

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 985 167**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/08 (2006.01)
C07D 498/08 (2006.01)
A61K 31/4995 (2006.01)
A61K 31/5386 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.06.2018 PCT/EP2018/064977**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **20.12.2018 WO18228907**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2018 E 18728646 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2024 EP 3638675**

(54) Título: **Imidazopirimidinas diazabicíclicas sustituidas y su uso para el tratamiento de trastornos respiratorios**

(30) Prioridad:

**14.06.2017 EP 17176046
26.09.2017 EP 17193252**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.11.2024

(73) Titular/es:

**BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (50.0%)
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen, DE y
BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(50.0%)**

(72) Inventor/es:

**DELBECK, MARTINA;
HAHN, MICHAEL;
MÜLLER, THOMAS;
LUSTIG, KLEMENS;
COLLINS, KARL;
LINDNER, NIELS;
NICOLAI, JANINE;
BECK-BROICHSSITTER, MORITZ;
ALBUS, UDO;
GEHRING, DORIS y
ROSENSTEIN, BJÖRN**

(74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PESES, Gustavo Adolfo

ES 2 985 167 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

Imidazopirimidinas diazabicíclicas sustituidas y su uso para el tratamiento de trastornos respiratorios

- 5 La presente solicitud se refiere a nuevos derivados de imidazo[1,2-a]pirimidina diazabicíclicos sustituidos, procedimientos para su preparación, a su uso solos o en combinaciones para el tratamiento y/o prevención de enfermedades y su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, en particular para el tratamiento y/o prevención de trastornos respiratorios, incluyendo trastornos respiratorios relacionados con el sueño, tales como la apnea obstrutiva y la apnea central del sueño y el ronquido.
- 10 Los canales de potasio son prácticamente proteínas de membrana ubicuas que están involucradas en una gran cantidad de distintos procesos fisiológicos. Aquí también se incluye la regulación del potencial de membrana y la excitabilidad eléctrica de las neuronas y las células musculares. Los canales de potasio se dividen en tres grupos principales que difieren en la cantidad de dominios transmembrana (2, 4 o 6). El grupo de canales de potasio donde dos dominios que forman poros están flanqueados por cuatro dominios transmembrana se denominan canales K_{2P}. Funcionalmente, los canales K_{2P} median, de forma sustancialmente independiente del tiempo y el voltaje, las corrientes de fondo K⁺ y su aporte al mantenimiento del potencial de membrana en reposo es esencial. La familia de los canales K_{2P} incluye 15 miembros que se dividen en seis subfamilias, en base a las similitudes de secuencia, estructura y función: TWIK, TREK, TASK, TALK, THIK y TRESK.
- 15 De interés particular son TASK-1 (KCNK3 o K2P3.1) y TASK-3 (KCNK9 o K2P9.1) de la subfamilia TASK (*canal K⁺ sensible al ácido relacionado con TWIK*). Funcionalmente, estos canales se caracterizan por el hecho de que, durante el mantenimiento de las cinéticas independientes al voltaje, tienen flujos de "filtrado" o de "fondo" que fluyen a través de ellos y responden a varias influencias fisiológicas y patológicas aumentando o reduciendo su actividad. La reacción sensible a un cambio del pH extracelular es característica de los canales TASK: Con un pH ácido se inhiben los canales y con un pH alcalino se activan.
- 20 TASK-1 se expresa principalmente en el sistema nervioso central y en el sistema cardiovascular. La expresión relevante de TASK-1 se demostró en el cerebro, en los ganglios espinales, en motoneuronas del nervio hipogloso (*Nervus hypoglossus*) y del nervio trigémino (*Nervus trigeminus*), en el corazón, el glomus carotídeo (*Glomus caroticum*), en la arteria pulmonar, en la aorta, en el pulmón, en el páncreas, en la placenta, en el útero, en el riñón, en la glándula suprarrenal, en el intestino delgado y en el estómago y también en los linfocitos T. TASK-3 se expresa principalmente en el sistema nervioso central. La expresión relevante de TASK-3 se demostró en el cerebro, en las motoneuronas del nervio hipogloso (*Nervus hypoglossus*) y del nervio trigémino (*Nervus trigeminus*) y en las células neuroepiteliales del glomus carotídeo (*Glomus caroticum*) y en el pulmón y también en los linfocitos T. Una expresión menor se encuentra en el corazón, el estómago, el tejido testicular y la glándula suprarrenal.
- 25 Los canales TASK-1 y TASK-3 desempeñan un papel en la regulación de la respiración. Ambos canales se expresan en las neuronas respiratorias del centro respiratorio en el tronco cerebral, entre otras en neuronas que generan el ritmo respiratorio (el grupo respiratorio ventral con el complejo de pre-Bötzinger) y en el locus cerúleo noradrenérgico (*Locus caeruleus*) y también en las neuronas serotonérquicas de los núcleos del rafe. Debido a la dependencia del pH, aquí los canales TASK tienen la función de un sensor que traduce los cambios en el pH extracelular a las señales celulares correspondientes [Bayliss et al., *Pflugers Arch.* 467, 917-929 (2015)]. TASK-1 y TASK-3 también se expresan en el glomus carotídeo (*Glomus caroticum*), un quimiorreceptor periférico que mide el pH, el contenido de O₂ y CO₂ de la sangre y transmite señales al centro respiratorio en el tronco cerebral para regular la respiración. Se demostró que los ratones con inactivación de TASK-1 tienen una respuesta ventilatoria reducida (aumento de la velocidad de respiración y el volumen corriente) a la hipoxia y la hipercapnia normoxica [Trapp et al., *J. Neurosci.* 28, 8844-8850 (2008)]. Adicionalmente, los canales TASK-1 y TASK-3 se demostraron en las motoneuronas del nervio hipogloso (*Nervus hypoglossus*), el 12vo nervio craneal, que tiene un papel importante en mantener abiertas las vías respiratorias superiores [Berg et al., *J. Neurosci.* 24, 6693-6702 (2004)].
- 30 35 40 45 50 55 En un modelo de apnea del sueño en un cerdo anestesiado, la administración intranasal de un bloqueador del canal de potasio que bloquea el canal TASK-1 en el rango nanomolar produjo la inhibición de la colapsabilidad de la musculatura respiratoria faríngea y la sensibilización del reflejo de presión negativa de las vías respiratorias superiores. Se supone que la administración intranasal del bloqueador del canal de potasio despolariza los mecanorreceptores en las vías respiratorias superiores y a través de la activación del reflejo de presión negativa, produce un aumento de la actividad de la musculatura de las vías superiores, por lo tanto estabilizando las vías respiratorias superiores y evitando el colapso. En virtud de la estabilización de las vías respiratorias superiores, el bloqueo del canal TASK puede ser de gran importancia para la apnea obstrutiva del sueño y también para el ronquido [Wirth et al., *Sleep* 36, 699-708 (2013); Kiper et al., *Pflugers Arch.* 467, 1081-1090 (2015)].
- La apnea obstrutiva del sueño (AOS) es un trastorno respiratorio relacionado con el sueño que se caracteriza por la presencia de episodios repetidos de obstrucción de las vías respiratorias superiores. Cuando se inspira aire, la permeabilidad de las vías respiratorias superiores se garantiza por la interacción de dos fuerzas opuestas. Los efectos dilatadores de la musculatura de las vías respiratorias superiores contrarrestan la presión intraluminal negativa, la cual contrae el lumen. La contracción activa del diafragma y los otros músculos respiratorios auxiliares genera una presión negativa en las vías respiratorias, por lo que constituye la fuerza motora de la respiración. La estabilidad del tracto

respiratorio superior se determina sustancialmente mediante la propiedad de coordinación y contracción de los músculos dilatadores de las vías respiratorias superiores.

