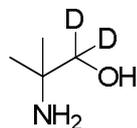


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D31 partiendo de 5-formil-2-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)benzonitrilo.

- 15 LC-MS (ESI): m/z 293 [M - H]⁻; 1,23 min (tiempo de retención).

D82

1,1-dideutero-2-amino-2-metilpropan-1-ol

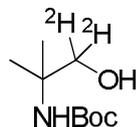


- 20 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D25 partiendo de ácido 2-amino-2-metilpropanoico y LiAlD₄.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 1,98 (s, 2 H), 1,28 (s, 3H), 1,10 (s, 3H).

D83

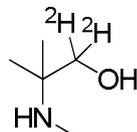
(1,1-dideutero-1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo



- 25 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D16 (c) partiendo de 2-amino-1,1-dideutero-2-metilpropan-1-ol y Boc₂O.

D84

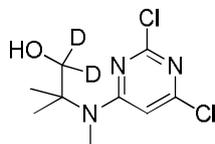
1,1-dideutero-2-metil-2-(metilamino)propan-1-ol



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D26 partiendo de LiAlH_4 y (1,1-dideutero-1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)carbamato de terc-butilo.

D85

1,1-dideutero-2-((2,6-dicloropirimidin-4-il)(metil)amino)-2-metilpropan-1-ol



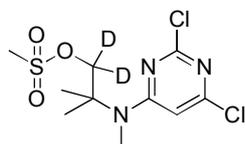
5

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D27 partiendo de 2,4,6-tricloropirimidina y 1,1-dideutero-2-metil-2-(metilamino)propan-1-ol.

LC-MS (ESI): m/z 252 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 1,08 min (tiempo de retención).

D86

10 Metanosulfonato de 1,1-dideutero-2-((2,6-dicloropirimidin-4-il)(metil)amino)-2-metilpropilo



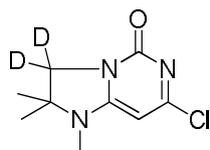
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D29 partiendo de 1,1-dideutero-2-metil-2-(metilamino)propan-1-ol, trietilamina y cloruro de metanosulfonilo.

LC-MS (ESI): m/z 216 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 0,81 min (tiempo de retención).

15 Se proporciona una síntesis alternativa: se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,752 ml, 9,52 mmol) a una solución de 1,1-dideutero-2-metil-2-(metilamino)propan-1-ol (2 g, 7,93 mmol) y trietilamina (2,211 ml, 15,86 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (20 ml) a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

D87

20 7-cloro-1,2,2-trimetil-3,3-dideutero-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para D30 partiendo de metanosulfonato de 1,1-dideutero-2-((2,6-dicloropirimidin-4-il)(metil)amino)-2-metilpropilo.

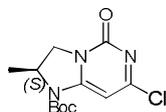
LC-MS (ESI): m/z 216 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 0,83 min (tiempo de retención).

25 Se proporciona una síntesis alternativa: se añadió carbonato potásico (2,080 g, 15,05 mmol) a una solución de metanosulfonato de 1,1-dideutero-2-((2,6-dicloropirimidin-4-il)(metil)amino)-2-metilpropilo (2,5 g, 7,52 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (30 ml) y agua (10,00 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1,5 h, y a continuación se concentró para obtener el producto en bruto. El residuo se disolvió en DCM (100 ml), que se agitó a ta durante 15 min, se filtró, se concentró y a continuación se purificó mediante TLC preparativa eluyendo con EtOAc para proporcionar 7-cloro-1,2,2-trimetil-3,3-dideutero-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona (153 mg, 0,702 mmol, 9,33 % de rendimiento)

LC-MS (ESI): m/z 216 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 0,83 min (tiempo de retención).

D88

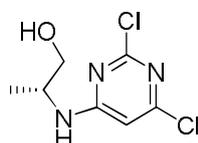
(S)-7-cloro-2-metil-5-oxo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidina-1(5H)-carboxilato de terc-butilo



- 5 A una solución de (S)-7-cloro-2-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona (500 mg, 2,69 mmol) en DCM (50 ml) se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (705 mg, 3,23 mmol), DMAP (32,9 mg, 0,269 mmol) y TEA (1,126 ml, 8,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, se concentró. El residuo se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con agua (50 ml × 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1 g, 53,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color rojo.

LC-MS (ESI): m/z 286 [M + H]⁺; 1,54 min (tiempo de retención).

10 D89

(R)-2-((2,6-dicloropirimidin-4-il)amino)propan-1-ol

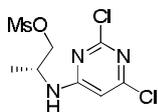
- 15 A una suspensión de *(R)*-2-aminopropan-1-ol (100 g, 1331 mmol) (AK Scientific) y K₂CO₃ (736 g, 5326 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (1000 ml) se añadió gota a gota una solución de 2,4,6-tricloropirimidina (244 g, 1331 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (100 ml) a 0° C durante 30 min y se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (1000 ml) y agua (1000 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para proporcionar un material espeso gomoso en bruto (300 g). El material en bruto se disolvió en acetato de etilo (500 ml) y se agitó durante 1 h. El sólido precipitado se filtró para proporcionar 40 g de producto puro y se repitió el procedimiento anterior en el filtrado para proporcionar una cantidad adicional de 60 g de *(R)*-2-((2,6-dicloropirimidin-4-il)amino)propan-1-ol (100 g, 30,0 % de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,06-8,04 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 6,51 (1H, s), 4,83-4,82 (1H, t, *J* = 6,4 Hz), 4,05-4,00 (1H, m), 3,44-3,34 (2H, m), 1,11-1,10 (3H, d, *J* = 6,4 Hz).

LC-MS (ESI): m/z 222 [M + H]⁺; 1,54 min (tiempo de retención).

D90

- 25 Metanosulfonato de *(R)*-2-((2,6-dicloropirimidin-4-il)amino)propilo

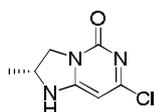


- 30 A una solución de *(R)*-2-((2,6-dicloropirimidin-4-il)amino)propan-1-ol (50 g, 225 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (500 ml) se añadió TEA (94 ml, 675 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min, a continuación se añadió MsCl (26,3 ml, 338 mmol) a 0 °C, y se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se evaporó completamente para proporcionar el compuesto del título (60 g, 64,8 % de rendimiento) en forma de un líquido gomoso de color amarillo pálido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,4 (1H, s), 5,8 (1H, s), 4,23-4,22 (1H, m), 3,18-3,11 (2H, m), 3,06 (3H, s), 1,41-1,34 (3H, m).

LC-MS (ESI): m/z 300 [M + H]⁺; 3,17 min (tiempo de retención).

35 D91

(R)-7-cloro-2-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

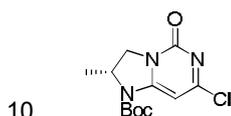
Una solución de metanosulfonato de (*R*)-2-((2,6-dicloropirimidin-4-il)amino)propilo (60 g, 200 mmol) y TEA (84 ml, 600 mmol) en agua (500 ml) se calentó a 100 °C durante 5 h. La reacción se enfrió a ta, y a continuación el sólido precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título (30 g, 74,0 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,75 (1H, s), 5,62 (1H, s), 4,22-4,17 (1H, m), 4,12-4,07 (1H, t, *J* = 9,6 Hz), 3,56-3,51 (1H, m), 1,26-1,24 (3H, d, *J* = 6,4 Hz).

LC-MS (ESI): *m/z* 186 [M + H]⁺; 0,84 min (tiempo de retención).

D92

(*R*)-7-cloro-2-metil-5-oxo-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidina-1 (5H)-carboxilato de terc-butilo



- 15 A una solución de (*R*)-7-cloro-2-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidin-5(1H)-ona (30 g, 162 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (600 ml) se añadieron TEA (56,3 ml, 404 mmol) y 4-DMAP (0,987 g, 8,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, a continuación se añadió anhídrido Boc (37,5 ml, 162 mmol) a 0 °C y se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml × 2) y agua (150 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para proporcionar el compuesto del título (22 g, 47,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

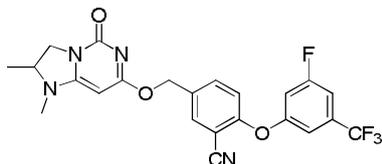
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 6,51 (1H, s), 4,57-4,52 (1H, m), 4,15-4,10 (1H, t, *J* = 9,6 Hz), 3,70-3,66 (1H, m), 1,52 (9H, s), 1,39-1,37 (3H, d, *J* = 6,4 Hz).

LC-MS (ESI): *m/z* 286 [M + H]⁺; 1,94 min (tiempo de retención).

- 20 Ejemplos

E1

5-(((1,2-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-*c*]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi)benzonitrilo

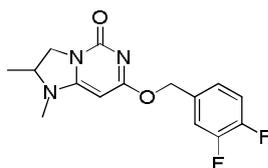


- 25 A una solución de 7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidin-5(1H)-ona (30 mg, 0,15 mmol) y 2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi)-5-(hidroximetil)benzonitrilo (47 mg, 0,15 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (1 ml) se añadió NaH (12 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min, y a continuación se inactivó con agua. La purificación a través de autopreparación dirigida por masas proporcionó el producto del título como sal de ácido trifluoroacético en forma de un sólido de color blanco.

- 30 LCMS (ESI): 475 [M + H]⁺; 2,83 min (tiempo de retención).

E2

7-((3,4-difluorobencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidin-5(1H)-ona

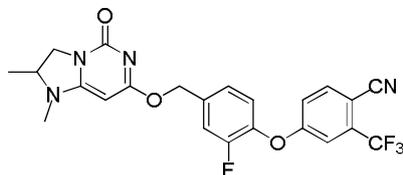


- 35 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E1 partiendo de 7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidin-5(1H)-ona y (3,4-difluorofenil)metanol.

LCMS (ESI): *m/z* 308 [M + H]⁺; 2,03 min (tiempo de retención).

E3

4-(4-(((1,2-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-fluorofenoxi)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

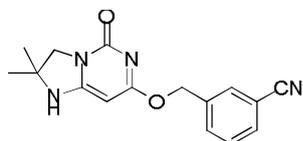


- 5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E1 partiendo de 7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y 4-(2-fluoro-4-(hidroximetil)fenoxi)-2-(trifluorometil)benzonitrilo.

LCMS (ESI): m/z 475 [M + H]⁺; 2,78 min (tiempo de retención).

E4

- 10 3-(((2,2-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo

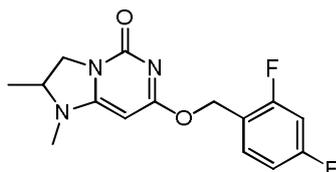


- 15 A una solución de 7-cloro-2,2-dimetil-1-(metilsulfonyl)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona (200 mg, 0,720 mmol) y 3-(hidroximetil)benzonitrilo (288 mg, 2,16 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (3,5 ml) se añadió K₂CO₃ (299 mg, 2,16 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente en un vial de microondas y se irradió con un microondas usando inicio normal a 100 °C durante 1 h. La purificación a través de autopreparación dirigida por masas proporcionó el producto del título en forma de un sólido de color blanco.

LCMS (ESI): m/z 297 [M + H]⁺; 2,24 min (tiempo de retención).

E5

7-((2,4-difluorobencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

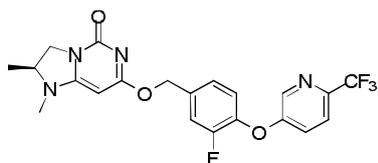


- 20 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (2,4-difluorofenil)metanol y 7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 308 [M + H]⁺; 0,99 min (tiempo de retención).

E6

- 25 (S)-7-((3-fluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

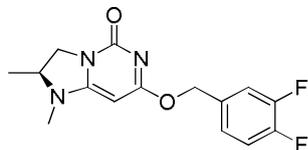


- 30 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E1 partiendo de (s)-7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y (3-fluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)metanol.

LCMS (ESI): m/z 451[M + H]⁺; 2,71 min (tiempo de retención).

E7

(S)-7-((3,4-difluorobencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

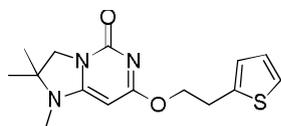


5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3,4-difluorofenil)metanol y (S)-7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 308 [M + H]⁺; 0,96 min (tiempo de retención).

E8

1,2,2-trimetil-7-(2-(tiofen-2-il)etoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

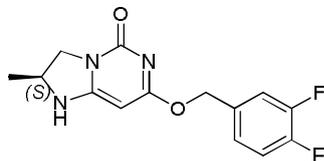


10 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E1 partiendo de 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y 2-(tiofen-2-il)etanol.

LCMS (ESI): m/z 306 [M + H]⁺; 2,36 min (tiempo de retención).

E9

(S)-7-((3,4-difluorobencil)oxi)-2-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

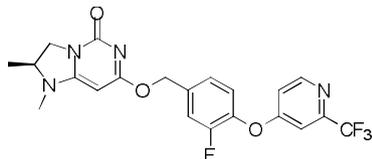


15 A una solución de (3,4-difluorofenil)metanol (45,4 mg, 0,315 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (3 ml) se añadió gota a gota hidruro sódico (37,8 mg, 0,945 mmol) a 0 °C. Después de 30 min, se añadió (S)-7-cloro-2-metil-5-oxo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidina-1(5H)-carboxilato de terc-butilo (D88) (90 mg, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y a continuación se concentró. La purificación a través de TLC preparativa (acetato de etilo) proporcionó el producto del título.

LC-MS (ESI): m/z 294 [M + H]⁺; 1,26 min (tiempo de retención).

E10

(S)-7-((3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

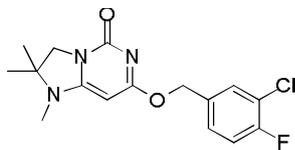


25 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E1 partiendo de (S)-7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y (3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol.

LCMS (ESI): m/z 451[M + H]⁺; 3,03 min (tiempo de retención).

E11

7-((3-cloro-4-fluorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

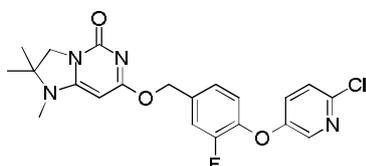


5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E1 partiendo de 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y (3-cloro-4-fluorofenil)metanol.

LCMS (ESI): m/z 338 [M + H]⁺; 2,36 min (tiempo de retención).

E12

7-((4-((6-cloropiridin-3-il)oxi)-3-fluorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

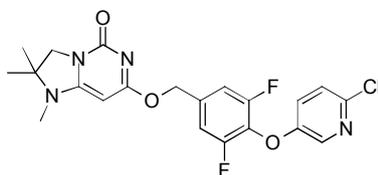


10 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (4-((6-cloropiridin-3-il)oxi)-3-fluorofenil)metanol y 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LCMS (ESI): m/z 431 [M + H]⁺; 1,01 min (tiempo de retención).

E13

7-((4-((6-cloropiridin-3-il)oxi)-3,5-difluorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

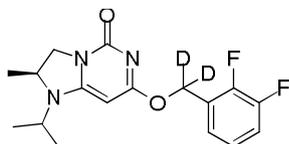


15 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (4-((6-cloropiridin-3-il)oxi)-3,5-difluorofenil)metanol y 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LCMS (ESI): m/z 449 [M + H]⁺; 1,04 min (tiempo de retención).

E14

20 (S)-7-(dideutero(2,3-difluorobencil)oxi)-1-isopropil-2-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona



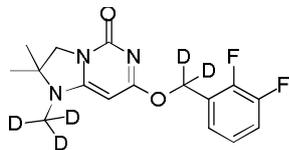
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E1 partiendo de (S)-7-cloro-1-isopropil-2-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y (2,3-difluorofenil)dideuterometanol.

LCMS (ESI): m/z 338 [M + H]⁺; 2,37 min (tiempo de retención).

25

E15

7-(dideutero(2,3-difluorobencil)oxi)-1-trideuterometil-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

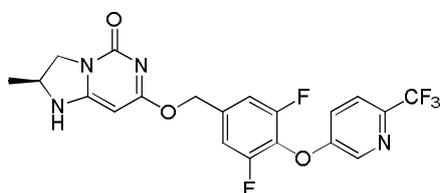


- 5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E1 partiendo de 7-cloro-2,2-dimetil-1-(trideuterometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y (2,3-difluorofenil)dideuterometanol.

LCMS (ESI): m/z 327 [M + H]⁺; 2,16 min (tiempo de retención).

E16

(S)-7-((3,5-difluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-2-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

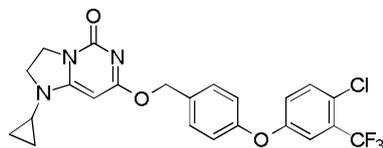


- 10 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3,5-difluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)metanol y (S)-7-cloro-2-metil-5-oxo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidina-1(5H)-carboxilato de terc-butilo.

LC-MS (ESI): m/z 455 [M+1]⁺; 1,91 min (tiempo de retención).

E17

- 15 7-((4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)bencil)oxi)-1-ciclopropil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona



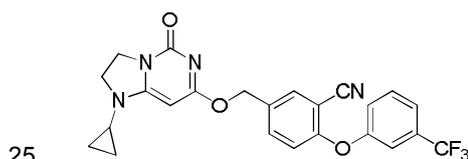
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)metanol y 7-cloro-1-ciclopropil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 478 [M + H]⁺; 1,82 min (tiempo de retención).

- 20 RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,41 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,02 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,76 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 2,65 – 2,53 (m, 1H), 0,88 – 0,75 (m, 4H).