- El músculo geniogloso (*Musculus genioglossus*) desempeña un papel determinante en la patogénesis de la apnea obstructiva del sueño. La actividad del músculo geniogloso (*Musculus genioglossus*) aumenta al reducirse la presión en la faringe en el sentido de un mecanismo de compensación dilatador. Inervado por el nervio hipogloso (*Nervus hypoglossus*) lleva la lengua hacia adelante y hacia abajo, ensanchando por lo tanto la vía respiratoria faríngea [Verse *et al.*, *Somnologie* 3, 14-20 (1999)]. La tensión de los músculos dilatadores de las vías respiratorias superiores se modula, por ejemplo, mediante mecanorreceptores/receptores de estiramiento en la cavidad nasal-faringe [Bouillette *et al.*, *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 46, 772-779 (1979)]. En los pacientes dormidos que sufren de graves apneas del sueño, con anestesia local del tracto respiratorio superior, se observa una reducción adicional de la actividad del músculo geniogloso [Berry *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 156, 127-132 (1997)]. Los pacientes que sufren de apneas obstructivas del sueño tienen una mortalidad y morbilidad altas como resultado de trastornos cardiovasculares, tales como hipertensión, infarto de miocardio y apoplejía [Vrints *et al.*, *Acta Clin. Belg.* 68, 169-178 (2013)].
- En el caso de la apnea central del sueño, debido a la disminución de la función cerebral y la disminución de la regulación respiratoria ocurren inhibiciones episódicas del impulso respiratorio. Los trastornos respiratorios centrales tienen como resultado paros respiratorios mecánicos, es decir, durante estos episodios no hay actividad respiratoria; temporalmente, todos los músculos respiratorios, incluyendo el diafragma, se encuentran en reposo. En el caso de la apnea central del sueño no hay obstrucción de las vías respiratorias superiores.
- En el caso del ronquido primario, del mismo modo tampoco hay obstrucción de las vías respiratorias superiores. Sin embargo, debido a la constreñimiento de las vías respiratorias superiores, aumenta la velocidad de flujo del aire que se inhala y exhala. Esto, junto con la relajación de la musculatura, produce que los tejidos blandos de la cavidad oral y la faringe aleteen en el flujo de aire. Esta vibración suave genera los típicos sonidos del ronquido.
- El ronquido obstructorio (*upper airway resistance syndrome, heavy snoring* [síndrome de resistencia de las vías respiratorias superiores, ronquido fuerte], síndrome de hipopnea) es producido por una obstrucción parcial repetida de las vías respiratorias superiores durante el sueño. Esto tiene como resultado una mayor resistencia respiratoria y por lo tanto un aumento del trabajo de respiración con fluctuaciones significativas de la presión intratorácica. Durante la inspiración, la presión intratorácica negativa puede alcanzar valores similares a los que se encuentran como resultado de una obstrucción completa de las vías respiratorias durante la apnea obstructiva del sueño. Las consecuencias patofisiológicas para el corazón, la circulación y la calidad del sueño corresponden con las de la apnea obstructiva del sueño. Tal como sucede con la apnea obstructiva del sueño, se supone que la patogénesis es un mecanismo de reflejo disminuido de los músculos dilatadores de la faringe durante la inspiración al estar durmiendo. Frecuentemente, el ronquido obstructorio es la etapa preliminar de la apnea obstructiva del sueño [Hollandt *et al.*, *HNO* 48, 628-634 (2000)].
- Además, también parece que los canales TASK desempeñan un papel en la apoptosis de las neuronas. En el modelo animal de encefalomielitis autoinmune inducida por la glicoproteína mielínica oligodendrocitaria (MOG), un modelo animal de esclerosis múltiple, los ratones con inactivación de TASK-1 mostraron una degeneración neuronal reducida. Al prevenir la apoptosis neuronal, la inhibición de los canales TASK parece actuar de forma neuroprotectora y por lo tanto puede ser de interés para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos [Bittner *et al.*, *Brain* 132, 2501-2516 (2009)].
- Además, se ha descrito que los linfocitos T expresan canales TASK-1 y TASK-3 y que la inhibición de estos canales conlleva una producción reducida de citocina y la proliferación luego de la estimulación de linfocitos T. La inhibición selectiva de los canales TASK en los linfocitos T mejoró el transcurso de la enfermedad en un modelo animal de esclerosis múltiple. El bloqueo de los canales TASK puede ser por lo tanto de importancia para el tratamiento de los trastornos autoinmunes [Meuth *et al.*, *J. Biol. Chem.* 283, 14559-14579 (2008)].
- TASK-1 y TASK-3 también se expresan en el corazón [Rinné *et al.*, *J. Mol. Cell. Cardiol.* 81, 71-80 (2015)]. Ya que TASK-1 se expresa de forma particularmente fuerte en el sistema de conducción de estímulos nerviosos y en la aurícula, este canal puede desempeñar un papel en la interrupción de la conducción de estímulos o en el desencadenamiento de arritmias supraventriculares. En el corazón, TASK-1 parece contribuir con una corriente de fondo, que por su parte contribuye con el mantenimiento del potencial de reposo, la duración del potencial de acción y la repolarización [Kim *et al.*, *Am. J. Physiol.* 277, H1669-1678 (1999)]. Al usar células de músculo cardíaco de humano, se demostró que el bloqueo de la corriente de iones de TASK-1 tiene como resultado un potencial de acción más prolongado [Limberg *et al.*, *Cell. Physiol. Biochem.* 28, 613-624 (2011)]. Adicionalmente, se demostró un tiempo QT prolongado en los ratones con inactivación de TASK-1 [Decher *et al.*, *Cell. Physiol. Biochem.* 28, 77-86 (2011)]. Por lo tanto, la inhibición de los canales TASK puede ser de importancia para el tratamiento de arritmias cardíacas, en particular la fibrilación auricular.

En determinados recipientes, también parece que los canales TASK desempeñan un papel en la regulación del tono vascular. Se observó una expresión relevante de TASK-1 en los músculos lisos de las arterias pulmonares y mesentéricas. En estudios de las células de músculo liso de arterias pulmonares de humano se demostró que TASK-1 desempeña un papel en la regulación del tono vascular pulmonar. TASK-1 puede estar involucrado en la

vasoconstricción pulmonar inducida por acidosa e hipóxica [Tang *et al.*, *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* **41**, 476-483 (2009)].

En las células glomerulares de la corteza suprarrenal, TASK-1 desempeña un papel en la conductividad del potasio [Czirjak *et al.*, *Mol. Endocrinol.* **14**, 863-874 (2000)].

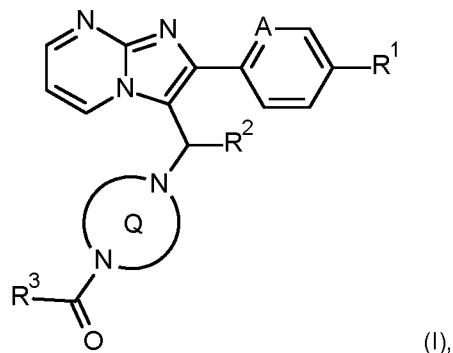
5 Posiblemente, los canales TASK también desempeñan un papel importante en la apoptosis y la tumorigénesis. En biopsias de cáncer de mama, cáncer de colon y cáncer de pulmón y también en cáncer de próstata en metástasis y en las células de melanoma, se encontró que TASK-3 está fuertemente sobreexpresado [Mu *et al.*, *Cancer Cell* **3**, 297-302 (2003); Kim *et al.*, *APMIS* **112**, 588-594 (2004); Pocsai *et al.*, *Cell. Mol. Life Sci.* **63**, 2364-2376 (2006)]. Una mutación puntual en el canal TASK-3, que apaga la función del canal, cancela de forma simultánea la acción de formación de tumores (proliferación, crecimiento tumoral, resistencia a la apoptosis) [Mu *et al.*, *Cancer Cell* **3**, 297-302 (2003)]. La sobreexpresión de TASK-3 y TASK-1 en una línea celular de fibroblastos murinos (células C8) inhibe las vías de apoptosis intracelular [Liu *et al.*, *Brain Res.* **1031**, 164-173 (2005)]. Por consiguiente, el bloqueo de los canales TASK también puede ser relevante para el tratamiento de varios trastornos neoplásicos.

10 15 Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar sustancias novedosas que actúen como bloqueadores potentes y selectivos de canales TASK-1 y TASK-3 y que, como tales, sean adecuadas en particular para el tratamiento y/o prevención de trastornos respiratorios, incluyendo trastornos respiratorios relacionados con el sueño tales como las apneas obstrutivas y centrales del sueño y los ronquidos, y también otros trastornos.

20 US 2002/0022624-A1 describe varios derivados de azaindol, tales como imidazo[1,2-a]piridinas como antagonistas de sustancia P para el tratamiento de trastornos del SNC. WO 02/02557-A2 y WO 2009/143156-A2 reivindican derivados de 2-fenilimidazo[1,2-a]piridina que, como moduladores de receptores GABA_A, son adecuados para tratar trastornos del SNC. WO 2011/113606-A1 y WO 2012/143796-A2 divulgán derivados de imidazol bicíclicos adecuados para el tratamiento de infecciones bacterianas y trastornos inflamatorios. EP 2 671 582-A1 divulga derivados de imidazol bicíclicos y opciones para su uso terapéutico como inhibidores de canales de calcio de tipo T. WO 2012/130322-A1 describe derivados de 2,6-diaril-3-(piperazinometil)imidazo[1,2-a]piridina, que, en virtud de su actividad inhibidora de HIF-1, son adecuados en particular para el tratamiento de trastornos inflamatorios e hiperproliferativos. WO 2014/187922-A1 divulga varios derivados de 2-fenil-3-(piperazinometil)imidazo[1,2-a]piridina y derivados de 2-fenil-3-(piperazinometil)imidazo[1,2-a]pirazina, como inhibidores de los transportadores de glucosa (GLUT) que pueden usarse para tratar trastornos inflamatorios, proliferativos, metabólicos, neurológicos y/o autoinmunes. Entre otros, los documentos WO 2015/144605-A1 y WO 2017/050732-A1 describen compuestos de amina acilados bicíclicos que son adecuados como inhibidores de la autotaxina y la producción de ácido lisofosfatídico para el tratamiento de diversos trastornos. En WO 2016/084866-A1, WO 2016/085783-A1 y WO 2016/088813-A1 se describen compuestos diazabicíclicos acilados que debido a su efecto antagonista sobre los receptores de orexina pueden usarse para tratar trastornos neurodegenerativos, neurológicos y psiquiátricos, para trastornos mentales y para trastornos de la alimentación y del sueño, en particular para el insomnio. El documento WO 2013/037914 A1 describe 4,5,6,7-tetrahidro-IH-pirazolo[4,3-c]piridinas como inhibidores de TASK para el tratamiento de trastornos respiratorios relacionados con el sueño.

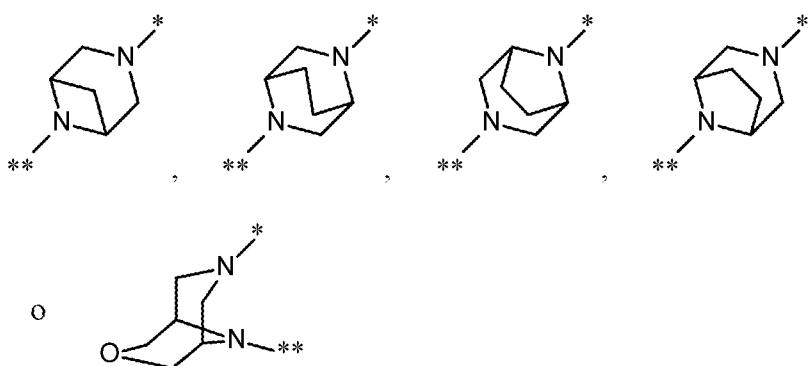
30 35 Además, el compuesto 4-[(2-fenilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)metil]piperazin-1-carboxilato de etilo [CAS Registry-Nr. 1783141-19-4] está indexado por *Chemical Abstracts* como sustancia de "biblioteca química" sin referencia bibliográfica; aún no se ha descrito un uso médico-terapéutico para este compuesto.

40 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I)



en la que

el anillo Q es un diaza-heterobiciclo de la fórmula



donde * señala el enlace al grupo CHR^2 adyacente y ** señala el enlace al grupo carbonilo,

A es CH o N ,

R^1 es halógeno, ciano, ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-alquilo, ciclopropilo o ciclobutilo,

5 donde ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-alquilo puede estar sustituido hasta tres veces con flúor y ciclopropilo y ciclobutilo pueden estar sustituido hasta dos veces con flúor,

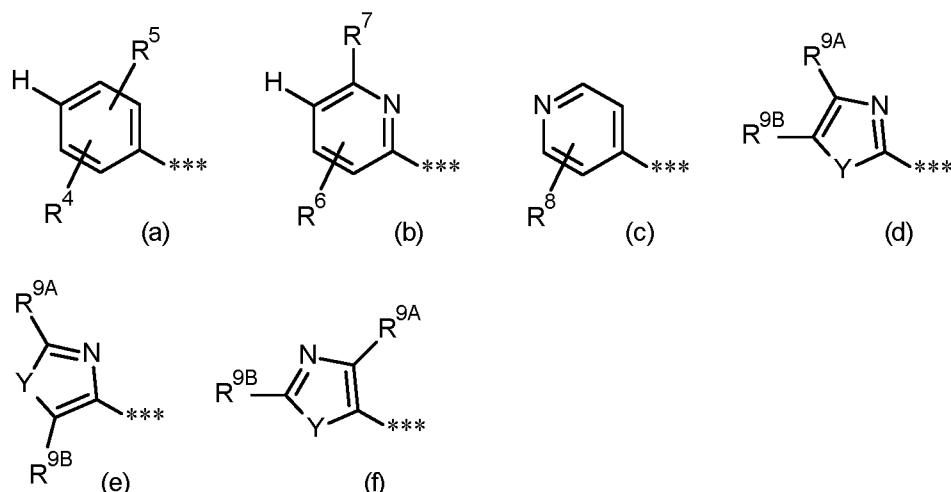
R^2 es hidrógeno o metilo,

y

R^3 es ($\text{C}_4\text{-C}_6$)-cicloalquilo, en el que un grupo CH_2 de anillo puede reemplazarse por $-\text{O}-$

10 o

R^3 es un grupo fenilo de la fórmula (a), un grupo piridilo de la fórmula (b) o (c) o un grupo azol de la fórmula (d), (e) o (f)



donde *** señala el enlace con el grupo carbonilo adyacente y

15 R^4 significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o metilo,

R^5 significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, ($\text{C}_1\text{-C}_3$)-alquilo o ($\text{C}_1\text{-C}_3$)-alcoxi,

donde ($\text{C}_1\text{-C}_3$)-alquilo y ($\text{C}_1\text{-C}_3$)-alcoxi pueden estar sustituidos hasta tres veces con flúor,