E18

5-(((1-ciclopropil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-(3-(trifluorometil)fenoxi)benzonitrilo



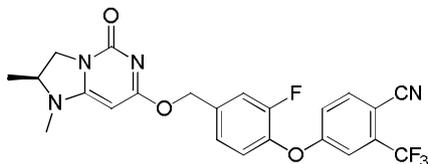
- 25 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de 5-(hidroximetil)-2-(3-(trifluorometil)fenoxi)benzonitrilo y 7-cloro-1-ciclopropil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 469 [M + H]⁺; 1,92 min (tiempo de retención).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,76 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,61 – 7,44 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,90 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,30 (s, 1H), 4,07 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,68 (dd, $J = 10,3, 6,9$ Hz, 2H), 2,56 – 2,42 (m, 1H), 0,90 – 0,72 (m, 4H).

E19

- 5 (S)-4-(4-(((1,2-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-fluorofenoxi)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

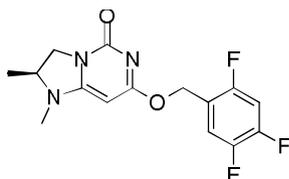


- 10 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de 4-(2-fluoro-4-(hidroximetil)fenoxi)-2-(trifluorometil)benzonitrilo y (S)-7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo [1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 475 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 1,06 min (tiempo de retención).

E20

- (S)-1,2-dimetil-7-((2,4,5-trifluorobencil)oxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

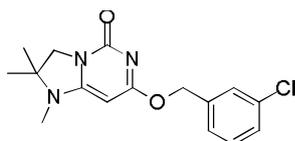


- 15 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E1 partiendo de (S)-7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y (2,4,5-trifluorofenil)metanol.

LCMS (ESI): m/z 326 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 2,62 min (tiempo de retención).

E21

- 7-((3-clorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

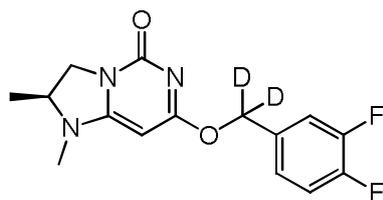


- 20 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E1 partiendo de 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y (3-clorofenil)metanol.

LCMS (ESI): m/z 320 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 2,29 min (tiempo de retención).

E22

- 25 (S)-7-(dideutero(3,4-difluorofenil)metoxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona



- El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de dideutero (3,4-difluorofenil)metanol y (S)-7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 310 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 1,03 min (tiempo de retención).

E23

(S)-7-((4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-3-fluorobencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

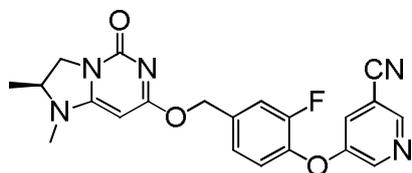


5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de 4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-3-fluorofenil)metanol y (S)-7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 209 [M + H]⁺; 0,96 min (tiempo de retención).

E24

(S)-5-(4-(((1,2-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-fluorofenoxi)nicotinonitrilo

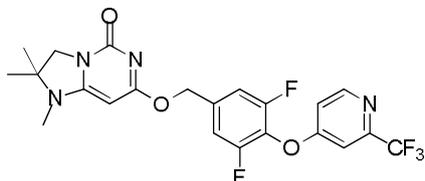


10 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de 5-(2-fluoro-4-(hidroximetil)fenoxi)nicotinonitrilo y (S)-7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 408 [M + H]⁺; 0,88 min (tiempo de retención).

E25

7-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

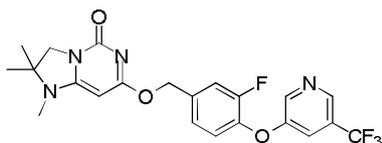


15 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol y 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 400 [M + H]⁺; 1,99 min (tiempo de retención).

20 E26

7-((3-fluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

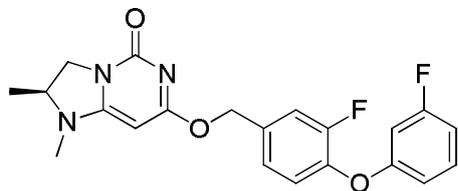


25 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3-fluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)metanol y 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 465 [M + H]⁺; 1,03 min (tiempo de retención).

E27

(S)-7-((3-fluoro-4-(3-fluorofenoxi)bencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

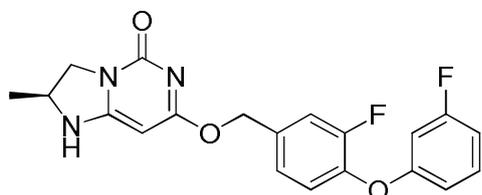


- 5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3-fluoro-4-(3-fluorofenoxi)fenil)metanol y (S)-7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 400 [M + H]⁺; 1,99 min (tiempo de retención).

E28

(S)-7-((3-fluoro-4-(3-fluorofenoxi)bencil)oxi)-2-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

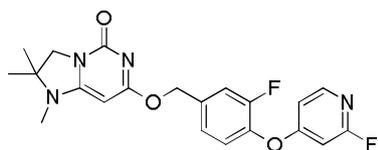


- 10 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3-fluoro-4-(3-fluorofenoxi)fenil)metanol y (S)-7-cloro-2-metil-5-oxo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidina-1(5H)-carboxilato de terc-butilo.

LC-MS (ESI): m/z 386 [M + H]⁺; 1,91 min (tiempo de retención).

E29

- 15 7-((3-fluoro-4-((2-fluoropiridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

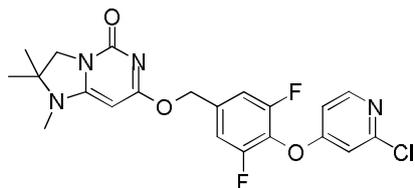


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3-fluoro-4-((2-fluoropiridin-4-il)oxi)fenil)metanol y 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 415 [M + H]⁺; 0,96 min (tiempo de retención).

- 20 E30

7-((4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-3,5-difluorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

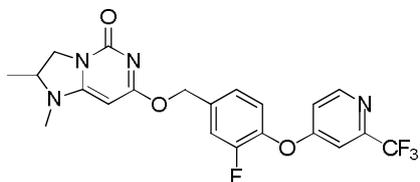


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-3,5-difluorofenil)metanol y 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

- 25 LC-MS (ESI): m/z 449 [M + H]⁺; 1,02 min (tiempo de retención).

E31

7-((3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)encil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

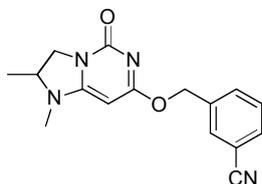


5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E1 partiendo de 7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y (3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)encil)fenilo).

LC-MS (ESI): m/z 451 [M + H]⁺; 2,53 min (tiempo de retención).

E32

3-(((1,2-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo

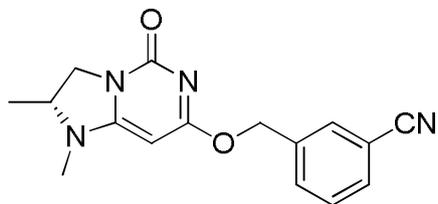


10 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E1 partiendo de 7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y 3-(hidroximetil)benzonitrilo.

LCMS (ESI): m/z 297 [M + H]⁺; 1,79 min (tiempo de retención).

E33

(R)-3-(((1,2-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo

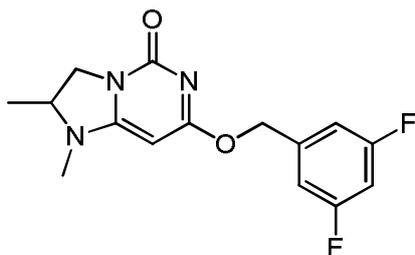


15 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de 3-(hidroximetil)benzonitrilo y (R)-7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 297 [M + H]⁺; 1,09 min (tiempo de retención).

E34

20 7-((3,5-difluorobencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

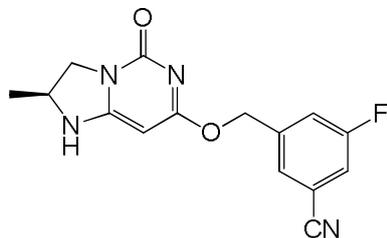


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3,5-difluorofenil)metanol y 7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 308 [M + H]⁺; 1,01 min (tiempo de retención).

E35

(S)-3-fluoro-5-(((2-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo

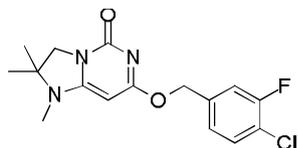


5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E1 partiendo de 3-fluoro-5-(hidroximetil)benzonitrilo y (S)-7-cloro-2-metil-5-oxo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c] pirimidina-1(5H)-carboxilato de terc-butilo.

LC-MS (ESI): m/z 301 [M + H]⁺; 1,17 min (tiempo de retención).

E36

7-((4-cloro-3-fluorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona



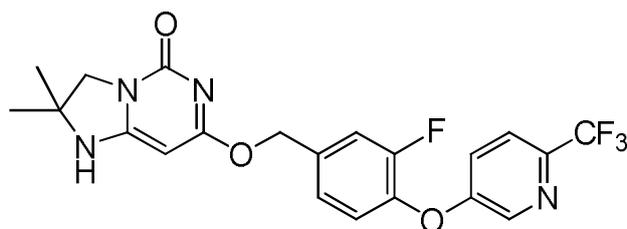
10

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E1 partiendo de 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y (4-cloro-3-fluorofenil)metanol.

LCMS (ESI): m/z 338 [M + H]⁺; 2,34 min (tiempo de retención).

E37

15 7-((3-fluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

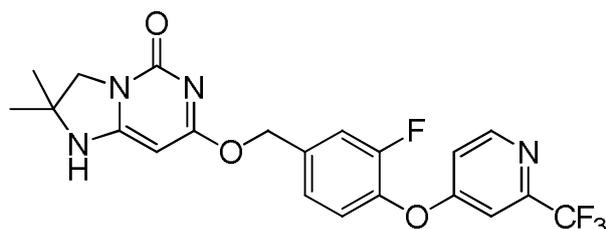


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3-fluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)metanol y 7-cloro-2,2-dimetil-5-oxo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidina-1(5H)-carboxilato de terc-butilo.

20 LC-MS (ESI): m/z 451 [M + H]⁺; 0,99 min (tiempo de retención).

E38

7-((3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona



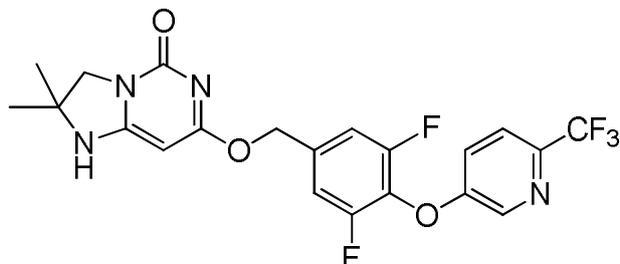
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3-

fluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol y 7-cloro-2,2-dimetil-5-oxo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidina-1(5H)-carboxilato de terc-butilo.

LC-MS (ESI): m/z 451 [M + H]⁺; 0,98 min (tiempo de retención).

E39

5 7-((3,5-difluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

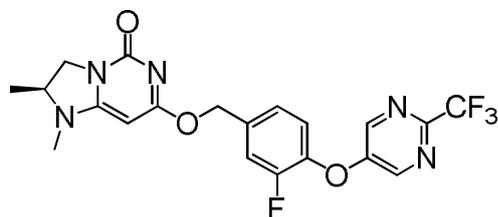


10 A una solución de 7-((3,5-difluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-2,2-dimetil-5-oxo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidina-1(5H)-carboxilato de terc-butilo (95 mg, 0,167 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (2 ml) agitada a 0 °C se añadió NaH (20,05 mg, 0,501 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 20 °C, se inactivó con agua y se concentró al vacío. La purificación a través de TLC preparativa con acetato de etilo proporcionó el producto del título.

LC-MS (ESI): m/z 469 [M + H]⁺; 1,03 min (tiempo de retención).

E40

15 (S)-7-((3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)bencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

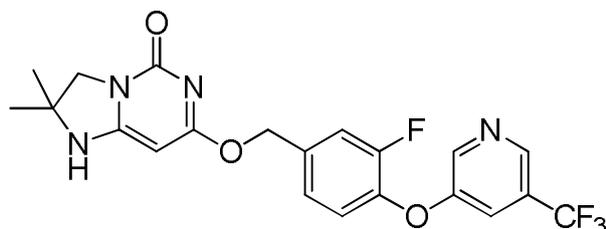


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)fenil)metanol y (S)-7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

20 LC-MS (ESI): m/z 452 [M + H]⁺; 1,20 min (tiempo de retención).

E41

7-((3-fluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

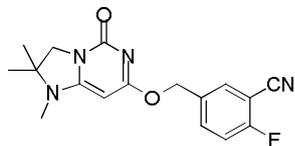


25 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3-fluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)metanol y 7-cloro-2,2-dimetil-5-oxo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidina-1(5H)-carboxilato de terc-butilo.

LC-MS (ESI): m/z 451 [M + H]⁺; 0,98 min (tiempo de retención).

E42

2-fluoro-5-(((1,2,2-trimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo

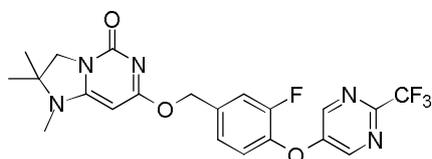


5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de 2-fluoro-5-(hidroximetil)benzonitrilo y 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 329 [M + H]⁺; 1,06 min (tiempo de retención).

E43

7-((3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)encil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

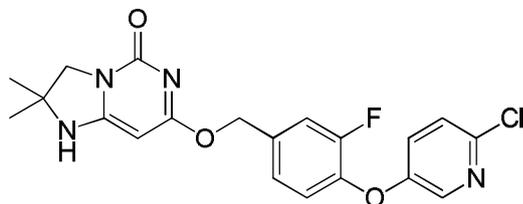


10 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)encil)metanol y 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 466 [M + H]⁺; 1,03 min (tiempo de retención).

E44

15 7-((4-((6-cloropiridin-3-il)oxi)-3-fluorobencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

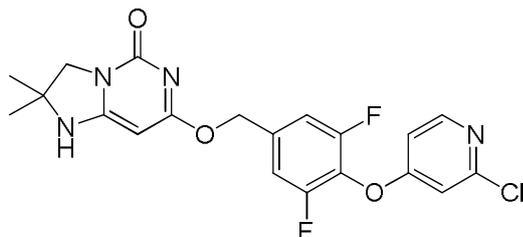


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (4-((6-cloropiridin-3-il)oxi)-3-fluorofenil)metanol y 7-cloro-2,2-dimetil-5-oxo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidina-1(5H)-carboxilato de terc-butilo.

20 LC-MS (ESI): m/z 417 [M + H]⁺; 1,81 min (tiempo de retención).

E45

7-((4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-3,5-difluorobencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

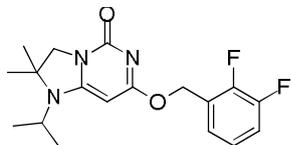


25 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-3,5-difluorofenil)metanol y 7-cloro-2,2-dimetil-5-oxo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidina-1(5H)-carboxilato de terc-butilo.

LC-MS (ESI): m/z 435 [M + H]⁺; 1,81 min (tiempo de retención).

E46

7-((2,3-difluorobencil)oxi)-1-isopropil-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin5(1H)-ona

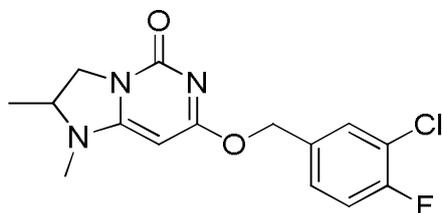


- 5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E1 partiendo de 7-cloro-1-isopropil-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y (2,3-difluorofenil)metanol.

LCMS (ESI): m/z 350 $[M + H]^+$; 2,55 min (tiempo de retención).

E47

7-((3-cloro-4-fluorobencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

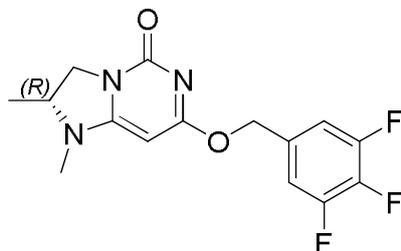


- 10 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E1 partiendo de (3-cloro-4-fluorofenil)metanol y 7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 324 $[M + H]^+$; 1,50 min (tiempo de retención).

E48

(R)-1,2-dimetil-7-((3,4,5-trifluorobencil)oxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

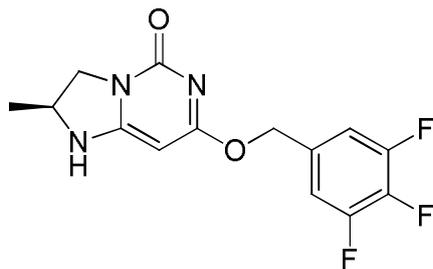


- 15 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E1 partiendo de (3,4,5-trifluorofenil)metanol y (R)-7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

LC-MS (ESI): m/z 326 $[M + H]^+$; 0,77 min (tiempo de retención).

E49

- 20 (S)-2-metil-7-((3,4,5-trifluorobencil)oxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

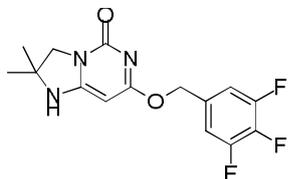


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E1 partiendo de (3,4,5-trifluorofenil)metanol y (S)-7-cloro-2-metil-5-oxo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidina-1(5H)-carboxilato de terc-butilo.

LC-MS (ESI): m/z 312 [M + H]⁺; 1,03 min (tiempo de retención).

E50

2,2-dimetil-7-((3,4,5-trifluorobencil)oxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

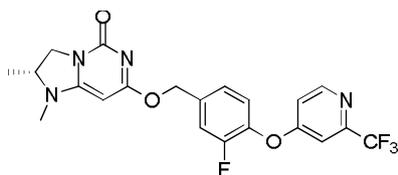


- 5 A una solución de 7-cloro-2,2-dimetil-1-(metilsulfonyl)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona (180 mg, 0,648 mmol) y (3,4,5-trifluorofenil)metanol (210 mg, 1,30 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (3,5 ml) se añadió K₂CO₃ (269 mg, 1,94 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente en un vial de microondas y se irradió con un microondas usando inicio normal a 100 °C durante 1 h. La purificación a través de MDAP proporcionó el producto del título en forma de un sólido de color blanco.

- 10 LCMS (ESI): m/z 326 [M + H]⁺; 3,39 min (tiempo de retención).

E51

(R)-7-((3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

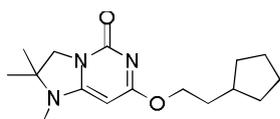


- 15 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E1 partiendo de (R)-7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y (3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol.

LCMS (ESI): m/z 451 [M + H]⁺; 3,23 min (tiempo de retención).

E52

7-(2-ciclopentiletoxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

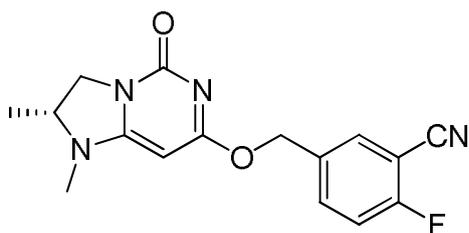


- 20 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E1 partiendo de 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y 2-ciclopentiletanol.

LCMS (ESI): m/z 292 [M + H]⁺; 2,42 min (tiempo de retención).

E53

- 25 (R)-5-(((1,2-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo

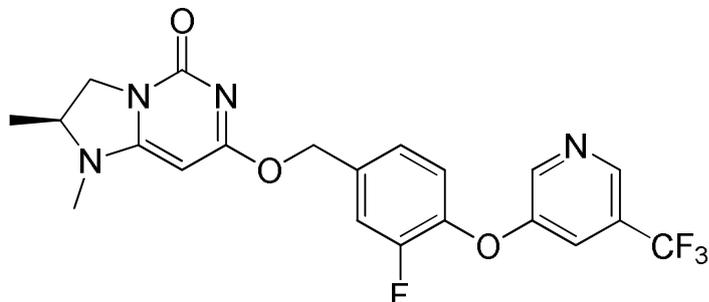


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (R)-7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y 2-fluoro-5-(hidroximetil)benzonitrilo.

LC-MS (ESI): m/z 315 [M + H]⁺; 1,00 min (tiempo de retención).

E54

(S)-7-((3-fluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

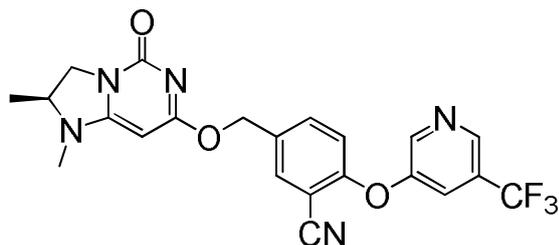


- 5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3-fluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)metanol y (S)-7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 226 [M + H]⁺; 1,20 min (tiempo de retención).

E55

- 10 (S)-5-(((1,2-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)benzonitrilo

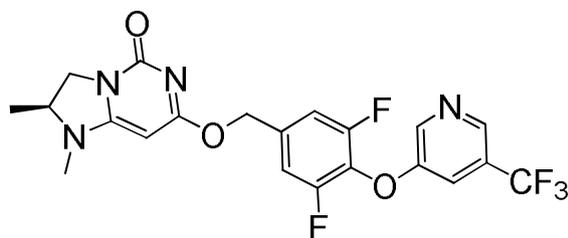


- 15 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de 5-(hidroximetil)-2-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)benzonitrilo y (S)-7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 458 [M + H]⁺; 1,17 min (tiempo de retención).

E56

(S)-7-((3,5-difluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona



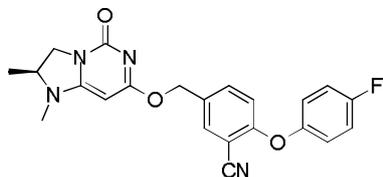
- 20 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3,5-difluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)metanol y (S)-7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo [1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 469 [M + H]⁺; 1,24 min (tiempo de retención).

25

E57

(S)-5-(((1,2-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-(4-fluorofenoxi)benzonitrilo

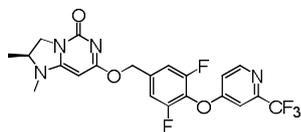


5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de 2-(4-fluorofenoxi)-5-(hidroximetil)benzonitrilo y (S)-7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 407 [M + H]⁺; 1,03 min (tiempo de retención).

E58

(S)-7-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona



10 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol y (S)-7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo [1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 470 [M + H]⁺; 1,02 min (tiempo de retención).

15 Se proporciona un proceso sintético alternativo: se añadió NaH (0,52 g, 13,0 mmol) a una mezcla de (3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol (3 g, 9,83 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (40 ml) a 0 °C con agitación. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. A continuación, se añadió gota a gota una solución de (S)-7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona (2,06 g, 10,32 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (40 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas. A continuación, la

20 mezcla de reacción se mantuvo durante una noche en agitación para calentarse hasta ta. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se inactivó por adición de agua, y a continuación se agitó durante 30 min, y se repartió entre DCM y agua. La fase de DCM se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM, a continuación la solución combinada de DCM se lavó con agua dos veces seguido de salmuera, y a continuación se concentró al vacío. El residuo se disolvió en HCl 1 N y se extrajo con MTBE. La fase de MTBE se retiró y la fase

25 acuosa se acidificó a continuación a pH = 7 y se extrajo con MTBE. La solución acuosa se descartó y la fase de MTBE se combinó con la fase de MTBE anterior. La solución combinada de MTBE se evaporó al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se recristalizó con MTBE para proporcionar el compuesto del título (569 mg, 12,1 % de rendimiento).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,69 (1H, d, J = 5,62 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,45 (2H, d, J = 9,05 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 5,50, 2,32 Hz), 5,33 (2H, s), 5,28 (1H, s), 4,04-4,18 (1H, m), 3,86-4,04 (1H, m), 3,48 (1H, dd, J = 11,25, 7,34 Hz), 2,83 (3H, s), 1,28 (3H, d, J = 6,36 Hz).

LC-MS (ESI): m/z 469 [M + H]⁺; 2,90 min (tiempo de retención).

E59

7-((3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona



35 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol y 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 465 $[M + H]^+$; 1,02 min (tiempo de retención).

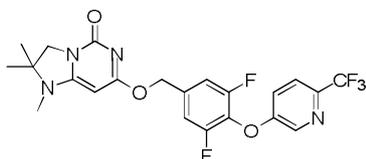
Se proporciona un proceso sintético alternativo: se añadió NaH (0,439 g, 10,97 mmol) a una solución de (3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol (1,05 g, 3,66 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. A continuación, se añadió a la mezcla de reacción 7-cloro-1, 2, 2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona (0,781 g, 3,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, se inactivó mediante la adición de agua (2 ml), y a continuación se concentró al vacío. A continuación, el residuo se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La porción concentrada se purificó mediante purificación por FC (DCM/MeOH 50:1) para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo claro, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (1,02 g, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ : 8,58 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J = 1,6, 11,2$ Hz), 7,34-7,38 (3H, m), 7,11 (1H, dd, $J = 2,4, 5,6$ Hz), 5,39 (2H, s), 5,26 (1H, s), 3,86 (2H, s), 2,87 (3H, s), 1,41 (6H, s).

LC-MS (ESI): m/z 465 $[M + H]^+$; 1,36 min (tiempo de retención).

15 E60

7-((3,5-difluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona



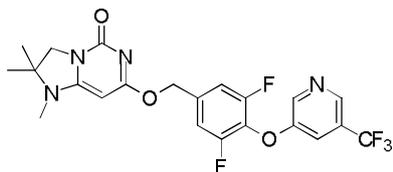
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3,5-difluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)metanol y 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

20

LC-MS (ESI): m/z 483 $[M + H]^+$; 1,07 min (tiempo de retención).

E61

7-((3,5-difluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona



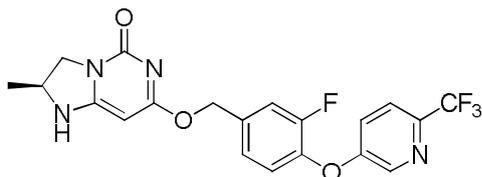
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3,5-difluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)metanol y 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

25

LC-MS (ESI): m/z 483 $[M + H]^+$; 1,05 min (tiempo de retención).

E62

30 (S)-7-((3-fluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-2-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

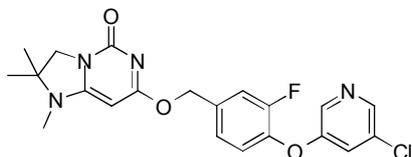


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3-fluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)metanol y (S)-7-cloro-2-metil-5-oxo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidina-1(5H)-carboxilato de terc-butilo.

35 LC-MS (ESI): m/z 437 $[M + H]^+$; 1,85 min (tiempo de retención).

E63

7-((4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-3-fluorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

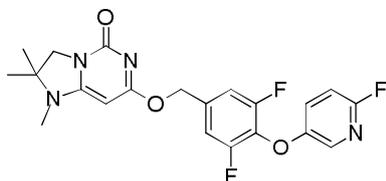


5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de 4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-3-fluorofenil)metanol y 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 431 [M + H]⁺; 1,01 min (tiempo de retención).

E64

7-((3,5-difluoro-4-((6-fluoropiridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona



10 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3,5-difluoro-4-((6-fluoropiridin-3-il)oxi)fenil)metanol y 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 433 [M + H]⁺; 1,00 min (tiempo de retención).

E65

7-((4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-3-fluorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

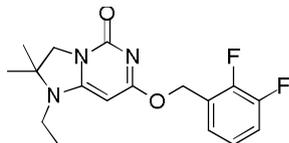


15 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de 4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-3-fluorofenilo) y 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 431 [M + H]⁺; 0,97 min (tiempo de retención).

E66

20 7-((2,3-difluorobencil)oxi)-1-etil-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona



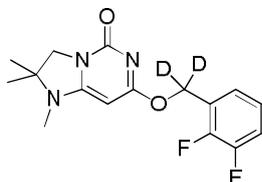
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E1 partiendo de 7-cloro-1-etil-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y (2,3-difluorofenil)metanol.

LCMS (ESI): m/z 336 [M + H]⁺; 2,33 min (tiempo de retención).

25

E67

7-(dideutero(2,3-difluorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

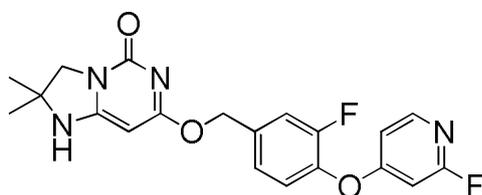


- 5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (2,3-difluorofenil)dideuterometanol y 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LCMS (ESI): 324 [M + H]⁺; 2,14 min (tiempo de retención).

E68

7-((3-fluoro-4-((2-fluoropiridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

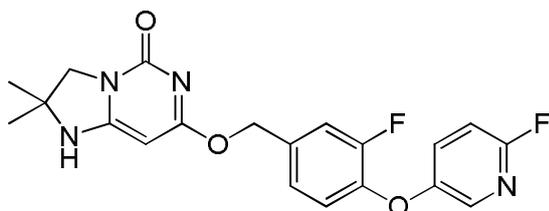


- 10 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3-fluoro-4-((2-fluoropiridin-4-il)oxi)fenil)metanol y 7-cloro-2,2-dimetil-5-oxo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidina-1(5H)-carboxilato de terc-butilo.

LC-MS (ESI): m/z 401 [M + H]⁺; 1,70 min (tiempo de retención).

E69

- 15 7-((3-fluoro-4-((6-fluoropiridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

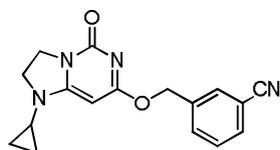


- 20 A una solución de 7-((3-fluoro-4-((6-fluoropiridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-2,2-dimetil-5-oxo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidina-1(5H)-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0,260 mmol) en diclorometano (DCM) (4 ml) se añadió TFA (1,00 ml, 13,0 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante una noche, se concentró y se diluyó con acetato de etilo/solución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y a continuación salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico. La purificación a través de TLC preparativa (DCM/MeOH = 10/1) proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

LC-MS (ESI): m/z 401 [M + H]⁺; 1,73 min (tiempo de retención).

E70

- 25 3-(((1-ciclopropil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo

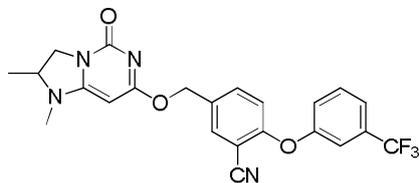


- El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de 3-(hidroximetil)benzonitrilo y 7-cloro-1-ciclopropil-2,3-dihidroimidazo-[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 309 [M + H]⁺; 1,52 min (tiempo de retención).

E71

5-(((1,2-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-(3-(trifluorometil)fenoxi)benzonitrilo

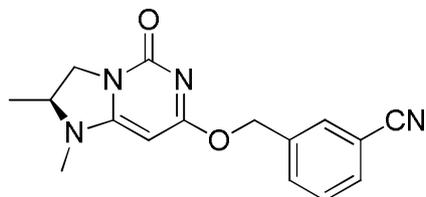


- 5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E1 partiendo de 7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y 5-(hidroximetil)-2-(3-(trifluorometil)fenoxi)benzonitrilo.

LC-MS (ESI): m/z 457 [M + H]⁺; 2,75 min (tiempo de retención).

E72

(S)-3-(((1,2-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil) benzonitrilo

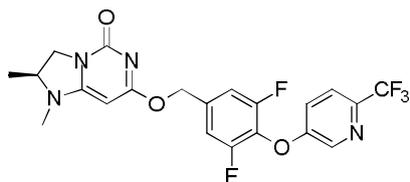


- 10 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de 3-(hidroximetil)benzonitrilo y (S)-7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 297 [M + H]⁺; 1,09 min (tiempo de retención).

E73

- 15 (S)-7-((3,5-difluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

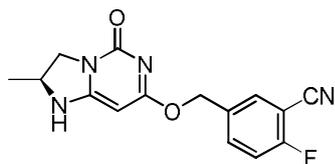


- 20 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3,5-difluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)metanol y (S)-7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 469 [M + H]⁺; 3,73 min (tiempo de retención).

E74

(S)-2-fluoro-5-(((2-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo

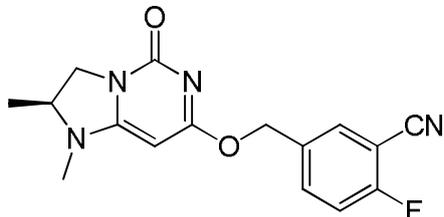


- 25 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de 2-fluoro-5-(hidroximetil)benzonitrilo y (S)-7-cloro-2-metil-5-oxo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidina-1(5H)-carboxilato de terc-butilo.

LC-MS (ESI): m/z 301 [M + H]⁺; 0,99 min (tiempo de retención).

E75

(S)-5-(((1,2-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo

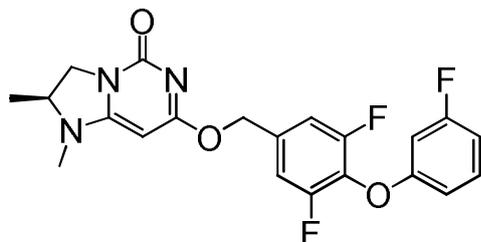


- 5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de 2-fluoro-5-(hidroximetil)benzonitrilo y (S)-7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 315 [M + H]⁺; 1,00 min (tiempo de retención).

E76

(S)-7-((3,5-difluoro-4-(3-fluorofenoxi)encil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona



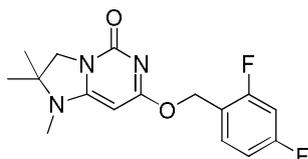
10

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3,5-difluoro-4-(3-fluorofenoxi)fenil)metanol y (S)-7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 419 [M + H]⁺; 1,04 min (tiempo de retención).

E77

- 15 7-((2,4-difluorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

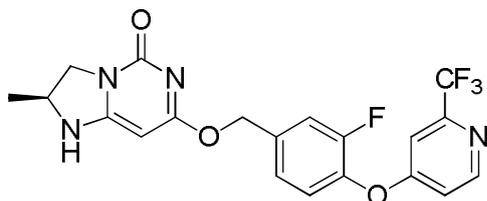


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (2,4-difluorofenil) y 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

LC-MS (ESI): m/z 322 [M + H]⁺; 2,32 min (tiempo de retención).