R^6 significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o metilo,

20 R^7 significa hidrógeno, ($\text{C}_1\text{-C}_3$)-alcoxi, ciclobutiloxi, oxetan-3-iloxi, tetrahidrofurano-3-iloxi, tetrahidro-2H-piran-4-iloxi, mono-($\text{C}_1\text{-C}_3$)-alquilamino, di-($\text{C}_1\text{-C}_3$)-alquilamino o ($\text{C}_1\text{-C}_3$)-alquilsulfanilo,

donde ($\text{C}_1\text{-C}_3$)-alcoxi puede estar sustituido hasta tres veces con flúor,

- R⁸ significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, (C₁-C₃)-alquilo o (C₁-C₃)-alcoxi,
- R^{9A} y R^{9B} son iguales o diferentes y significan independientemente uno de otro hidrógeno, flúor, cloro, bromo, (C₁-C₃)-alquilo, ciclopropilo o (C₁-C₃)-alcoxi,
- donde (C₁-C₃)-alquilo y (C₁-C₃)-alcoxi pueden estar sustituidos hasta tres veces con flúor,
- 5 e
- Y significa O o S,
- o
- R³ es un grupo -OR¹⁰ o -NR¹¹R¹², donde
- R¹⁰ significa (C₁-C₆)-alquilo, (C₄-C₆)-cicloalquilo o [(C₃-C₆)-cicloalquil]metilo,
- 10 R¹¹ significa hidrógeno o (C₁-C₃)-alquilo
- y
- R¹² significa (C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₆)-cicloalquilo, fenilo o bencilo,
- donde (C₁-C₆)-alquilo puede estar sustituido hasta tres veces con flúor
- y
- 15 en el que fenilo y el grupo fenilo en bencilo pueden estar sustituidos hasta tres veces, igual o diferente, con un radical seleccionado del grupo que comprende flúor, cloro, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi y (trifluorometilo)sulfanilo,
- o
- 20 R¹¹ y R¹² están unidos entre sí y junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de pirrolidina, de piperidina, de morfolina o de tiomorfolina,
- y las sales, solvatos y solvatos de la sales de los mismos.
- Los compuestos de la invención son los compuestos de la fórmula (I) y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos, son los compuestos abarcados por la fórmula (I) de las fórmulas (I-A), (I-B), (I-C), (I-D) y (I-E) mencionadas a continuación y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos y son los compuestos abarcados por la fórmula (I)
- 25 en lo sucesivo denominados modalidades y las sales, solvatos y solvatos de las sales de estos, en la medida en que los compuestos abarcados por la fórmula (I) y mencionados a continuación ya no sean las sales, solvatos y solvatos de las sales.
- Las sales preferidas en el contexto de la presente invención son sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención. También se comprenden las sales que en sí mismas no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas pero que se pueden usar, por ejemplo, para aislar, purificar o almacenar los compuestos de la invención.
- 30 Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido benzoico y ácido embónico.
- 35 Los solvatos en el contexto de la invención se describen como las formas de los compuestos de la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido a través de la coordinación con moléculas de solvente. Los hidratos son una forma específica de los solvatos donde la coordinación es con agua. Los solvatos preferidos en el contexto de la presente invención son hidratos.
- 40 Los compuestos de la invención pueden, dependiendo de su estructura, existir en distintas formas estereoisoméricas, es decir, en la forma de isómeros configuracionales o si corresponde, como isómeros conformacionales (enantiómeros y/o diastereómeros, incluyendo aquellos en el caso de atropisómeros). La presente invención por lo tanto comprende los enantiómeros y diastereómeros y las mezclas respectivas de los mismos. Los constituyentes homogéneos estereoisoméricamente pueden aislarse de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros de forma conocida; preferentemente se usan procesos de cromatografía con este fin, especialmente la cromatografía HPLC en una fase de separación aquíral o quiral. En el caso de aminas quirales como productos intermedios o finales, la separación también se puede hacer en forma alternativa mediante sales diastereoméricas usando ácidos carboxílicos enantioméricamente puros.

Si los compuestos de la invención pueden existir en forma tautomérica, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

La presente invención también comprende todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos de la invención. En la presente se entiende que una variante isotópica de un compuesto de la invención significa un compuesto donde al menos un átomo dentro del compuesto de la invención fue intercambiado por otro átomo del mismo número atómico, pero con masa atómica diferente que la masa atómica que general o predominantemente tiene lugar en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en un compuesto de la invención son los de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I y ^{131}I . Ciertas variantes isotópicas particulares de un compuesto de la invención, especialmente aquellas en las que se incorporó uno o más isótopos radioactivos, pueden ser beneficiosas, por ejemplo, para el estudio del mecanismo de acción o de la distribución del ingrediente activo en el cuerpo; debido a la producción y detectabilidad comparativamente fáciles, los compuestos marcados con isótopos ^3H o ^{14}C son particularmente adecuados para este propósito. Además, la incorporación de isótopos, por ejemplo de deuterio, puede producir beneficios terapéuticos particulares como consecuencia de una mayor estabilidad metabólica del compuesto, por ejemplo una extensión de la semivida en el cuerpo o una reducción de la dosis activa requerida; tales modificaciones de los compuestos de la invención pueden, por lo tanto, posiblemente constituir una modalidad preferida de la presente invención. Las variantes isotópicas de los compuestos de la invención se pueden preparar mediante procesos comúnmente utilizados conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante los procedimientos descritos a continuación y los procedimientos descritos en los ejemplos de trabajo, usando modificaciones isotópicas correspondientes de los respectivos reactivos y/o compuestos de partida.

En el contexto de la presente invención, a menos que se indique lo contrario, los sustituyentes y radicales se definen de la siguiente forma:

En el contexto de la invención ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-alquilo representa un radical de alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo, se pueden mencionar: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, sec.-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 2-hexilo y 3-hexilo.

En el contexto de la invención ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-alquilo representa un radical de alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo, se pueden mencionar: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, sec.-butilo y *terc*-butilo.

En el contexto de la invención ($\text{C}_1\text{-C}_3$)-alquilo representa un radical de alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono. A modo de ejemplo, se pueden mencionar: metilo, etilo, *n*-propilo e isopropilo.

En el contexto de la invención ($\text{C}_1\text{-C}_3$)-alcoxi representa un radical de alcoxi de cadena recta o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono. A modo de ejemplo, se pueden mencionar: metoxi, etoxi, *n*-propoxi e isopropoxi.

En el contexto de la invención mono-($\text{C}_1\text{-C}_3$)-alquilamino representa un grupo amino con un sustituyente alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono. A modo de ejemplo, se pueden mencionar: metilamino, etilamino, *n*-propilamino e isopropilamino.

En el contexto de la invención di-($\text{C}_1\text{-C}_3$)-alquilamino representa un grupo amino con dos sustituyentes alquilo de cadena recta o ramificada idénticos o diferentes, con 1 a 3 átomos de carbono cada uno. A modo de ejemplo, se pueden mencionar: *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-*n*-propilamino, *N*-isopropil-*N*-metilamino, *N,N*-di-*n*-propilamino, *N*-isopropil-*N*-*n*-propilamino y *N,N*-diisopropilamino.

En el contexto de la invención ($\text{C}_1\text{-C}_3$)-alquilsulfanilo [también conocido como ($\text{C}_1\text{-C}_3$)-alquiltio] representa un radical de alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono, que está vinculado a través de un átomo de S al resto de la molécula. A modo de ejemplo, se pueden mencionar: metilsulfanil, etilsulfanil, *n*-propilsulfanil e isopropilsulfanilo.