20 E78

(S)-7-((3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)encil)oxi)-2-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona



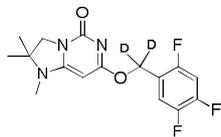
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol y (S)-7-cloro-2-metil-5-oxo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidina-

1(5H)-carboxilato de terc-butilo.

LC-MS (ESI): m/z 437 [M + H]⁺; 1,79 min (tiempo de retención).

E79

1,2,2-trimetil-7-(dideutero(2,4,5-trifluorobencil)oxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona



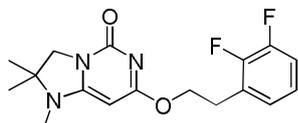
5

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (2,4,5-trifluorofenil)dideuterometanol y 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 342 [M + H]⁺; 2,14 min (tiempo de retención).

E80

10 7-(2,3-difluorofenetoxy)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

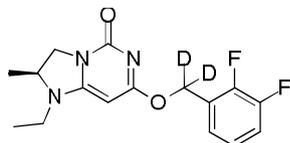


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de 2-(2,3-difluorofenil)etanol y 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 336 [M + H]⁺; 0,89 min (tiempo de retención).

15 E 81

(S)-7-(dideutero(2,3-difluorobencil)oxi)-1-etil-2-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

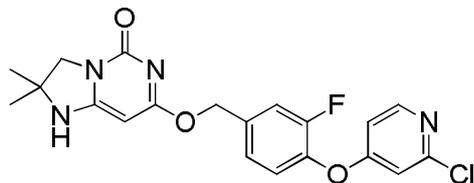


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (S)-7-cloro-1-etil-2-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y (2,3-difluorofenil)dideuterometanol.

20 LCMS (ESI): m/z 324 [M + H]⁺; 2,21 min (tiempo de retención).

E82

7-((4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-3-fluorobencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

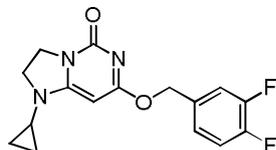


25 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)metanol y 7-cloro-2,2-dimetil-5-oxo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidina-1(5H)-carboxilato de terc-butilo.

LC-MS (ESI): m/z 417 [M + H]⁺; 1,76 min (tiempo de retención).

E83

1-ciclopropil-7-((3,4-difluorobencil)oxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

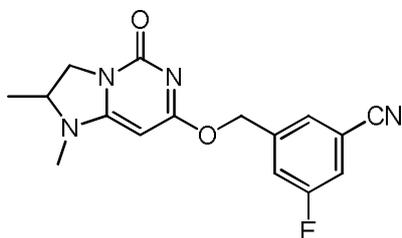


5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3,4-difluorofenil)metanol y 7-cloro-1-ciclopropil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 320 [M + H]⁺; 1,61 min (tiempo de retención).

E84

3-(((1,2-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-5-fluorobenzonitrilo

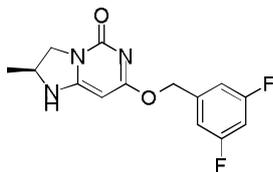


10 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de 3-fluoro-5-(hidroximetil)benzonitrilo y 7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 316 [M + H]⁺; 1,28 min (tiempo de retención).

E85

(S)-7-((3,5-difluorobencil)oxi)-2-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

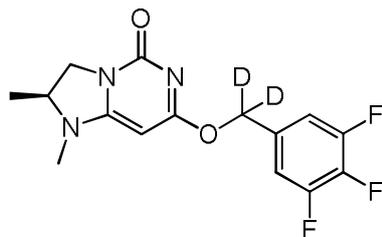


15 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3,5-difluorofenil)metanol y (S)-7-cloro-2-metil-5-oxo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidina-1(5H)-carboxilato de terc-butilo.

LC-MS (ESI): m/z 294 [M + H]⁺; 0,79 min (tiempo de retención).

E86

20 (S)-7-(dideutero(3,4,5-trifluorofenil)metoxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

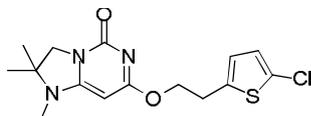


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de dideutero(3,4,5-trifluorofenil)metanol y (S)-7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 328 [M + H]⁺; 1,08 min (tiempo de retención).

E87

7-(2-(5-clorotiofen-2-il)etoxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona



- 5 A una solución de 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona (90,0 mg, 0,421 mmol) y 2-(5-clorotiofen-2-il)etanol (68,5 mg, 0,421 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (3 ml) se añadió Cs₂CO₃ (274 mg, 0,842 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 5 h, y se inactivó con agua. La purificación a través de MDAP proporcionó el producto del título en forma de un sólido de color blanco.

LCMS (ESI): m/z 340 [M + H]⁺; 2,37 min (tiempo de retención).

E88

- 10 (S)-2-(3,4-difluorofenoxi)-5-(((1,2-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo

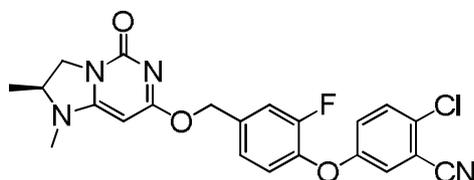


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de 2-(3,4-difluorofenoxi)-5-(hidroximetil)benzonitrilo y (S)-7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 425 [M + H]⁺; 1,00 min (tiempo de retención).

- 15 E89

(S)-2-cloro-5-(4-(((1,2-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-fluorofenoxi)benzonitrilo

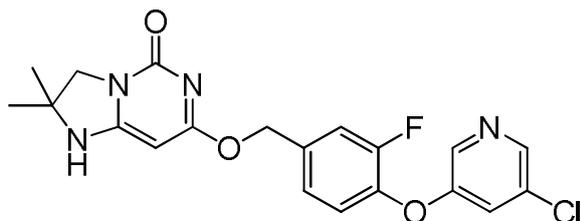


- 20 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de 2-cloro-5-(2-fluoro-4-(hidroximetil)fenoxi)benzonitrilo y (S)-7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 441 [M + H]⁺; 1,03 min (tiempo de retención).

E90

7-((4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-3-fluorobencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

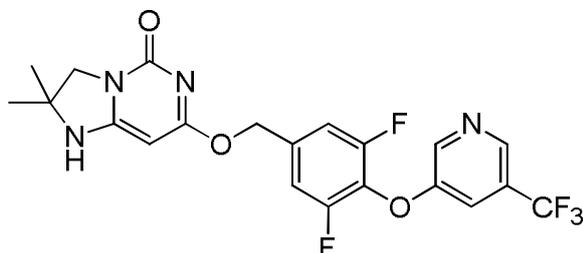


- 25 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de 4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-3-fluorofenil)metanol y 7-cloro-2,2-dimetil-5-oxo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidina-1(5H)-carboxilato de terc-butilo.

LC-MS (ESI): m/z 417 [M + H]⁺; 0,94 min (tiempo de retención).

E91

7-((3,5-difluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

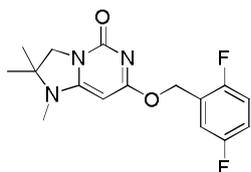


5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3,5-difluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)metanol y 7-cloro-2,2-dimetil-5-oxo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidina-1(5H)-carboxilato de terc-butilo.

LC-MS (ESI): m/z 469 [M + H]⁺; 1,01 min (tiempo de retención).

E92

7-((2,5-difluorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona



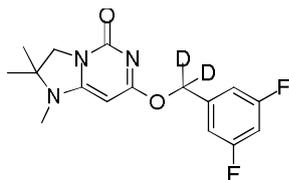
10

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (2,5-difluorofenil)metanol y 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 322 [M + H]⁺; 2,31 min (tiempo de retención).

E93

15 7-(dideutero(3,5-difluorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

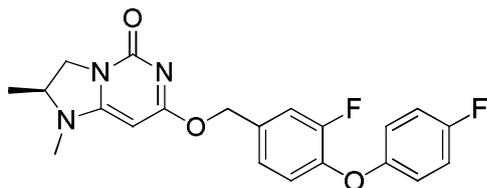


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y (3,5-difluorofenil)dideuterometanol.

LCMS(ESI): m/z 324 [M + H]⁺; 2,22 min (tiempo de retención).

20 E94

(S)-7-((3-fluoro-4-(4-fluorofenoxi)bencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

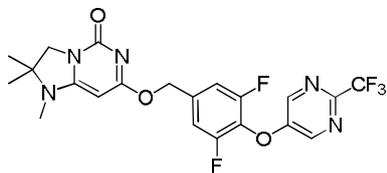


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3-fluoro-4-(4-fluorofenoxi)fenil)metanol y (S)-7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

25 LC-MS (ESI): m/z 400 [M + H]⁺; 1,98 min (tiempo de retención).

E95

7-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)encil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

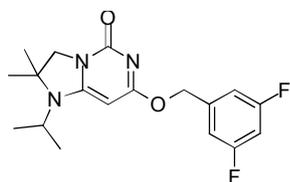


- 5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)encil)metanol y 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y a continuación a ta.

LC-MS (ESI): m/z 484 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 1,05 min (tiempo de retención).

E96

- 10 7-((3,5-difluorobencil)oxi)-1-isopropil-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

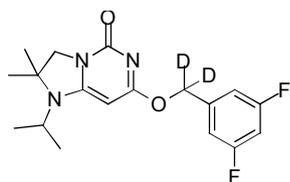


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de 7-cloro-1-isopropil-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y (3,5-difluorofenil)metanol.

LCMS (ESI): m/z 350 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 2,53 min (tiempo de retención).

- 15 E97

7-(dideutero(3,5-difluorobencil)oxi)-1-isopropil-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

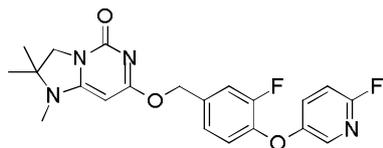


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de 7-cloro-1-isopropil-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y (3,5-difluorofenil)dideuterometanol.

- 20 LCMS (ESI): m/z 352 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 2,53 min (tiempo de retención).

E98

7-((3-fluoro-4-((6-fluoropiridin-3-il)oxi)encil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

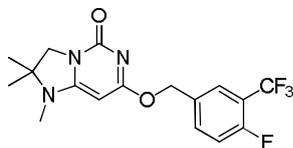


- 25 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3-fluoro-4-((6-fluoropiridin-3-il)oxi)encil)metanol y 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LCMS (ESI): m/z 415 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 0,97 min (tiempo de retención).

E99

7-((4-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

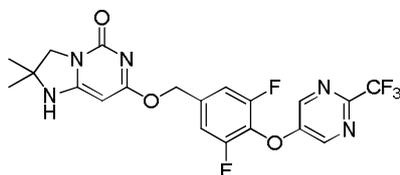


5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)metanol, NaH y 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona de -78 °C a ta.

LC-MS (ESI): m/z 372 [M + H]⁺; 0,97 min (tiempo de retención).

E100

10 7-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)bencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

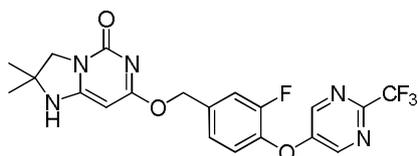


15 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)fenil)metanol y 7-cloro-2,2-dimetil-5-oxo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidina-1(5H)-carboxilato de terc-butilo.

LC-MS (ESI): m/z 470 [M + H]⁺; 1,02 min (tiempo de retención).

E101

7-((3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)bencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

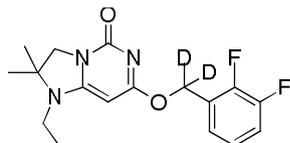


20 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)fenil)metanol y 7-cloro-2,2-dimetil-5-oxo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidina-1(5H)-carboxilato de terc-butilo.

LC-MS (ESI): m/z 452 [M + H]⁺; 0,99 min (tiempo de retención).

E102

7-(dideutero(2,3-difluorobencil)oxi)-1-etil-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

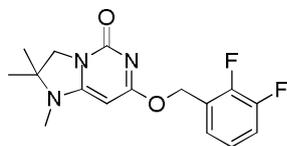


25 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E1 partiendo de 7-cloro-1-etil-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y (2,3-difluorofenil)dideuterometanol.

LCMS (ESI): m/z 338 [M + H]⁺; 2,33 min (tiempo de retención).

E103

7-((2,3-difluorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

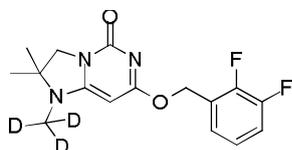


5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E1 partiendo de 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y (2,3-difluorofenil)metanol.

LCMS (ESI): m/z 322 $[M + H]^+$; 2,19 min (tiempo de retención).

E104

7-((2,3-difluorobencil)oxi)-1-trideuterometil-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

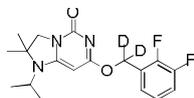


10 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E1 partiendo de 7-cloro-2,2-dimetil-1-(trideuterometil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y (2,3-difluorofenil)metanol.

LCMS (ESI): m/z 325 $[M + H]^+$; 2,18 min (tiempo de retención).

E105

7-(dideutero(2,3-difluorobencil)oxi)-1-isopropil-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo-[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

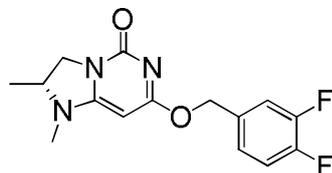


15 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E1 partiendo de 7-cloro-1-isopropil-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y (2,3-difluorofenil)dideuterometanol.

LCMS (ESI): m/z 352 $[M + H]^+$; 2,50 min (tiempo de retención).

E106

20 (R)-7-((3,4-difluorobencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

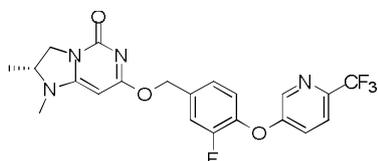


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3,4-difluorofenil)metanol y (R)-7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 308 $[M + H]^+$; 0,97 min (tiempo de retención).

25 E107

(R)-7-((3-fluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

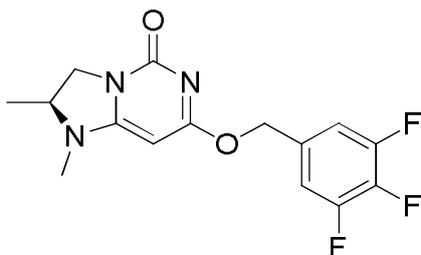


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E1 partiendo de (R)-7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y (3-fluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)metanol.

LCMS (ESI): m/z 451 [M + H]⁺; 2,70 min (tiempo de retención).

5 E108

(S)-1,2-dimetil-7-((3,4,5-trifluorobencil)oxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

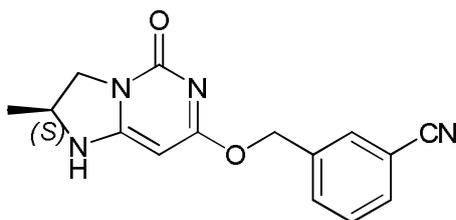


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3,4,5-trifluorofenil)metanol y (S)-7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

10 LC-MS (ESI): m/z 326 [M + H]⁺; 0,81 min (tiempo de retención).

E109

(S)-3-(((2-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo

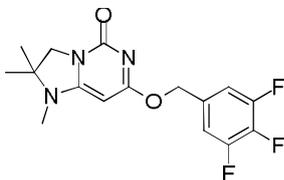


15 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de 3-(hidroximetil)benzonitrilo y (S)-7-cloro-2-metil-5-oxo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidina-1(5H)-carboxilato de terc-butilo.

LC-MS (ESI): m/z 283 [M + H]⁺; 0,92 min (tiempo de retención).

E110

1,2,2-trimetil-7-((3,4,5-trifluorobencil)oxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona



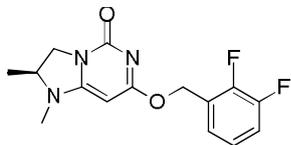
20

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E1 partiendo de 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y (3,4,5-trifluorofenil)metanol.

LCMS (ESI): m/z 340 [M + H]⁺; 2,64 min (tiempo de retención).

E111

(S)-7-((2,3-difluorobencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

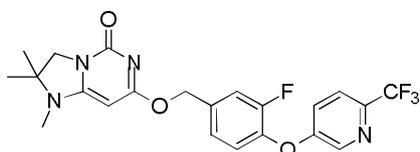


- 5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E1 partiendo de (S)-7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y (2,3-difluorofenil)metanol.

LCMS (ESI): m/z 308 [M + H]⁺; 2,44 min (tiempo de retención).

E112

7-((3-fluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

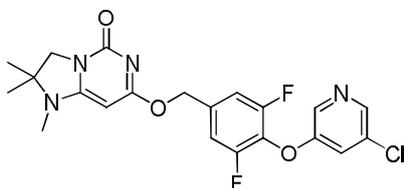


- 10 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E1 partiendo de (3-fluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)metanol y 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LCMS (ESI): m/z 465 [M + H]⁺; 1,06 min (tiempo de retención).

E113

- 15 7-((4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-3,5-difluorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

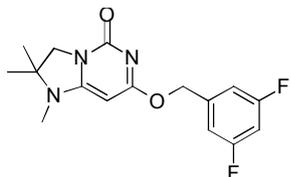


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-3,5-difluorofenil)metanol y 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LCMS (ESI): m/z 449 [M + H]⁺; 1,03 min (tiempo de retención).