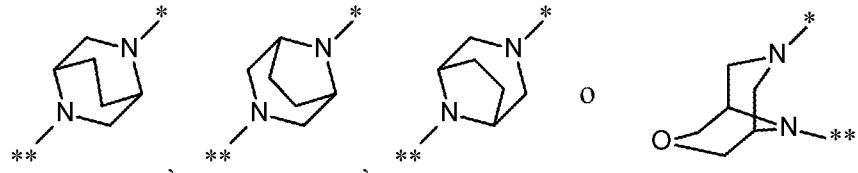
En el contexto de la invención ($\text{C}_3\text{-C}_6$)-cicloalquilo representa un grupo cicloalquilo saturado monocíclico con 3 a 6 átomos de carbono del anillo. A modo de ejemplo, se pueden mencionar: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

En el contexto de la invención ($\text{C}_4\text{-C}_6$)-cicloalquilo representa un grupo cicloalquilo saturado monocíclico con 4 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo, se pueden mencionar: ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

En el contexto de la invención halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Se da preferencia al flúor, cloro o bromo.

En el contexto de la presente invención, todos los radicales que aparecen más de una vez se definen independientemente entre sí. Cuando los radicales en los compuestos de la invención están sustituidos, los radicales pueden estar mono o polisustituidos, a menos que se especifique lo contrario. Se prefiere la sustitución por un sustituyente o por dos sustituyentes, idénticos o diferentes. Se da preferencia particular a la sustitución por un sustituyente.

Se da preferencia en el contexto de la presente invención a los compuestos de la fórmula (I), en la que el anillo Q es un diaza-heterobiciclo de la fórmula



donde * señala el enlace al grupo CHR^2 adyacente y ** señala el enlace al grupo carbonilo,

5 A es CH ,

R^1 es flúor, cloro, bromo, metilo, isopropilo, *terc*-butilo, ciclopropilo o ciclobutilo,

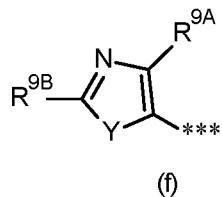
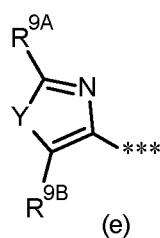
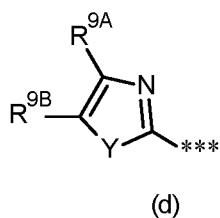
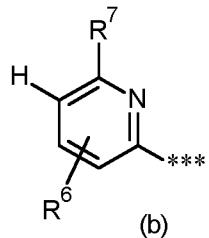
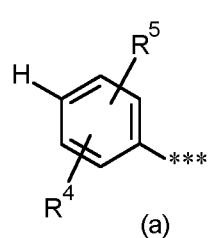
R^2 es hidrógeno,

y

R^3 es ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo

10 o

R^3 es un grupo fenilo de la fórmula (a), un grupo piridilo de la fórmula (b) o un grupo azol de la fórmula (d), (e) o (f)



donde *** señala el enlace con el grupo carbonilo adyacente y

15 R^4 significa hidrógeno, flúor o cloro,

R^5 significa flúor, cloro, ciano, ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$)-alquilo, ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$)-alcoxi o trifluorometoxi,

R^6 significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o metilo,

R^7 significa ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$)-alcoxi, ciclobutiloxi o ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$)-alquilsulfanilo,

donde ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$)-alcoxi puede estar sustituido hasta tres veces con flúor,

20 R^{9A} y R^{9B} son iguales o diferentes y significan independientemente uno de otro hidrógeno, cloro, bromo, ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$)-alquilo o ciclopropilo,

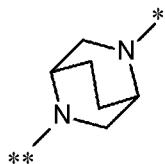
donde ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$)-alquilo puede estar sustituido hasta tres veces con flúor,

e

Y significa O o S,

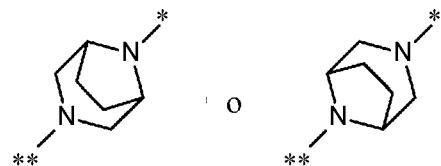
25 y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

Una realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que el anillo Q es un diaza-heterobiciclo de la fórmula



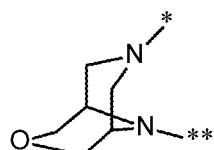
donde * señala el enlace al grupo CHR^2 adyacente y ** señala el enlace al grupo carbonilo,
5 y las sales, solvatos y solvatos de la sales de los mismos.

Una realización particular adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que el anillo Q es un diaza-heterobiciclo de la fórmula



donde * señala el enlace al grupo CHR^2 adyacente y ** señala el enlace al grupo carbonilo,
10 y las sales, solvatos y solvatos de la sales de los mismos.

Una realización particular adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que el anillo Q es un diaza-heterobiciclo de la fórmula



donde * señala el enlace al grupo CHR^2 adyacente y ** señala el enlace al grupo carbonilo,
15 y las sales, solvatos y solvatos de la sales de los mismos.

Una realización particular adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que A es CH ,

y las sales, solvatos y solvatos de la sales de los mismos.

Una realización particular adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R¹ es cloro, bromo, isopropilo o ciclopropilo,
20 y las sales, solvatos y solvatos de la sales de los mismos.

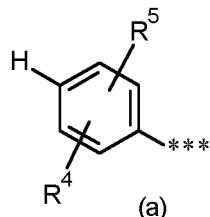
Una realización particular adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R² es hidrógeno,

y las sales, solvatos y solvatos de la sales de los mismos.

25 Una realización particular adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ es ciclopentilo o ciclohexilo,

y las sales, solvatos y solvatos de la sales de los mismos.

Una realización particular adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ es un grupo fenilo de la fórmula (a)



donde *** señala el enlace con el grupo carbonilo adyacente,

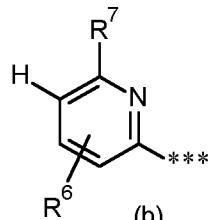
5 R⁴ significa hidrógeno, flúor o cloro

y

R⁵ significa flúor, cloro, (C₁-C₃)-alquilo o (C₁-C₃)-alcoxi, y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

Una realización particular adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que

10 R^3 es un grupo piridilo de la fórmula (b)



donde *** señala el enlace con el grupo carbonilo adyacente.

R^6 significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o metilo

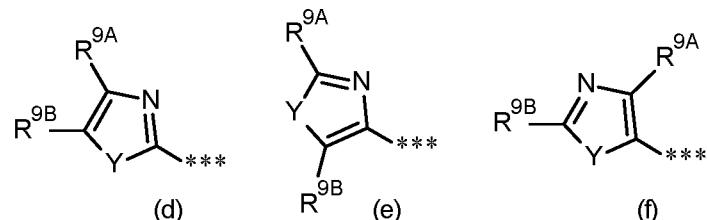
V

15 R⁷ significa (C₁-C₃)-alcoxi, ciclobutiloxi o (C₁-C₃)-alquilsulfanilo.

donde (C_1-C_3)-alcoxi puede estar sustituido hasta tres veces con flúor, y las sales, solvatos y solvatos de la sales de los mismos.

Una realización particular adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que

R³ es un grupo azol de la fórmula (d), (e) o (f)



donde *** señala el enlace con el grupo carbonilo adyacente,

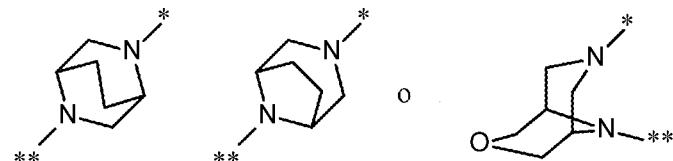
R^9A y R^9B son iguales o diferentes y significan independientemente uno de otro hidrógeno, cloro, bromo, (C_1-C_3)-alquilo o ciclopropilo.

donde (C_1-C_3)-alquilo puede estar sustituido hasta tres veces con flúor,

Y significa O o S,

y las sales, solvatos y solvatos de la sales de los mismos.

Particularmente preferidos en el contexto de la presente invención son compuestos de fórmula (I), en la que el anillo Q es un diaza-heterobiciclo de la fórmula



5

donde * señala el enlace al grupo CHR^2 adyacente y ** señala el enlace al grupo carbonilo,

A es CH,

R^1 es cloro, bromo, isopropilo o ciclopropilo,

R^2 es hidrógeno,

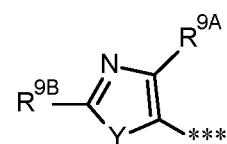
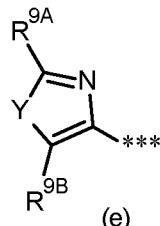
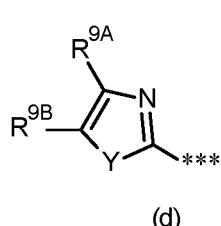
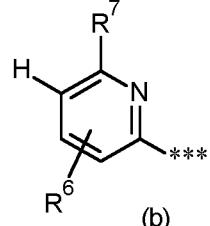
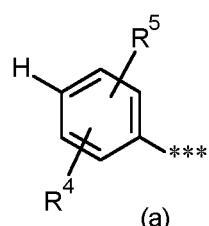
10

y

R^3 es ciclopentilo o ciclohexilo

o

R^3 es un grupo fenilo de la fórmula (a), un grupo piridilo de la fórmula (b) o un grupo azol de la fórmula (d), (e) o (f)



15

(f)

donde *** señala el enlace con el grupo carbonilo adyacente y

R^4 significa hidrógeno, flúor o cloro,

R^5 significa flúor, cloro, metilo, isopropilo, metoxi o etoxi,

R^6 significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o metilo,

20 R^7 significa metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, isopropoxi, ciclobutiloxi o metilsulfanilo,

R^{9A} y R^{9B} son iguales o diferentes y significan independientemente uno de otro hidrógeno, metilo, trifluorometilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo

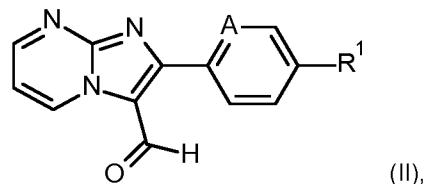
e

Y significa O o S,

25 y las sales, solvatos y solvatos de la sales de los mismos.

Independientemente de las combinaciones particulares de los radicales especificados, las definiciones radicales individuales especificadas en las combinaciones particulares o las combinaciones preferidas de radicales también se reemplazan como se deseé por definiciones de radicales de otras combinaciones. Son particularmente preferidas las combinaciones de dos o más de los intervalos preferidos mencionados anteriormente.

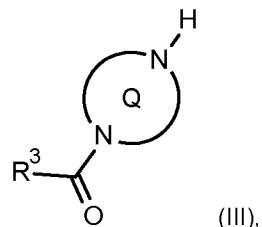
- 5 La invención proporciona además un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I) según la invención, en la que el radical R² es hidrógeno, caracterizado por que un compuesto de la fórmula (II)



en la que A y R¹ tienen el significado dado anteriormente,

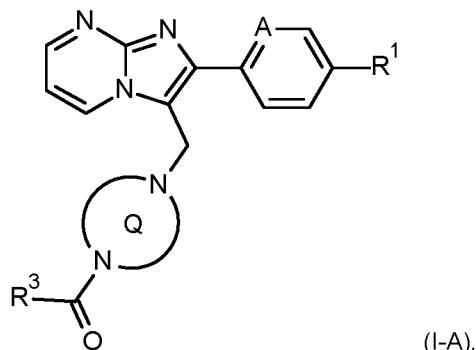
se hace reaccionar en presencia de un agente adecuado de reducción ya sea

- 10 [A] con un compuesto de la fórmula (III)



en la que R³ y el anillo Q tienen el significado dado anteriormente,

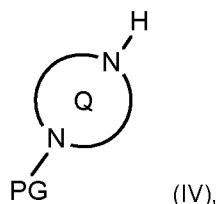
a un compuesto de la fórmula (I-A)



- 15 en la que A, R¹, R³ y el anillo Q tienen el significado dado anteriormente,

o

- [B] con un diaza-heterobiciclo protegido de fórmula (IV)

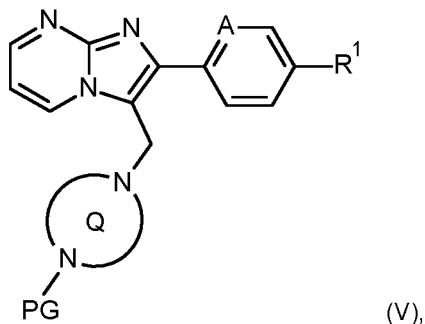


en la que el anillo Q tiene el significado dado anteriormente

- 20 y

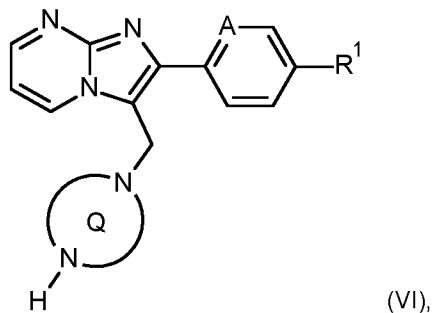
PG es un grupo protector amino adecuado tal como, por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o (9*H*-fluoreno-9-ilmetoxi)carbonilo,

para hacer reaccionar inicialmente a un compuesto de la fórmula (V)



5 en la que A, PG, R¹ y el anillo Q tienen el significado dado anteriormente,

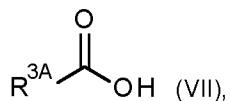
para posteriormente escindir el grupo protector PG y hacer reaccionar luego el compuesto resultante de la fórmula (VI)



en la que A, R¹ y el anillo Q tienen el significado dado anteriormente,

dependiendo del significado específico del radical R³

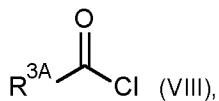
10 [B-1] con un ácido carboxílico de la fórmula (VII)



en la que

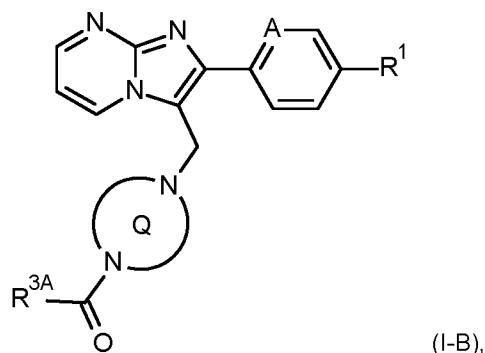
15 R^{3A} es (C₄-C₆)-cicloalquilo, donde un grupo de anillo CH₂ puede estar reemplazado por -O-, o es un grupo fenilo de la fórmula (a), un grupo piridilo de la fórmula (b) o (c) o un grupo azol de la fórmula (d), (e) o (f), como se describe anteriormente,

con activación de la función del ácido carboxílico en (VII) o se hace reaccionar con el cloruro de ácido correspondiente de la fórmula (VIII)



en la que R^{3A} tiene el significado dado anteriormente,

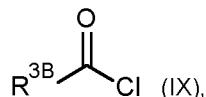
20 a un compuesto de la fórmula (I-B)



en la que A, R¹, R^{3A} y el anillo Q tienen el significado dado anteriormente,

o

[B-2] se hace reaccionar con un cloroformiato o cloruro de carbamoilo de la fórmula (IX)