- 20 E114

7-((3,5-difluorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

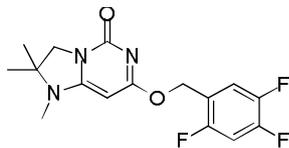


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E1 partiendo de 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y (3,5-difluorofenil)metanol.

- 25 LCMS (ESI): m/z 322 [M + H]⁺; 2,87 min (tiempo de retención).

E115

1,2,2-trimetil-7-((2,4,5-trifluorobencil)oxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

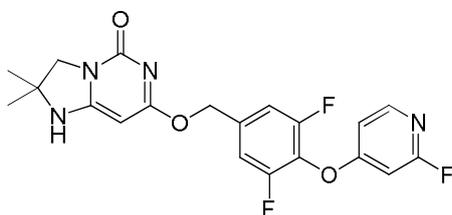


- 5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E1 partiendo de 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y (2,4,5-trifluorofenil)metanol.

LCMS (ESI): m/z 340 [M + H]⁺; 3,04 min (tiempo de retención).

E116

7-((3,5-difluoro-4-((2-fluoropiridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

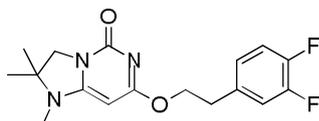


- 10 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3,5-difluoro-4-((2-fluoropiridin-4-il)oxi)fenil)metanol y 7-cloro-2,2-dimetil-5-oxo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidina-1(5H)-carboxilato de terc-butilo.

LC-MS (ESI): m/z 419 [M + H]⁺; 1,76 min (tiempo de retención).

E117

- 15 7-(3,4-difluorofenetoxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

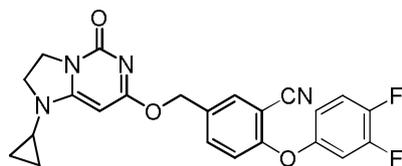


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de 2-(3,4-difluorofenil)etanol y 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 336 [M + H]⁺; 1,11 min (tiempo de retención).

- 20 E118

5-(((1-ciclopropil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-(3,4-difluorofenoxi)benzocnitrilo

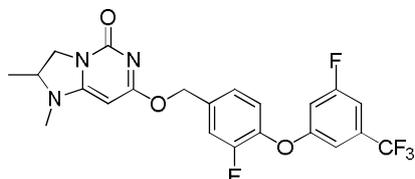


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de 2-(3,4-difluorofenoxi)-5-(hidroximetil)benzocnitrilo y 7-cloro-1-ciclopropil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

- 25 LC-MS (ESI): m/z 437 [M + H]⁺; 1,65 min (tiempo de retención).

E119

7-((3-fluoro-4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi)bencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

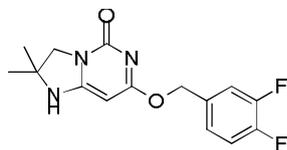


5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de 7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y (3-fluoro-4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi)fenil)metanol.

LCMS (ESI): m/z 468 [M + H]⁺; 3,02 min (tiempo de retención).

E120

7-((3,4-difluorobencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona



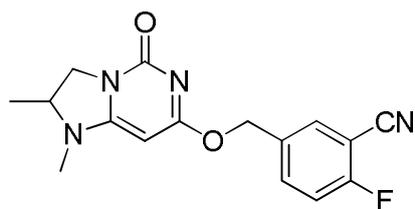
10

15 A una solución de 7-cloro-2,2-dimetil-1-(metilsulfonyl)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona (200 mg, 0,720 mmol) y (3,4-difluorofenil)metanol (311 mg, 2,160 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (3,5 ml) se añadió K₂CO₃ (299 mg, 2,160 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente en un vial de microondas y se irradió con un microondas usando inicio normal a 100 °C durante 1 h. La purificación a través de MDAP proporcionó el producto del título como sal de ácido trifluoroacético (16 mg) en forma de un sólido de color blanco.

LCMS (ESI): m/z 308 [M + H]⁺; 2,71 min (tiempo de retención).

E121

5-(((1,2-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo

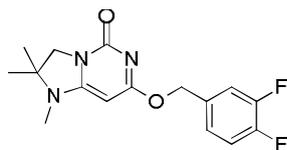


20 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de 2-fluoro-5-(hidroximetil)benzonitrilo y 7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 315 [M + H]⁺; 2,20 min (tiempo de retención).

E122

7-((3,4-difluorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona



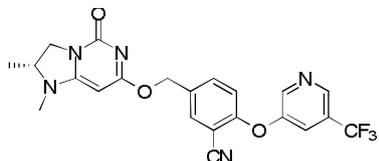
25

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y (3,4-difluorofenil)metanol.

LCMS (ESI): m/z 322 [M + H]⁺; 2,26 min (tiempo de retención).

E123

(R)-5-(((1,2-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)benzonitrilo

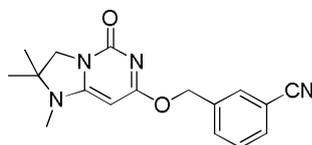


- 5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E1 partiendo de (R)-7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y 5-(hidroximetil)-2-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)benzonitrilo.

LCMS (ESI): m/z 458 $[M + H]^+$; 2,42 min (tiempo de retención).

E124

- 10 3-(((1,2,2-trimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo

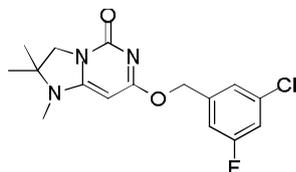


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de 3-(hidroximetil)benzonitrilo y 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 311 $[M + H]^+$; 1,92 min (tiempo de retención).

- 15 E125

7-((3-cloro-5-fluorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

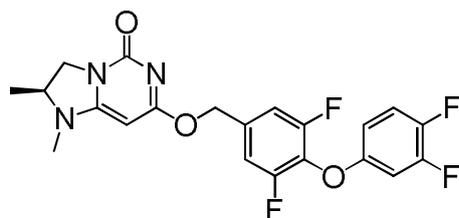


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y (3-cloro-5-fluorofenil)metanol.

- 20 LCMS (ESI): m/z 338 $[M + H]^+$; 2,39 min (tiempo de retención).

E126

(S)-7-((4-(3,4-difluorofenoxi)-3,5-difluorobencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

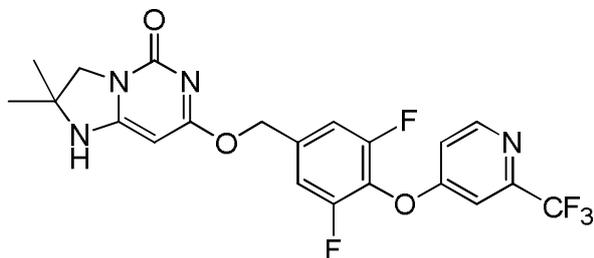


- 25 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (4-(3,4-difluorofenoxi)-3,5-difluorofenil)metanol y (S)-7-cloro-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

LC-MS (ESI): m/z 437 $[M + H]^+$; 1,06 min (tiempo de retención).

E127

7-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

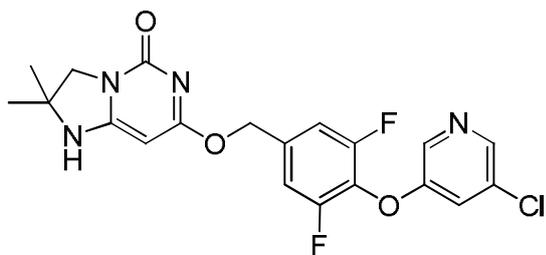


- 5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol y 7-cloro-2,2-dimetil-5-oxo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidina-1(5H)-carboxilato de terc-butilo.

LC-MS (ESI): m/z 469 [M + H]⁺; 1,01 min (tiempo de retención).

E128

7-((4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-3,5-difluorobencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

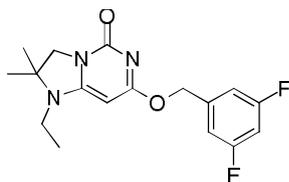


- 10 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E39 partiendo de 7-((4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-3,5-difluorobencil)oxi)-2,2-dimetil-5-oxo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidina-1(5H)-carboxilato de terc-butilo.

LC-MS (ESI): m/z 435 [M + H]⁺; 0,97 min (tiempo de retención).

15 E129

7-((3,5-difluorobencil)oxi)-1-etil-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

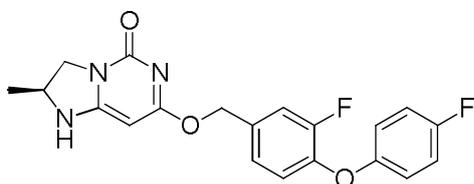


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E1 partiendo de 7-cloro-1-etil-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y (3,5-difluorofenil)metanol.

- 20 LCMS (ESI): m/z 336 [M + H]⁺; 3,65 min (tiempo de retención).

E130

(S)-7-((3-fluoro-4-(4-fluorofenoxi)bencil)oxi)-2-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

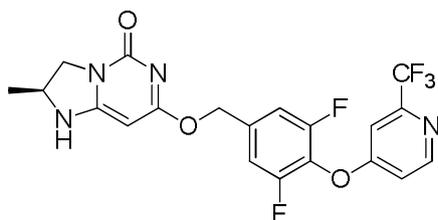


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3-fluoro-4-(4-fluorofenoxi)fenil)metanol y (S)-7-cloro-2-metil-5-oxo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidina-1(5H)-carboxilato de terc-butilo.

LC-MS (ESI): m/z 386 [M + H]⁺; 1,90 min (tiempo de retención).

5 E131

(S)-7-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-2-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de (3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol y (S)-7-cloro-2-metil-5-oxo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidina-1(5H)-carboxilato de terc-butilo.

10

LC-MS (ESI): m/z 455 [M + H]⁺; 1,85 min (tiempo de retención).

Se proporciona un proceso sintético alternativo: a una solución de (3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol (660 mg, 2,163 mmol) en THF (80 ml) se añadió NaH (259 mg, 6,49 mmol) a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, y a continuación se añadió en una porción (S)-7-cloro-2-metil-5-oxo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidina-1(5H)-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 1,4 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, se inactivó mediante la adición de agua (2 ml), y se concentró. El residuo se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar (S)-7-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-2-metil-5-oxo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidina-1(5H)-carboxilato de terc-butilo (1,4 g, 70,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. A continuación, se disolvieron 600 mg (1,082 mmol) del sólido de color amarillo en DCM (50 ml), y se añadió TFA (0,541 ml, 7,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La purificación por FC (DCM/MeOH 50:1) proporcionó el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo claro, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (200 mg, 40,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

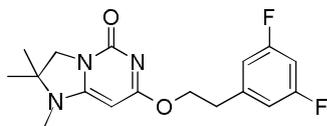
15

20

25 LC-MS (ESI): m/z 455 [M + H]⁺; 1,55 min (tiempo de retención).

E132

7-(3,5-difluorofenetoxy)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona



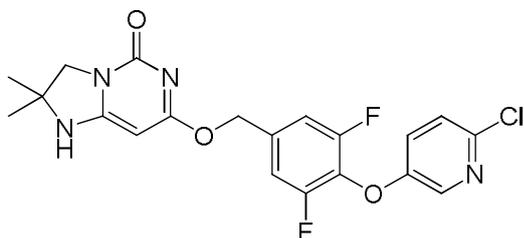
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E9 partiendo de 2-(3,5-difluorofenil)etanol y 7-cloro-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona.

30

LC-MS (ESI): m/z 336 [M + H]⁺; 0,67 min (tiempo de retención).

E133

7-((4-((6-cloropiridin-3-il)oxi)-3,5-difluorobencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

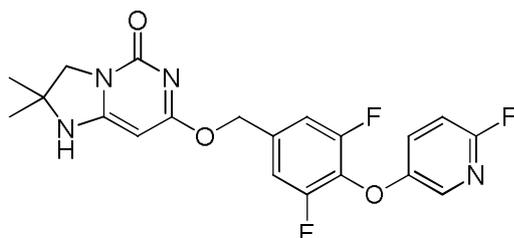


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E69 partiendo de 7-((4-((6-cloropiridin-3-il)oxi)-3,5-difluorobencil)oxi)-2,2-dimetil-5-oxo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidina-1(5H)-carboxilato de terc-butilo.

LC-MS (ESI): m/z 435 [M + H]⁺; 1,86 min (tiempo de retención).

5 E134

7-((3,5-difluoro-4-((6-fluoropiridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona



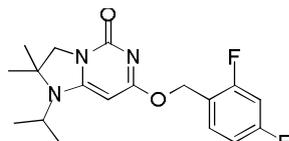
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E69 partiendo de 7-((3,5-difluoro-4-((6-fluoropiridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-2,2-dimetil-5-oxo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidina-1(5H)-carboxilato de terc-butilo.

10

LC-MS (ESI): m/z 419 [M + H]⁺; 1,78 min (tiempo de retención).

E135

7-((2,4-difluorobencil)oxi)-1-isopropil-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona



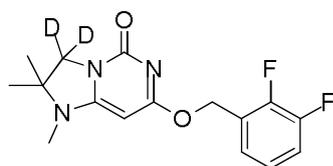
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E1 partiendo de 7-cloro-1-isopropil-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona y (2,4-difluorofenil)metanol.

15

LCMS (ESI): m/z 350 [M + H]⁺; 2,48 min (tiempo de retención).

E136

7-((2,3-difluorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-3,3-dideutero-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona



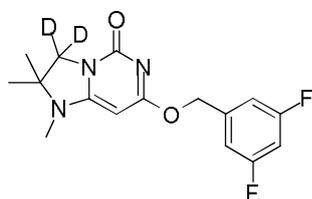
20

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E1 partiendo de 7-cloro-3,3-dideutero-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona, (2,3-difluorofenil)metanol e hidruro sódico.

LCMS (ESI): m/z 324 [M + H]⁺; 2,09 min (tiempo de retención).

25 E137

7-((3,5-difluorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-3,3-dideutero-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona

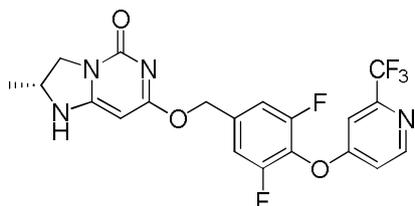


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al que se describe para E1 partiendo de 7-cloro-3,3-dideutero-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona, (2,3-difluorofenil)metanol e hidruro sódico.

LCMS (ESI): m/z 324 [M + H]⁺; 2,13 min (tiempo de retención).

5 E138

(R)-7-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-2-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona



Una solución de (3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)fenil)metanol (32,0 g, 105 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (200 ml) se añadió a una suspensión de NaH (7,64 g, 175 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (500 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, a continuación se añadió una solución de (R)-7-cloro-2-metil-5-oxo-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidina-1(5H)-carboxilato de terc-butilo (20 g, 70,0 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (200 ml) y se agitó a 0 °C durante 3 h. La reacción se interrumpió con agua enfriada con hielo (200 ml), se extrajo con acetato de etilo (250 ml), se lavó con salmuera (250 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para proporcionar el producto en bruto (20 g), que se agitó con éter dietílico y el sólido se filtró para proporcionar 17 g de producto. El producto se lavó con acetato de etilo, que se disolvió posteriormente en metanol (25 V) en caliente y se enfrió a ta durante 2 h. A continuación se filtró el sólido cristalino para proporcionar 8,5 g de producto en bruto con 98,5 % de pureza por LCMS. A continuación, el compuesto se disolvió en metanol al 10 % en DCM y se concentró a presión reducida para proporcionar (R)-7-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-2-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona (5,5 g) en forma de un sólido de color blanco.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,69-8,68 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,21 (1H, s), 7,66-7,65 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,41-7,43 (2H, m), 7,32-7,30 (1H, m), 5,32 (2H, s), 5,08 (1H, s), 4,16-4,03 (2H, m), 3,50-3,45 (1H, m), 1,24-1,22 (3H, d, J = 6,0 Hz).

LC-MS (ESI): m/z 455 [M + H]⁺; 3,75 min (tiempo de retención).

D. Ensayos y datos biológicos

25 Los compuestos de la presente invención son inhibidores de Lp-PLA₂, y son útiles en el tratamiento y la prevención de enfermedades mediadas por Lp-PLA₂. Las actividades biológicas de los compuestos de la presente invención se pueden determinar usando cualquier ensayo adecuado para determinar la actividad de un compuesto como inhibidor de Lp-PLA₂, así como tejidos y modelos *in vivo*.

30 Los datos de actividad biológica para cada compuesto se informan en al menos un experimento o el promedio de múltiples experimentos. Se entiende que los datos que se describen en la presente memoria pueden tener variaciones razonables dependiendo de las condiciones y los procedimientos específicos que se usan por la persona que lleva a cabo los experimentos.

Ensayo bioquímico de fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas (Lp-PLA₂)

(1) Ensayo de Lp-PLA₂ recombinante humana (rhLp-PLA₂)

35 (1a) Ensayos de PED6

40 N-((6-(2,4-dinitrofenil)amino)-hexanoil)-2-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-3-pentanoil)-1-hexadecanoil-*sn*-glicero-3-fosfoetanolamina, sal de trietilamonio (PED6) es un fosfolípido marcado con fluorescencia disponible en el mercado, que está disponible en el mercado en Invitrogene y Molecular Probes. Tiene un grupo de inactivación para-nitrofenilo (PNP) en la posición sn3 y un grupo Bodipy (boro-dipirrometano) fluoresceína (FL) en la posición sn2. Después de la escisión con Lp-PLA₂, se libera el grupo Bodipy FL y a continuación puede resultar en un aumento de la fluorescencia. Los inhibidores de Lp-PLA₂ evitan por lo tanto esta escisión y no se observa ningún aumento de fluorescencia.