5

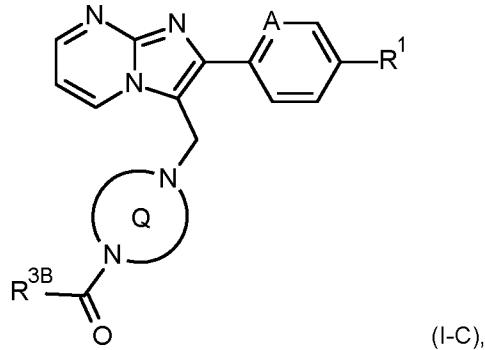
en la que

R^{3B} es el grupo -OR¹⁰ o -NR^{11A}R¹², donde

R¹⁰ y R¹² tienen el significado dado anteriormente

y

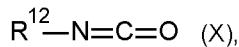
10 R^{11A} tiene el significado dado anteriormente para R¹¹, pero no es igual hidrógeno,
a un compuesto de la fórmula (I-C)



en la que A, R¹, R^{3B} y el anillo Q tienen el significado dado anteriormente,

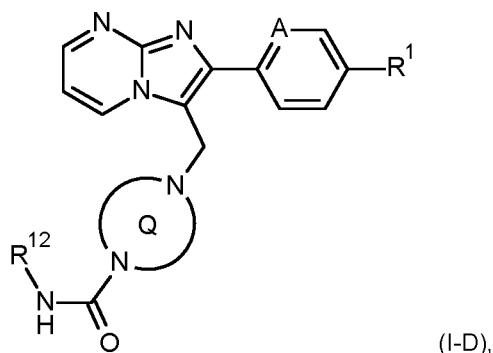
o

15 [B-3] se hace reaccionar con un isocianato de la fórmula (X)



en la que R¹² tiene el significado dado anteriormente,

a un compuesto de la fórmula (I-D)



en la que A, R¹, R¹² y el anillo Q tienen el significado dado anteriormente,

y los compuestos resultantes de las fórmulas (I-A), (I-B), (I-C) y (I-D) se separan eventualmente en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o se convierten opcionalmente con los correspondientes (i) solventes y/o (ii) ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

Los agentes de reducción apropiados para los pasos del procedimiento [A] (II) + (III) → (I-A) y [B] (II) + (IV) → (V) [aminaciones reductoras] con tales objetivos son borohidruros de metal alcalino habituales, tales como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio; se da preferencia a usar triacetoxiborohidruro de sodio. La adición de un ácido, tal como ácido acético en particular y/o un agente de deshidratación, por ejemplo un tamiz molecular u ortoformato de trimetilo u ortoformato de trietilo, puede ser ventajosa en estas reacciones.

Los solventes adecuados para estas reacciones son especialmente alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol o isopropanol, éteres tales como éter de diisopropilo, éter de metil ter-butilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, solventes apróticos polares tales como acetonitrilo o N,N-dimetilformamida (DMF) o mezclas de tales solventes; se da preferencia a usar tetrahidrofurano. Las reacciones se llevan a cabo generalmente en un intervalo de temperatura de 0 °C a +50 °C.

Como grupo protector PG en el compuesto (IV) se puede usar un grupo amino protector habitual tal como *terc*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Z) o (9*H*-fluoreno-9-ilmetoxi)carbonilo (Fmoc); se da preferencia a usar *terc*-butoxicarbonilo (Boc). La escisión del grupo protector en el paso del procedimiento [B] (V) → (VI) se lleva a cabo mediante procedimientos conocidos. Por lo tanto, el grupo *terc*-butoxicarbonilo generalmente se escinde mediante el tratamiento con un ácido fuerte tal como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o ácido trifluoroacético en un solvente inerte tal como éter de dietilo, 1,4-dioxano, diclorometano o ácido acético. En el caso de benciloxicarbonilo como grupo protector, se escinde preferentemente mediante hidrogenólisis en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como paladio sobre carbono activado. El grupo (9*H*-fluoren-9-ilmetoxi)carbonilo se elimina generalmente con la ayuda de una base secundaria de amina tal como dietilamina o piperidina [véase, por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999; P.J. Kocienski, *Protecting Groups*, 3rd edition, Thieme, 2005].

Ciertos compuestos de la fórmula (V), en particular aquellos, en los que PG representa *terc*-butoxicarbonilo, también exhiben una actividad inhibidora significativa contra TASK-1 y/o TASK-3 y por tanto están comprendidos en la connotación de la presente invención, es decir, en los compuestos de la fórmula (I).

El paso del procedimiento [B-1] (VI) + (VII) → (I-B) [formación de amidas] se lleva a cabo mediante procedimientos conocidos con la ayuda de un agente de condensación o activación. Tales agentes adecuados son, por ejemplo, carbodiimidas tales como N,N'-diethyl, N,N'-dipropil, N,N'-diisopropil, N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etylcarbodiimida (EDC), derivados de fosgено tales como N,N'-carbonildiimidazol (CDI) o cloroformato de isobutilo, compuestos de 1,2-oxazolio tales como 3-sulfato de 2-etyl-5-fenil-1,2-oxazolio o perclorato de 2-*terc*-butilo-5-metilisoxazolio, compuestos de acilamino tales como 2-etoxy-1-eticarbonil-1,2-dihidroquinolina, α-cloroenaminas tales como 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina, derivados de 1,3,5-triazina tales como cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, compuestos de fósforo tales como anhídrido n-propanofosfónico (PPA), cianofosfonato de dietilo, azida de difenilfosforilo (DPPA), cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-loxi-tris(dimetilamino)fosfonio o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-loxi-tris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP), o compuestos de uronio tales como tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), tetrafluoroborato de O-(1*H*-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TCTU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) o tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2*H*)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (PTP), opcionalmente en combinación con auxiliares adicionales tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) o N-hidroxisuccinimida (HOSu), y también como base de un carbonato de metal alcalino, por ejemplo, carbonato de sodio o carbonato de potasio, o una base amina terciaria tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina (NMM), N-metilpiperidina (NMP), piridina o 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP). El agente de

condensación o activación preferido que se utiliza es hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) en combinación con N,N-diisopropiletilamina como base.

El procedimiento alternativo a través del cloruro de carbonilo (VIII) [(VI) + (VIII) → (I-B)] se lleva a cabo generalmente en presencia de una base tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina (NMM), N-metilpiperidina (NMP), piridina, 2,6-dimetilpiridina, 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) o 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU); se da preferencia a usar trietilamina o N,N-diisopropiletilamina.

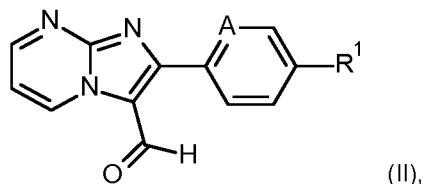
Los solventes inertes adecuados para estas reacciones que forman amidas son, por ejemplo, éteres tales como éter de dietilo, éter de diisopropilo, éter de metil *terc*-butilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o éter de bis(2-metoxietil), hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, pentano, hexano o ciclohexano, halohidrocarburos tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, o solventes apróticos polares tales como acetona, metil etil cetona, acetato de etilo, acetonitrilo, butironitrilo, piridina, dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N'-dimetilpropileneurea (DMPU) o N-metilpirrolidinona (NMP); también es posible usar mezclas de tales solventes. Se da preferencia a usar diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o mezclas de estos solventes. Las reacciones se llevan a cabo generalmente dentro de un intervalo de temperatura de -20 °C a +60 °C, preferentemente de 0 °C a +40 °C.

El procedimiento [B-2] (VI) + (IX) → (I-C) [formación de uretanos o ureas sustituidas] se lleva a cabo bajo condiciones de reacción similares con respecto al disolvente, a la adición de una base y a la temperatura, como se describe previamente para la formación de amida [B-1] (VI) + (VIII) → (I-B).