45 El ensayo de PED6 se llevó a cabo como ensayo de 10 µL sin inactivar. La placa fuente que contiene los compuestos que se van a ensayar se preparó haciendo una dilución seriada 1:3 (en volumen) de los compuestos con DMSO en una microplaca de 384 pocillos. A continuación, se transfirieron 0,01 µL de los compuestos de la placa fuente de compuestos a placas de 384 pocillos Greiner 784076 (negras) usando un dispensador de líquidos ECHO. Se añadieron a cada pocillo de la placa 5µL de enzima Lp-PLA₂ recombinante humana (rhLp-PLA₂ 4 nM (o 110 pM)

5 en tampón de ensayo de HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, CHAPS 1 mM). Las placas se centrifugaron durante 10 s a 500 rpm. Después de 30 minutos de preincubación, se añadieron 5 µL de sustrato (PED6 4 µM (o 5 µM) [de una solución de reserva 5 mM en DMSO] en tampón de ensayo de HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, CHAPS 1 mM) a placas de 384 pocillos Greiner 784076 (negras). Las placas se centrifugaron durante 10 s a 500 rpm. La placa se cubrió para protegerla de la luz y se incubó durante 20 min a temperatura ambiente. Se leyó la intensidad de fluorescencia de las placas a ex: 480 / em: 540 usando un formador de imágenes de microplaca ViewLux para espectrofluorímetros Envision. Los datos de pCl₅₀, la curva y los análisis de QC se llevaron a cabo usando un módulo XLfit en Excel.

(1b) Ensayo de hrTioPAF

10 1-O-hexadecil-2-desoxi-2-tio-S-acetil-sn-gliceril-3-fosforilcolina (2-tio-PAF) es un sustrato para PAF-hidrolasas (PAF-AH) disponible en el mercado en Cayman Chemical. Después de la escisión con PAF-AH, se libera el tiol libre de la posición sn-2 y puede reaccionar a continuación con 7-dietilamino-3-(4'-maleimidilfenil)-4-metilcumarina (CPM), una cumarina reactiva con tiol. Esta reacción (adición de Michael) da como resultado un aumento de la fluorescencia. Los inhibidores de Lp-PLA₂ evitan por lo tanto esta escisión y no se observa ningún aumento de fluorescencia.

15 El ensayo de Tio-PAF se llevó a cabo como ensayo de 20 µL sin inactivar. La placa fuente que contiene los compuestos que se van a ensayar se preparó haciendo una dilución seriada 1:3 (en volumen) de los compuestos con DMSO en una microplaca de 384 pocillos. A continuación, se transfirieron 5 µL de los compuestos de la placa fuente de compuestos a placas de 384 pocillos Greiner 784076 (negras) usando un dispensador de líquidos STAR+ (Hamilton). Se añadieron a cada pocillo de la placa 10µL de enzima Lp-PLA₂ recombinante humana (rhLp-PLA₂ 20 pM en tampón de ensayo de HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, CHAPS 1 mM). Se añadieron 5 µL de sustrato que comprende 2-tio-PAF 40 µM [de una solución de reserva en etanol], CPM 40 µM [de una solución de reserva en DMSO] y NEM 400 µM (N-etilmaleimida) [preparada recientemente diariamente en DMSO] en tampón de ensayo (HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, CHAPS 1 mM) a placas negras de 384 pocillos Greiner 784076. Las placas se agitaron vorticialmente durante 10 s. La placa se cubrió para protegerla de la luz y se incubó durante 20 min a 25 °C. Se leyó la intensidad de fluorescencia de las placas a ex: 380nm / em: 485nm usando un lector de placas Envision (Perkin Elmer). Los datos sin procesar se transfirieron a software Excel y se obtuvieron los datos de pCl₅₀, la curva y el análisis de QC usando un módulo XLfit en Excel.

30 Los compuestos de los Ejemplos 1-137 se ensayaron en el ensayo de PED6 y el Ejemplo 138 se ensayó en el ensayo de hrTioPAF. Se descubrió que todos los compuestos de ejemplo demostraron inhibir la actividad de Lp-PLA₂. El valor de pCl₅₀ para todos los compuestos de ejemplo se informó en al menos un experimento o en el promedio de múltiples experimentos.

Los valores de pCl₅₀ en el ensayo de Lp-PLA₂ recombinante humana para todos los compuestos de ejemplo fueron al menos 6,0.

35 Los valores de pCl₅₀ en el ensayo de Lp-PLA₂ recombinante humana para los ejemplos 1-3, 6-13, 15-19, 21-31, 36-46, 48-51, 53-69, 71, 73-78, 82, 86, 88-98, 100-108, 110, 112-114, 116, 118, 119, 121-131, 133, 134 , 136, 137 y 138 fueron al menos 8,0.

Los valores de pCl₅₀ en el ensayo de Lp-PLA₂ recombinante humana para los ejemplos 1, 3, 6, 10-13, 16, 18, 19, 23, 25, 26, 29-31, 37-39, 41-45, 50, 51, 54-65, 68, 69, 71, 73, 76, 78, 82, 88, 89-91, 95-98, 100, 101, 105, 107, 112-114, 116, 119, 122-124, 126-128, 131, 133, 134 y 138 fueron al menos 9,0.

40 Por ejemplo, los valores de pCl₅₀ del ensayo de Lp-PLA₂ recombinante humana para los siguientes ejemplos son:

Ejemplo N°	rhLp-PLA ₂ (pCl ₅₀)
E12	10,5
E13	10,3
E23	9,8
E25	10,1
E26	10,8
E29	9,7
E42	9,5
E43	10,3

E46	8,4
E54	9,9
E56	10,0
E58	10,2
E59	10,4
E60	10,4
E61	9,9
E63	10,0
E64	10,1
E95	10,1
E96	9,5
E97	9,2
E105	9,2
E114	9,1
E131	9,6
E138	9,1

(2) Ensayo de PLA2 VIIB

La PLA2 VIIB (también conocida como Lipasa Dependiente de Serina Original, NSDL) es una serina hidrolasa con una identidad del 40 % de aminoácidos con la Lp-PLA₂ humana. Las comparaciones de secuencia indican que las posiciones de la tríada catalítica del sitio activo de la PLA VIIB son similares a las de la Lp-PLA₂. De forma similar a la Lp-PLA₂, es capaz de hidrolizar fosfolípidos modificados oxidativamente y se puede ensayar usando sustratos conocidos de la Lp-PLA₂.

Después de la escisión mediante una fosfolipasa, PLA2 VIIB libera un grupo Bodipy fluorescente. La PLA2 VIIB recombinante humana se usa como la fuente de fosfolipasa en este ensayo, y los compuestos se identifican sistemáticamente para ensayar su grado de inhibición en este ensayo. El ensayo se usa para determinar el grado de selectividad de los compuestos de ensayo entre PLA2 VIIB y Lp-PLA₂.

El ensayo de PLA2 VIIB se aplica como ensayo de 10 µL sin inactivar. La placa fuente que contiene los compuestos se prepara haciendo una dilución seriada 1:3 (en volumen) de los compuestos con DMSO puro en una microplaca de 384 pocillos. Se transfirieron 0,01 µL de los compuestos de la placa fuente de compuestos a placas de 384 pocillos Greiner 784076 (negras) mediante un dispensador de líquidos ECHO. Se añadieron a cada pocillo 5 µL de enzima Lipasa Dependiente de Serina Original (NSDL) (NSDL 5 nM en tampón de ensayo de HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, CHAPS 1 mM). Alternativamente, en algunos casos, esta etapa se llevó a cabo por adición de 10 µL de PLA2 VIIB recombinante humana (rhPLA₂ VIIB 200 pM en tampón de ensayo de HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, CHAPS 1 mM) a cada pocillo. Las placas se centrifugaron durante 10 s a 500 rpm. Después de 30 minutos de preincubación, se añadieron 5 µL de sustrato (PED6 5 µM [de una solución de reserva 5 mM en DMSO] en tampón de ensayo de HEPES 50mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, CHAPS 1 mM) a placas de 384 pocillos de bajo volumen Greiner 784076 (negras). La cinética de las placas se leyó comenzando la lectura inmediatamente después de la adición de PED6 a ex: 480 / em: 540 usando un lector de microplacas ViewLux o espectrofluorímetros Envision. Los datos de CI₅₀ (que se pueden convertir en datos de pCI₅₀), la curva y el análisis de QC se obtuvieron usando un módulo XLfit en Excel.

Todos los compuestos de ejemplo de la presente invención se ensayaron en el ensayo de PLA2 VIIB que se ha descrito anteriormente. Todos los ejemplos ensayados excepto los ejemplos 5, 35, 99, 111 y 120 tuvieron una selectividad de al menos 100 veces entre Lp-PLA₂ y PLA2 VIIB humanas recombinantes.

(3) Ensayo en plasma humano de fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas (Lp-PLA₂)

(3a) Ensayo de tio-PAF

5 El ensayo en plasma humano utiliza un análogo de tioéster de PAF (fosfatidilcolina), en el que la hidrólisis proporciona la formación de un fosfolípido que contiene un grupo tiol libre. La cantidad de tiol se cuantifica de forma continua por reacción con CPM (7-dietilamino-3-(4'-maleimidilfenil)-4-metilcumarina), una maleimida que aumenta la fluorescencia después de la adición de Michael con tioles. Este ensayo puede detectar la actividad de Lp-PLA₂ en plasma humano, como se determina por inhibición específica mediante inhibidores de Lp-PLA₂.

10 El ensayo de tio-PAF se llevó a cabo como ensayo de 15 µL inactivado. La placa fuente de compuestos se preparó haciendo una dilución seriada 1:3 (en volumen) de los compuestos en DMSO puro en una microplaca de 384 pocillos. Se transfirieron 0,01 µL de los compuestos de la placa fuente de compuestos a placas de 384 pocillos de bajo volumen Greiner 784076 (negras) mediante un dispensador de líquidos ECHO. Se añadieron 8 µL de plasma humano mezclado, que se había alicuotado y congelado previamente. Las placas se centrifugaron durante 10 s a 500 rpm. Después de 30 minutos de preincubación, se añadieron 2 µL de solución de sustrato que comprendía 2-tio-PAF 2,5 mM [de una solución de reserva en etanol], CPM 32 µM [de una solución de reserva en DMSO] y NEM 3,2 mM (N-etilmaleimida) [preparado reciente diariamente en DMSO] en tampón de ensayo de HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, CHAPS 1 mM a placas de 384 pocillos de bajo volumen Greiner 784076 (negras) mediante una estación de manipulación de líquidos BRAVO. Después de 2 min, la reacción se inactivó con 5 µL de ácido trifluoroacético acuoso al 5 % (TFA). Las placas se cubrieron para protegerlas de la luz y se incubaron durante 40 min a temperatura ambiente. Las placas se leyeron a ex: 380 / em: 485 usando un lector de microplaca es Envision. Los datos de pCI₅₀, la curva y el análisis de QC se obtuvieron usando un módulo XLfit en Excel.

(3b) Ensayo de tio-PAF alternativo

El ensayo en plasma humano utiliza el mismo análogo de tioéster de PAF que se ha descrito en el ensayo "hrTioPAF" (1b). Este ensayo puede detectar la actividad de Lp-PLA₂ en plasma humano, como se determina por la inhibición específica mediante inhibidores de Lp-PLA₂.

25 El ensayo de tio-PAF se llevó a cabo como ensayo de 20 µL inactivado. La placa fuente de compuestos se preparó haciendo una dilución seriada 1:3 (en volumen) de los compuestos en DMSO puro en una microplaca de 96 pocillos. Se transfirieron 5 µL de los compuestos de la placa fuente de compuestos a placas de 96 pocillos de bajo volumen Corning 3686 (negras) mediante un dispensador de líquidos STAR+ (Hamilton). Se añadieron 10 µL de plasma humano mezclado, que se había alicuotado y congelado previamente. Las placas se centrifugaron durante 30 s a 1000 rpm. Después de 15 minutos de preincubación a temperatura ambiente, se añadieron 5 µL de solución de sustrato que comprendía 2-tio-PAF 2 mM [de una solución de reserva en etanol], CPM 52 µM [de una solución de reserva en DMSO] y NEM 2,5 mM (N-etilmaleimida) [preparado reciente diariamente en DMSO] en tampón de ensayo (HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, CHAPS 1 mM) a placas de 96 pocillos de bajo volumen Corning 3686 (negras). Después de 3 min, la reacción se inactivó con 10 µL de ácido trifluoroacético acuoso al 5 % (TFA). Las placas se centrifugaron 30 s a 1000 rpm, se cubrieron para protegerlas de la luz y se incubaron durante 10 min a temperatura ambiente. Las placas se leyeron a ex: 380nm / em: 485nm usando un lector de placas Envision (Perkin Elmer). Los datos sin procesar se transfirieron a software Excel y se obtuvieron los datos de pCI₅₀, la curva y el análisis de QC usando el módulo XLfit de Excel.

40 Los compuestos de los Ejemplos 1-137 se ensayaron en el ensayo de Tio-PAF que se ha descrito en (3a) y el Ejemplo 138 se ensayó en el ensayo de Tio-PAF alternativo que se ha descrito en (3b). El valor de pCI₅₀ para todos los compuestos de ejemplo se informó en al menos un experimento o en el promedio de múltiples experimentos.

Los valores de pCI₅₀ en el ensayo en plasma humano de Lp-PLA₂ para todos los compuestos excepto para los ejemplos 111 y 120 fueron al menos 5,0.

45 Los valores de pCI₅₀ en el ensayo en plasma humano de Lp-PLA₂ para los ejemplos 1-3, 7, 8, 10-13, 15, 16, 18, 19, 23, 25, 26, 29-31, 33, 37-46, 48-56, 58-61, 63-69, 71-75, 77, 78, 82, 85, 88-91, 93, 95-98, 100-110, 112-117, 119, 121-124, 127-129, 131, 133, 134, 136, 137 y 138 fueron al menos 7,0.

E. Métodos de uso

50 Los compuestos de la invención son inhibidores de Lp-PLA₂. Por lo tanto, estos compuestos se pueden usar en terapia, por ejemplo, en el tratamiento o la prevención de enfermedades asociadas con la actividad de Lp-PLA₂, que comprende tratar a un sujeto con necesidad del mismo con una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de Lp-PLA₂. Por lo tanto, un aspecto de la descripción se refiere a métodos para tratar o prevenir enfermedades asociadas con la actividad de Lp-PLA₂. Como entenderán los expertos en la materia, una enfermedad particular o su tratamiento pueden implicar uno o más mecanismos subyacentes asociados con la actividad de Lp-PLA₂, incluyendo uno o más de los mecanismos que se describen en la presente memoria.

55 En algunas realizaciones, se puede usar un inhibidor de Lp-PLA₂ de acuerdo con la invención en el tratamiento o la prevención de enfermedades que se desvelan en los siguientes documentos de solicitud de Patente Publicada:

5 WO96/13484, WO96/19451, WO97/02242, WO97/12963, WO97/21675, WO97/21676, WO 97/41098, WO97/41099, WO99/24420, WO00/10980, WO00/66566, WO00/66567, WO00/68208, WO01/60805, WO02/30904, WO02/30911, WO03/015786, WO03/016287, WO03/041712, WO03/042179, WO03/042206, WO03/042218, WO03/086400, WO03/87088, WO08/048867, US 2008/0103156, US 2008/0090851, US 2008/0090852, WO08/048866, WO05/003118 CA 2530816A1), WO06/063811, WO06/063813, WO 2008/141176, JP 200188847, US 2008/0279846 A1, US 2010/0239565 A1, y US 2008/0280829 A1.

10 En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar o prevenir cualquier enfermedad que implique disfunción endotelial, por ejemplo, aterosclerosis, (por ejemplo, aterosclerosis vascular periférica y aterosclerosis cerebrovascular), diabetes, hipertensión, angina de pecho y después de isquemia y reperfusión.

15 En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar o prevenir cualquier enfermedad que implique oxidación lipídica junto con la actividad enzimática, por ejemplo, además de afecciones tales como aterosclerosis y diabetes, otras afecciones tales como artritis reumatoide, apoplejía, afecciones inflamatorias del cerebro tales como enfermedad de Alzheimer, diversos trastornos neuropsiquiátricos tales como esquizofrenia, infarto de miocardio, isquemia, lesión por reperfusión, sepsis, e inflamación aguda y crónica.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención se pueden usar para disminuir la posibilidad de sufrir un evento cardiovascular (tal como ataque al corazón, infarto de miocardio o apoplejía) en un paciente con enfermedad coronaria del corazón.

20 En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar o prevenir enfermedades que implican monocitos, macrófagos o linfocitos activados, ya que todos estos tipos de células expresan Lp-PLA₂ incluyendo enfermedades que implican macrófagos activados tales como M1, dendríticos y/o otros macrófagos que generan estrés oxidativo. Enfermedades a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, psoriasis, artritis reumatoide, curación de heridas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), cirrosis hepática, dermatitis atópica, enfisema pulmonar, pancreatitis crónica, gastritis crónica, aneurisma aórtico, aterosclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, y enfermedades autoinmunes tales como lupus.