La reacción [B-3] (VI) + (X) → (I-D) también se lleva a cabo en uno de los disolventes inertes o mezclas de disolventes antes mencionados a una temperatura en el intervalo de 0 °C a +60 °C; opcionalmente se puede prescindir en esta reacción de la adición de una base.

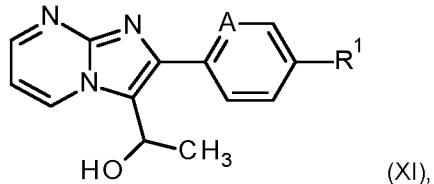
En los pasos de los procedimientos [B-1] (VI) + (VII) y (VIII) → (I-B), [B-2] (VI) + (IX) → (I-C) y [B-3] (VI) + (X) → (I-D) el compuesto amina (VI) también se puede usar en forma de una sal, por ejemplo como clorhidrato o trifluoroacetato. En tal caso, la reacción se lleva a cabo en presencia de una cantidad apropiadamente mayor de la respectiva base auxiliar usada.

Los compuestos de la fórmula (I) según la invención en la que el radical R² es metilo, pueden obtenerse haciendo reaccionar el carbaldehído de la fórmula (II) anteriormente mencionado



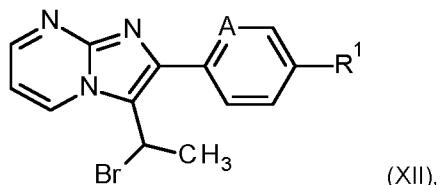
en la que A y R¹ tienen los significados dados anteriormente,

primero con bromuro de metilmagnesio al alcohol secundario de fórmula (XI)

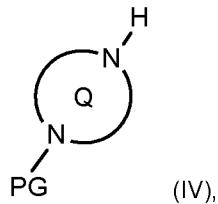


en la que A y R¹ tienen el significado dado anteriormente,

y luego este se convierte con la ayuda de trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono en el bromuro correspondiente de la fórmula (XII)



en la que A y R¹ tienen los significados dados anteriormente,
luego se hace reaccionar con un diaza-heterobiciclo protegido de fórmula (IV)

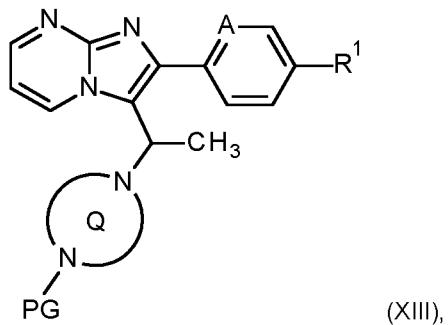


en la que el anillo Q tiene el significado dado anteriormente

5 y

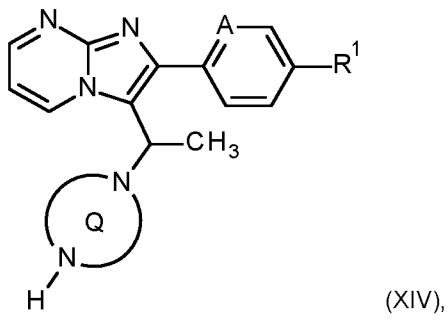
PG es un grupo protector amino adecuado tal como, por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o (9*H*-fluoreno-9-ilmetoxi)carbonilo,

a un compuesto de la fórmula (XIII)



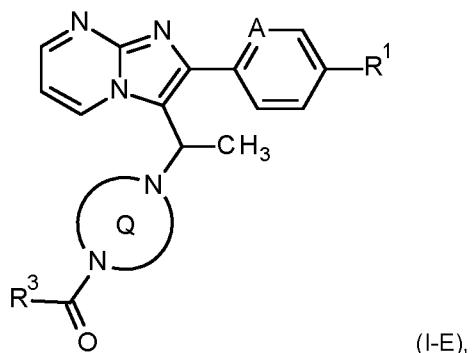
10 en la que A, PG, R¹ y el anillo Q tienen los significados dados anteriormente,

para posteriormente escindir el grupo protector PG y hacer reaccionar luego el compuesto resultante de la fórmula (XIV)



en la que A, R¹ y el anillo Q tienen el significado dado anteriormente,

15 dependiendo del significado específico del radical R³ de acuerdo con uno de los procedimientos descritos anteriormente [B-1], [B-2] y [B-3] al compuesto diana de la fórmula (I-E)



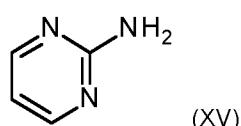
en la que A, R¹, R³ y el anillo Q tienen el significado dado anteriormente,

y separando a estos últimos opcionalmente en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o se convierten opcionalmente con los correspondientes (i) solventes y/o (ii) ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

- 5 La reacción del carbaldehído (II) con bromuro de metilmagnesio para formar el alcohol secundario (XI) se lleva a cabo típicamente en un disolvente etéreo tal como éter de dietilo, éter de diisopropilo, metil *tert*-butil éter, tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos en un intervalo de temperatura de -20 °C a +40 °C. La conversión posterior en el bromuro (XII) se lleva a cabo ventajosamente en condiciones suaves con la ayuda de la combinación de reactivo de trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono en presencia de trietilamina como base ("reacción de Appel"). La reacción se lleva a cabo preferiblemente en diclorometano como un disolvente inerte en un intervalo de temperatura de -10 °C a +30 °C. Para la posterior reacción con el diaza-heterobiciclo (IV), el bromuro (XII) preferiblemente no se aisló previamente, sino que se usó directamente como un producto bruto en un proceso de una sola olla con cambio del disolvente. Para esta reacción (XII) + (IV) → (XIII) se usa preferiblemente acetonitrilo como disolvente, y la reacción generalmente se lleva a cabo en un intervalo de temperatura de +20 °C a +60 °C.
- 10 Finalmente, los pasos del proceso (XIII) → (XIV) y (XIV) → (I-E) se llevan a cabo de manera análoga a la descrita anteriormente para los procesos [B] (V) → (VI) y [B-1], [B-2] o [B-3].

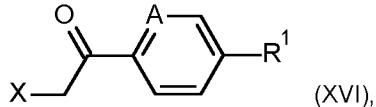
Los procedimientos que se describen anteriormente se pueden llevar a cabo a presión atmosférica, elevada o reducida (por ejemplo en el intervalo de 0.5 a 5 bar); en general, cada una de las reacciones se lleva a cabo a presión atmosférica.

- 20 La separación de los compuestos de acuerdo con la invención en los correspondientes enantiómeros y/o diastereómeros opcionalmente se puede llevar a cabo, según el caso, ya en la etapa de los compuestos (III), (IV), (V) o (VI) o (XI), (XIII) o (XIV), los cuales después se hacen reaccionar adicionalmente en forma separada de acuerdo con las etapas de los procedimientos antes descritos. Tal separación de estereoisómeros se puede llevar a cabo por procedimientos habituales conocidos por el técnico. En la presente invención se usan preferentemente procesos de chromatografía en fases de separación aquíral o quiral; en el caso de aminas quirales como productos intermedios o finales, la separación también se puede hacer en forma alternativa mediante sales diastereoméricas usando ácidos carboxílicos enantioméricamente puros.
- 25 Por su parte, los compuestos de la fórmula (II) pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la bibliografía mediante la condensación de 2-aminopiridina (XV)



30

bajo la influencia de una base con un compuesto de la fórmula (XVI)

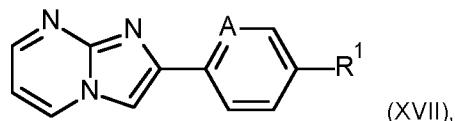


en la que A y R¹ tienen el significado dado anteriormente

y

- 35 X es un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, cloro, bromo o yodo,