En otras realizaciones, los compuestos de la invención se pueden usar para la prevención primaria o secundaria de eventos coronarios agudos, por ejemplo causados por aterosclerosis; tratamiento coadyuvante en la prevención de reestenosis; o retraso en el desarrollo de insuficiencia renal diabética o hipertensiva. La prevención incluye tratar a un sujeto con riesgo de padecer tales afecciones.

30 En ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona métodos para tratar o prevenir una enfermedad neurológica asociada con una anomalía en la función, inflamación, y/o activación de microglía en la barrera hematoencefálica (BBB) en un sujeto con necesidad del mismo. En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad neurológica asociada con una anomalía en la función, inflamación, y/o activación de microglía en la barrera hematoencefálica (BBB) en un sujeto con necesidad del mismo. Los métodos descritos comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. En una realización más, la anomalía de la BBB es permeabilidad de la BBB. En aún otra realización, la enfermedad es una enfermedad neurodegenerativa. Tales enfermedades neurodegenerativas son, por ejemplo, pero no se limitan a, demencia vascular, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington. En una realización, la presente descripción proporciona métodos para tratar o prevenir una enfermedad asociada con un sujeto con filtraciones en la barrera hematoencefálica (BBB). En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad asociada con un sujeto con filtraciones en la barrera hematoencefálica (BBB). Enfermedades a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, hemorragia cerebral, angiopatía amiloide cerebral. En una realización, la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer. En cierta realización, la enfermedad neurodegenerativa es demencia vascular. En una realización, la enfermedad neurodegenerativa es esclerosis múltiple (MS).

45 En una realización, los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar o prevenir una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto. Los métodos descritos comprenden administrar a un sujeto con necesidad del mismo un compuesto de la invención, por ejemplo, en forma de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención. En una realización, los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto. Enfermedades neurodegenerativas a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington. En cierta realización, la enfermedad neurodegenerativa que se describe en la presente memoria está asociada con una anomalía de la barrera hematoencefálica. En una realización, el sujeto al que se administra un agente que inhibe la actividad de Lp-PLA₂ es un ser humano.

55 En una realización, la presente descripción proporciona métodos para tratar o prevenir un sujeto con o en riesgo de demencia vascular. Los métodos descritos comprenden administrar al sujeto un compuesto de la invención, por ejemplo, en forma de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. En una realización, la presente descripción proporciona métodos para tratar a un sujeto con o en riesgo de demencia vascular. En cierta realización, la demencia vascular está asociada con

enfermedad de Alzheimer.

En ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona métodos para la disminución de la acumulación de beta amiloide, denominado "A β ", en el cerebro de un sujeto. Los métodos descritos comprenden administrar a un sujeto con necesidad del mismo una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. En una realización más, el beta amiloide es Abeta-42.

En ciertas realizaciones, cuando se administra a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, los métodos descritos pueden comprender además administrar al sujeto otro agente terapéutico que puede ser útil en el tratamiento de la enfermedad neurodegenerativa para la que el sujeto se está tratando, o que puede ser una co-morbilidad. En una realización, la presente descripción proporciona métodos para ralentizar o retrasar el desarrollo de la disminución cognitiva y funcional en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve. En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención que se describen en la presente memoria se pueden usar como un complemento de un agente que se usa para proporcionar tratamiento sintomático a pacientes con enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, cuando la enfermedad neurodegenerativa es, o es similar, a la enfermedad de Alzheimer, el sujeto se puede tratar con otros agentes dirigidos a la enfermedad de Alzheimer tales como ARICEPT[®] o donepezilo, COGNEX[®] o tacrina, EXELON[®] o rivastigmina, REMINYL[®] o galantamina, vacuna anti-amiloide, terapias de disminución de Abeta, y ejercicio o estimulación mental. En ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona métodos para ralentizar o retrasar el desarrollo de la disminución cognitiva o funcional en un paciente con enfermedad de Alzheimer leve o moderada y/o enfermedad cerebrovascular (CVD) que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención al paciente al que se ha administrado un agente que se usa para proporcionar tratamiento sintomático para la enfermedad de Alzheimer (por ejemplo, ARICEPT[®] o memantina) durante un período de 6 meses o mayor.

En ciertas realizaciones, la presente descripción se refiere a métodos para tratar o prevenir enfermedades metabólicas óseas por administración al sujeto con necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz que un compuesto de la presente invención. En algunas realizaciones, la presente descripción se refiere a métodos para tratar enfermedades metabólicas óseas por administración al sujeto con necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. Enfermedades metabólicas óseas a modo de ejemplo incluyen, enfermedades asociadas con la pérdida de masa y densidad ósea que incluyen, pero no se limitan a, osteoporosis y enfermedades osteopélicas relacionadas. Osteoporosis y enfermedades osteopélicas relacionadas a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, anomalías de la médula ósea, dislipidemia, enfermedades de Paget, diabetes de tipo II, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hiperparatiroidismo y enfermedades relacionadas. En una realización más, el sujeto con necesidad del mismo es un ser humano.

Se cree que los métodos para prevenir las osteoporosis y/o enfermedades osteopélicas que se describen en la presente memoria se pueden ver afectados por la inhibición de la expresión de la Lp-PLA₂ y/o la inhibición de la actividad proteica de la Lp-PLA₂. Por lo tanto, algunas realizaciones de la presente descripción proporcionan métodos para inhibir Lp-PLA₂ mediante el bloqueo de la actividad enzimática. En una realización más, se proporcionan métodos para inhibir Lp-PLA₂ mediante reducción y/o regulación negativa de la expresión del ARN de la Lp-PLA₂. En una realización más, prevenir y/o reducir la pérdida de masa ósea y/o la pérdida de densidad ósea conduce a prevenir o reducir los síntomas asociados con enfermedades metabólicas óseas tales como osteoporosis y/o enfermedades osteopélicas.

En ciertas realizaciones, los métodos descritos comprenden además administrar a un sujeto con necesidad de los mismos agentes terapéuticos adicionales que se usan en el tratamiento de enfermedades metabólicas óseas. Por ejemplo, cuando la enfermedad metabólica ósea es osteoporosis se pueden usar agentes terapéuticos adicionales tales como bisfosfatos (por ejemplo, alendronato, ibandronato, risedronato, calcitonina, raloxifeno), un modulador estrogénico selectivo (SERM), terapia estrogénica, terapia de reemplazo hormonal (ET/HRT) y teriparatida.

Un aspecto de la presente descripción proporciona métodos para tratar y/o prevenir enfermedades oculares por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción. En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona métodos para tratar enfermedades oculares por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente descripción. Enfermedades oculares aplicables a la presente descripción pueden estar asociadas con la descomposición de la barrera hemato-retiniana interior (iBRB). Enfermedades oculares a modo de ejemplo relacionadas con enfermedades oculares diabéticas, incluyen edema macular, retinopatía diabética, uveítis posterior, obstrucción de las venas retinianas y similares. Además, en una realización, la presente descripción se refiere a métodos para tratar enfermedades oculares por administración de un compuesto de la presente invención para inhibir Lp-PLA₂. Enfermedades oculares a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, obstrucción de la vena central retiniana, obstrucción de ramas de las venas retinianas, síndrome de Irvine-Gass (poscatarata y posquirúrgico), retinitis pigmentosa, *pars planitis*, retinocoroidopatía en perdigonada, membrana epirretiniana, tumores coroidales, edema macular cístico, telangiectasia parafoveal, maculopatías traccionales, síndromes vitreomaculares traccionales, desprendimiento de retina, neuroretinitis, edema macular idiopático, y similares. Se proporcionan más detalles del uso de un inhibidor de Lp-PLA₂ para tratar enfermedades oculares en el documento de Patente WO2012/080497.

Además, algunas realizaciones de la presente descripción proporcionan métodos para tratar o prevenir edema

macular diabético en un sujeto. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar edema macular diabético un sujeto. El método comprende administrar a un sujeto con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

- 5 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar o prevenir a un sujeto con o en riesgo de edema macular. En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona métodos para tratar a un sujeto con o en riesgo de edema macular. Los métodos descritos comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. En una realización más, el edema macular está asociado con enfermedad ocular diabética, por ejemplo, edema macular diabético o retinopatía diabética. En aún otra realización, el edema macular está asociado con uveítis posterior.
- 10 En ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona métodos para tratar o prevenir glaucoma o degeneración macular. En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona métodos para tratar glaucoma o degeneración macular. Los métodos descritos comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.
- 15 En una realización, la presente descripción proporciona métodos para tratar o prevenir una enfermedad asociada con la descomposición de la barrera hemato-retiniana interna en un sujeto con necesidad del mismo. En una realización, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad asociada con la descomposición de la barrera hemato-retiniana interna en un sujeto con necesidad del mismo. Los métodos descritos comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.
- 20 En una realización, las enfermedades inflamatorias sistémicas tales como artritis reumatoide juvenil, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Kawasaki, esclerosis múltiple, sarcoidosis, poliarteritis, artritis psoriática, artritis reactiva, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, enfermedad de Lyme, enfermedad de Bechet, espondilitis anquilosante, enfermedad granulomatosa crónica, o entesitis, pueden ser la causa subyacente de la uveítis posterior que afecta a la retina, y que puede resultar en edema macular. La presente descripción se refiere a métodos para tratar o prevenir uveítis posterior o cualquiera de estas enfermedades inflamatorias sistémicas por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.
- 25 En una realización, la presente descripción proporciona métodos para tratar uveítis posterior o cualquiera de estas enfermedades inflamatorias sistémicas por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.
- 30 Se cree que los inhibidores de Lp-PLA₂ pueden tener efectos beneficiosos en enfermedades asociadas con la polarización de macrófagos M1/M2. Esta opinión se basa en los siguientes estudios. Un estudio se llevó a cabo por GSK para investigar la relación entre la polarización de macrófagos M1/M2 y diferentes enfermedades. Se usaron 94 marcadores humanos que se describen en Martínez FO et al., que distinguen los fenotipos M1 y M2, frente a la base de datos GeneLogic suscrita a GSK. (Véase Martínez FO et al. (2006) J Immunol 177, 7303-7311.) La metodología de Mapa de Conectividad que se describe en Lamb J et al. se usó para identificar la fracción de muestras en cada patología que tenían características de expresión consistentes con una población de macrófagos favorable a M1 o favorable a M2. (Véase Lamb J et al. (2006) Science 313, 1929-1935) (PMID 17008526)). El estudio mostró que la cirrosis hepática, psoriasis de piel, dermatitis atópica, enfisema pulmonar, pancreatitis crónica, gastritis crónica, y aneurisma aórtico presentan un desequilibrio de M1/M2.
- 35
- 40 Se llevó a cabo un estudio adicional para estudiar el impacto de los inhibidores de Lp-PLA₂ en la modulación del desequilibrio de M1/M2. En este estudio, se indujo a ratas para que desarrollaran encefalomielitis autoinmune experimental (EAE) mediante inmunización con antígeno de proteína básica de mielina (MBP) y se trataron con un inhibidor conocido de Lp-PLA₂: 5-((9-metoxi-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-2-il)oxi)-2-(3-(trifluorometil)fenoxi)benzonitrilo (véase el documento de solicitud de Patente PCT N° PCT/CN2011/001597). En este modelo de tratamiento preventivo, el compuesto se administró en el día 0 (día de inmunización) y continuó administrándose hasta el día 22. El estudio se prolongó 25 días. Posteriormente, se monitorizaron las ratas para síntomas de EAE. Las ratas se inmunizaron con MBP para desarrollar EAE y los síntomas se monitorizaron diariamente. Se determinaron la actividad de Lp-PLA₂, y la concentración de OxLDL, y LisoPC en plasma en diferentes puntos de tiempo durante el curso de la EAE. Los resultados mostraron que la actividad de Lp-PLA₂, y las concentraciones OxLDL, y LisoPC en plasma aumentaron a medida que la enfermedad EAE clínica se desarrollaba en el modelo, lo que indica que desempeñan un papel en el desarrollo de la patología. El tratamiento con inhibidor de Lp-PLA₂ condujo a una reducción en la enfermedad clínica asociada con la disminución de la actividad de Lp-PLA₂ y los niveles de LisoPC en plasma de rata con EAE. Por lo tanto, la inhibición de la actividad de Lp-PLA₂ es beneficiosa para mejorar la enfermedad en el modelo de EAE en rata.
- 45
- 50
- 55 Análisis *ex vivo* de los marcadores proinflamatorio (M1) y anti-inflamatorio (M2) en ratas de control y EAE tratadas con compuesto. Se recogieron macrófagos esplénicos en el día 13 posterior a la inmunización con MBP y se ensayaron para la expresión de una diversidad de marcadores mediante PCR a tiempo real. Se recogieron células de infiltración del SNC y los macrófagos se analizaron para expresión de marcadores M1 y M2 mediante PCR a tiempo real. El tratamiento con compuesto resultó en la disminución de los marcadores M1 y el aumento de los marcadores M2, lo que indicó potencialmente la posibilidad de anti-inflamación y reparación del tejido.
- 60

Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la presente descripción proporciona métodos para tratar o prevenir enfermedad asociada con la polarización de macrófagos, por ejemplo, polarización de macrófagos M1/M2. En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona métodos para tratar enfermedad asociada con polarización de macrófagos, por ejemplo, polarización de macrófagos M1/M2. Enfermedades asociadas con la polarización de macrófagos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, cirrosis hepática, psoriasis de la piel, dermatitis atópica, enfisema pulmonar, pancreatitis crónica, gastritis crónica, aneurisma aórtico, aterosclerosis, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) y otras enfermedades autoinmunes que están asociadas con la polarización de macrófagos.

El tratamiento y/o la prevención de una enfermedad asociada con la actividad de Lp-PLA₂ se puede conseguir usando un compuesto de la presente invención como monoterapia, o en terapia de combinación doble o múltiple. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar o prevenir las enfermedades que se describen en la presente memoria junto con un agente antihiperlipidémico, antiaterosclerótico, antidiabético, antianginoso, antiinflamatorio, o antihipertensivo o un agente para la disminución de lipoproteína (a) (Lp(a)). Ejemplos de los anteriores incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la síntesis del colesterol tales como estatinas, antioxidantes tales como probucol, sensibilizadores de insulina, antagonistas de los canales de calcio, y fármacos antiinflamatorios tales como fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Ejemplos de agentes para la disminución de Lp(a) incluyen los aminofosfonatos que se describen en los documentos de Patente WO 97/02037, WO 98/28310, WO 98/28311 y WO 98/28312. En una realización, los compuestos de la presente invención se pueden usar con una o más estatinas. Las estatinas son una clase bien conocida de agentes reductores del colesterol e incluyen atorvastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina y rosuvastatina. En cierta realización, los compuestos de la presente invención se pueden usar con un agente antidiabético o un sensibilizador de insulina. En una realización, un compuesto de la presente invención se puede usar con activadores de PPAR gamma, por ejemplo GI262570 (GlaxoSmithKline) y la clase de compuestos de glitazona tales como rosiglitazona, troglitazona y pioglitazona. Tales agentes se pueden administrar en cantidades terapéuticamente eficaces, por ejemplo, como se conoce en la técnica, o en cantidades inferiores o superiores a las conocidas en la técnica con la condición de que la cantidad administrada sea terapéuticamente eficaz.

La terapia de combinación incluye la administración de los agentes terapéuticos en formas de dosificación separadas, o juntos en una forma de dosificación individual. La terapia de combinación puede implicar la administración simultánea o la administración separada de los agentes terapéuticos, que puede ser administración básicamente simultánea o básicamente separada. Habitualmente, la terapia de combinación implicará la administración de cada agente de modo que estén presentes cantidades terapéuticamente eficaces de cada agente en el cuerpo del sujeto en al menos un período superpuesto.

Un aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para llevar a cabo un método que se describe en la presente memoria. Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso para llevar a cabo los métodos de tratamiento o prevención que se describen en la presente memoria. Un aspecto adicional de la presente invención proporciona un compuesto que se describe en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

F. Composición

Los compuestos de la presente invención se pueden formular en composiciones farmacéuticas antes de la administración a un sujeto. Por lo tanto, un aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que incluye la mezcla de un compuesto de Fórmula (I) o sales, solvatos, etc., del mismo, con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosificación unitaria que comprenden una cantidad determinada de ingrediente activo por dosificación unitaria. Tal unidad puede contener, por ejemplo, 0,1 mg, 0,5 mg, o 1 mg a 50 mg, 100 mg, 200 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg o 1 g de un compuesto de la presente invención, dependiendo de la afección que se va a tratar, la vía de administración y la edad, peso y estado de salud del sujeto, o las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosificación unitaria que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosificación unitaria. En otras realizaciones, las composiciones de dosificación unitaria son las que contienen una dosis o subdosis diaria como se describe en la presente memoria, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo. Además, tales composiciones farmacéuticas se pueden preparar mediante cualquier método bien conocido por un experto en la materia.

La cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá de numerosos factores que incluyen, por ejemplo, la edad y peso del receptor destinado, la afección precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación, y la vía de administración, y estará en última instancia a discreción del médico que prescribe la medicación. Sin embargo, la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención para el tratamiento de las enfermedades que se prescriben en la presente memoria estarán generalmente en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal de receptor por día y más habitualmente en el

intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Por lo tanto, por ejemplo, para un mamífero adulto de 70 kg, la cantidad real por día será habitualmente de 70 a 700 mg y esta cantidad se puede dar en una dosis individual por día o en un número de subdosis por día tales como dos, tres, cuatro, cinco o seis dosis por día. La dosificación se puede hacer a intervalos, tal como una vez cada dos días, una vez a la semana o una vez al mes. Se prevé que dosificaciones similares serían apropiadas para el tratamiento de las otras afecciones a las que se ha hecho referencia anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener uno o más compuestos de la invención. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden contener más de un compuesto de la invención. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden contener dos o más compuestos de la invención. Además, las composiciones farmacéuticas pueden comprender opcionalmente además uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

Como se usa en la presente memoria, "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable que está involucrado en dar forma y consistencia a la composición farmacéutica. Cada excipiente puede ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezcla de modo que se eviten las interacciones que reducirían básicamente la eficacia del compuesto de la invención cuando se administra un sujeto y las interacciones que resultarían en composiciones farmacéuticas que no son farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden formular en una forma de dosificación adaptada para la administración al sujeto mediante la vía deseada de administración. Por ejemplo, las formas de dosificación incluyen las que se adaptan a (1) administración oral (incluyendo bucal o sublingual) tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos encapsulados, píldoras, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, sobrecitos, y obleas; (2) administración parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica) tales como soluciones, suspensiones, y polvos para reconstitución estériles; (3) administración transdérmica tales como parches transdérmicos; (4) administración rectal tales como supositorios; (5) inhalación nasal tales como polvos secos, aerosoles, suspensiones, y soluciones; y (6) administración tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica) tales como cremas, pomadas, lociones, soluciones, pastas, pulverizaciones, espumas, y geles. Tales composiciones se pueden preparar mediante cualquier método conocido en la técnica de Farmacia, por ejemplo poner en contacto un compuesto de Fórmula (I) con el vehículo o vehículos o el excipiente o excipientes.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral se pueden presentar en forma de unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados pueden variar dependiendo de la forma de dosificación particular seleccionada. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se pueden seleccionar para una función particular que pueda servir en la composición. Por ejemplo, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación uniformes. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación estables. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar por su capacidad para facilitar el desplazamiento o el transporte del compuesto o compuestos de la invención una vez se han administrado al sujeto desde un órgano, o una parte del cuerpo, a otro órgano, o a otra parte del cuerpo. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar por su capacidad para aumentar cumplimiento del paciente.

Excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, agentes de deslizamiento, agentes de granulación, agentes de revestimiento, agentes humectantes, disolventes, cosolventes, agentes de suspensión, emulgentes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de enmascaramiento del sabor, agentes colorantes, agentes antiapelmazantes, hemectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes de aumento de la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos, y agentes de tamponamiento. El experto en la materia entenderá que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden servir para más que una función y pueden servir para funciones alternativas dependiendo de la cantidad de excipiente que está presente en la formulación y de la naturaleza de los demás ingredientes presentes en la formulación.

Los expertos en la materia poseen el conocimiento y la habilidad en la técnica que les permite seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables en cantidades apropiadas para su uso en la invención. Además, existen numerosas fuentes disponibles para los expertos en la materia que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles para seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (American Pharmaceutical Association y Pharmaceutical Press).

Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan usando técnicas y métodos conocidos por los expertos en la materia. Algunos de los métodos que se usan habitualmente en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

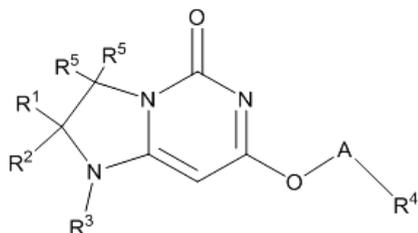
5 En un aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida tal como un comprimido o una cápsula que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y un diluyente o carga. Diluyentes y cargas adecuadas incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina), sulfato de calcio, y fosfato dibásico de calcio. La forma de dosificación oral sólida puede comprender además un aglutinante. Aglutinantes adecuados incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata, 10 y almidón pregelatinizado), gelatina, goma arábiga, alginato sódico, ácido algínico, tragacanto, goma de guar, povidona, y celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina). La forma de dosificación oral sólida puede comprender además un disgregante. Disgregantes adecuados incluyen crospovidona, almidón glicolato sódico, croscarmelosa, ácido algínico, y carboximetil celulosa sódica. La forma de dosificación oral sólida puede comprender además un lubricante. Lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, 15 estearato de calcio, y talco.

En cierta realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende de 0,01 a 1000 mg de uno o más compuestos de Fórmula (I) que se describen en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y de 0,01 a 5 g de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo que comprende un compuesto que se describe en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



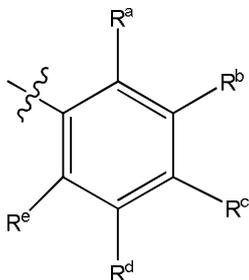
Fórmula (I)

en la que:

- 5 R^1 y R^2 son independientemente CH_3 o H;
 R^3 es H, alquilo C_{1-3} , ciclopropilo, o CD_3 ,
 con la condición de que cuando R^3 es H, CD_3 , o alquilo C_{1-3} , al menos uno de R^1 o R^2 es CH_3 ;
 cada R^5 es H o D;

A es $(\text{CH}_2)_n$ o $(\text{CD}_2)_n$, en la que cada aparición de n es 1 o 2; y

- 10 R^4 es ciclopentilo o tioenilo opcionalmente sustituido con uno o más Cl,
 o R^4 es



en la que

R^a es H o F,

- 15 R^b es H, CN, o halo,

R^c es H, halo, o -O-Y en la que Y es fenilo, piridinilo, o pirimidinilo, en la que el fenilo, piridinilo, o pirimidinilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en CN, CF_3 y halo;

R^d se selecciona entre el grupo que consiste en F, H, CN y CF_3 , y

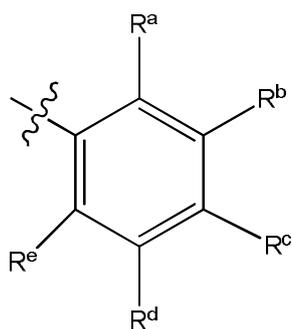
- 20 R^e es H o F.

2. El compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R^1 o R^2 es CH_3 .

3. El compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R^1 y R^2 son CH_3 .

- 25 4. El compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que R^3 es CH_3 o isopropilo.

5. El compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que R^4 es



en la que

R^a es H o F,

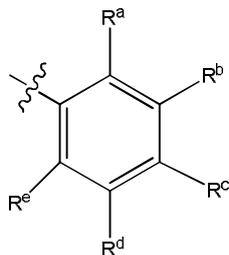
R^b es H, CN, o halo,

- 5 R^c es H, halo, o -O-Y en la que Y es fenilo, piridinilo, o pirimidinilo, en la que el fenilo, piridinilo, o pirimidinilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en CN, CF_3 y halo;

R^d se selecciona entre el grupo que consiste en F, H, CN y CF_3 , y

R^e es H o F.

- 10 6. El compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que R^1 o R^2 es CH_3 , R^3 es CH_3 , y R^4 es



en la que

R^a es H o F,

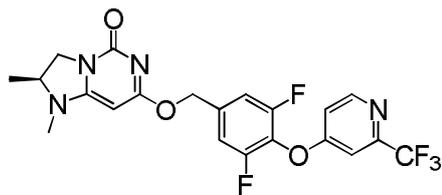
- 15 R^b es H, CN, o halo,

R^c es -O-Y en la que Y es piridinilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en F, Cl y CF_3 ,

R^d es H, CN o F, y

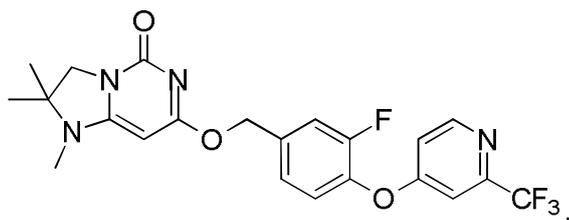
R^e es H o F.

- 20 7. El compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es



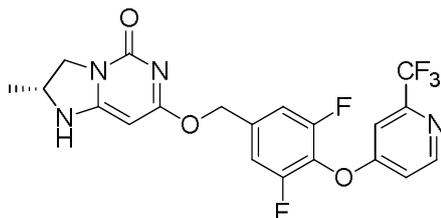
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona de:

5-(((1,2-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi)benzonitrilo;

7-((3,4-difluorobencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;

10 4-(4-(((1,2-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-fluorofenoxi)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

3-(((2,2-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo;

7-((2,4-difluorobencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;

(S)-7-((3-fluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo [1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;

15 (S)-7-((3,4-difluorobencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;

1,2,2-trimetil-7-(2-(tiofen-2-il)etoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;

(S)-7-((3,4-difluorobencil)oxi)-2-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;

(S)-7-((3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo [1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;

7-((3-cloro-4-fluorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;

20 7-((4-((6-cloropiridin-3-il)oxi)-3-fluorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo [1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;

7-((4-((6-cloropiridin-3-il)oxi)-3,5-difluorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;

(S)-7-(dideutero(2,3-difluorobencil)oxi)-1-isopropil-2-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;

7-(dideutero(2,3-difluorobencil)oxi)-1-trideuterometil-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;

(S)-7-((3,5-difluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-2-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;

25 7-((4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)bencil)oxi)-1-ciclopropil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;

5-(((1-ciclopropil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-(3-(trifluorometil)fenoxi)benzonitrilo;

(S)-4-(4-(((1,2-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-fluorofenoxi)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

(S)-1,2-dimetil-7-((2,4,5-trifluorobencil)oxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;

30 7-((3-clorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;

- (S)-7-(dideutero(3,4-difluorofenil)metoxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- (S)-7-((4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-3-fluorobencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- (S)-5-(4-(((1,2-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-fluorofenoxi)nicotinonitrilo;
- 5 7-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 7-((3-fluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- (S)-7-((3-fluoro-4-(3-fluorofenoxi)bencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- (S)-7-((3-fluoro-4-(3-fluorofenoxi)bencil)oxi)-2-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 7-((3-fluoro-4-((2-fluoropiridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 10 7-((4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-3,5-difluorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 7-((3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 3-(((1,2-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo;
- (R)-3-(((1,2-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo;
- 7-((3,5-difluorobencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 15 (S)-3-fluoro-5-(((2-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo;
- 7-((4-cloro-3-fluorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 7-((3-fluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 7-((3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 7-((3,5-difluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 20 (S)-7-((3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)bencil)oxi)-1,2-dimetil 2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 7-((3-fluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 2-fluoro-5-(((1,2,2-trimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo;
- 7-((3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)bencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 25 7-((4-((6-cloropiridin-3-il)oxi)-3-fluorobencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 7-((4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-3,5-difluorobencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 7-((2,3-difluorobencil)oxi)-1-isopropil-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 7-((3-cloro-4-fluorobencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- (R)-1,2-dimetil-7-((3,4,5-trifluorobencil)oxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 30 (S)-2-metil-7-((3,4,5-trifluorobencil)oxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 2,2-dimetil-7-((3,4,5-trifluorobencil)oxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- (R)-7-((3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 7-(2-ciclopentiletoxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- (R)-5-(((1,2-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo;
- 35 (S)-7-((3-fluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- (S)-5-(((1,2-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)benzonitrilo;
- (S)-7-((3,5-difluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-

- ona;
- (S)-5-(((1,2-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetraidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-(4-fluorofenoxi)benzonnitrilo;
- (S)-7-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 5 7-((3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 7-((3,5-difluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 7-((3,5-difluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 10 (S)-7-((3-fluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-2-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 7-((4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-3-fluorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 7-((3,5-difluoro-4-((6-fluoropiridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 7-((4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-3-fluorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 7-((2,3-difluorobencil)oxi)-1-etil-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 15 7-(dideutero(2,3-difluorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo [1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 7-((3-fluoro-4-((2-fluoropiridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 7-((3-fluoro-4-((6-fluoropiridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 3-(((1-ciclopropil-5-oxo-1,2,3,5-tetraidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonnitrilo;
- 5-(((1,2-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetraidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-(3-(trifluorometil)fenoxi)benzonnitrilo;
- 20 (S)-3-(((1,2-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetraidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil) benzonnitrilo;
- (S)-7-((3,5-difluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- (S)-2-fluoro-5-(((2-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetraidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonnitrilo;
- (S)-5-(((1,2-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetraidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-fluorobenzonnitrilo;
- 25 (S)-7-((3,5-difluoro-4-(3-fluorofenoxi)bencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 7-((2,4-difluorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- (S)-7-((3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-2-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 1,2,2-trimetil-7-(dideutero(2,4,5-trifluorobencil)oxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 7-(2,3-difluorofenetoxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 30 (S)-7-(dideutero(2,3-difluorobencil)oxi)-1-etil-2-metil-2,3-dihidroimidazo [1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 7-((4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)-3-fluorobencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 1-ciclopropil-7-((3,4-difluorobencil)oxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 3-(((1,2-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetraidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-5-fluorobenzonnitrilo;
- (S)-7-((3,5-difluorobencil)oxi)-2-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 35 (S)-7-(dideutero(3,4,5-trifluorofenil)metoxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 7-(2-(5-clorotiofen-2-il)etoxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- (S)-2-(3,4-difluorofenoxi)-5-(((1,2-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetraidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonnitrilo;
- (S)-2-cloro-5-(4-(((1,2-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetraidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-fluorofenoxi)benzonnitrilo;

- 7-((4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-3-fluorobencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
7-((3,5-difluoro-4-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
7-((2,5-difluorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
7-(dideutero(3,5-difluorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 5 (S)-7-((3-fluoro-4-(4-fluorofenoxi)bencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo [1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
7-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)bencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
7-((3,5-difluorobencil)oxi)-1-isopropil-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
7-(dideutero(3,5-difluorobencil)oxi)-1-isopropil-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo [1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 10 7-((3-fluoro-4-((6-fluoropiridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
7-((4-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo-[1,2c]pirimidin-5(1H)-ona;
7-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)bencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
7-((3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)bencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo [1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 15 7-(dideutero(2,3-difluorobencil)oxi)-1-etil-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
7-((2,3-difluorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
7-((2,3-difluorobencil)oxi)-1-trideuterometil-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo [1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
7-(dideutero(2,3-difluorobencil)oxi)-1-isopropil-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo-[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
(R)-7-((3,4-difluorobencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 20 (R)-7-((3-fluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
(S)-1,2-dimetil-7-((3,4,5-trifluorobencil)oxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
(S)-3-(((2-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo;
1,2,2-trimetil-7-((3,4,5-trifluorobencil)oxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
(S)-7-((2,3-difluorobencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 25 7-((3-fluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
7-((4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-3,5-difluorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
7-((3,5-difluorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
1,2,2-trimetil-7-((2,4,5-trifluorobencil)oxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
7-((3,5-difluoro-4-((2-fluoropiridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
- 30 7-(3,4-difluorofenetoxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
5-(((1-ciclopropil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-(3,4-difluorofenoxi)benzonitrilo;
7-((3-fluoro-4-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi)bencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
7-((3,4-difluorobencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
5-(((1,2-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo;
- 35 7-((3,4-difluorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
(R)-5-(((1,2-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)-2-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)benzonitrilo;
3-(((1,2,2-trimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)oxi)metil)benzonitrilo;

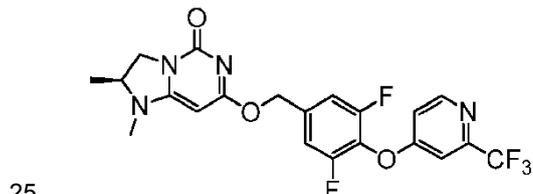
- 7-((3-cloro-5-fluorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
 (S)-7-((4-(3,4-difluorofenoxi)-3,5-difluorobencil)oxi)-1,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
 7-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
 7-((4-((5-cloropiridin-3-il)oxi)-3,5-difluorobencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
 5 7-((3,5-difluorobencil)oxi)-1-etil-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
 (S)-7-((3-fluoro-4-(4-fluorofenoxi)bencil)oxi)-2-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
 (S)-7-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-2-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
 7-(3,5-difluorofenetoxi)-1,2,2-trimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
 7-((4-((6-cloropiridin-3-il)oxi)-3,5-difluorobencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
 10 7-((3,5-difluoro-4-((6-fluoropiridin-3-il)oxi)bencil)oxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
 7-((2,4-difluorobencil)oxi)-1-isopropil-2,2-dimetil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
 7-((2,3-difluorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-3,3-dideutero-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
 7-((3,5-difluorobencil)oxi)-1,2,2-trimetil-3,3-dideutero-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona; y
 (R)-7-((3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)bencil)oxi)-2-metil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-5(1H)-ona;
 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 12. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en el tratamiento de enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer o aterosclerosis.

13. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en terapia.

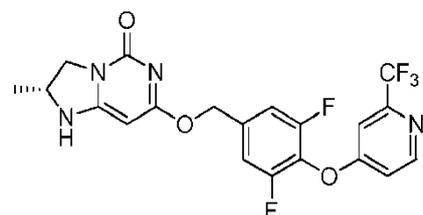
14. El compuesto para uso según la reivindicación 12 o 13, que es



o

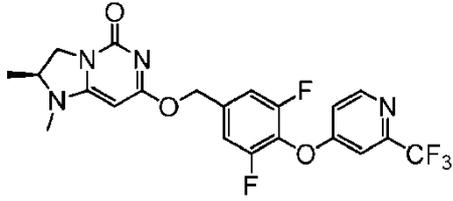


o



o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

15. El compuesto para uso según la reivindicación 12, que es



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el uso es para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer.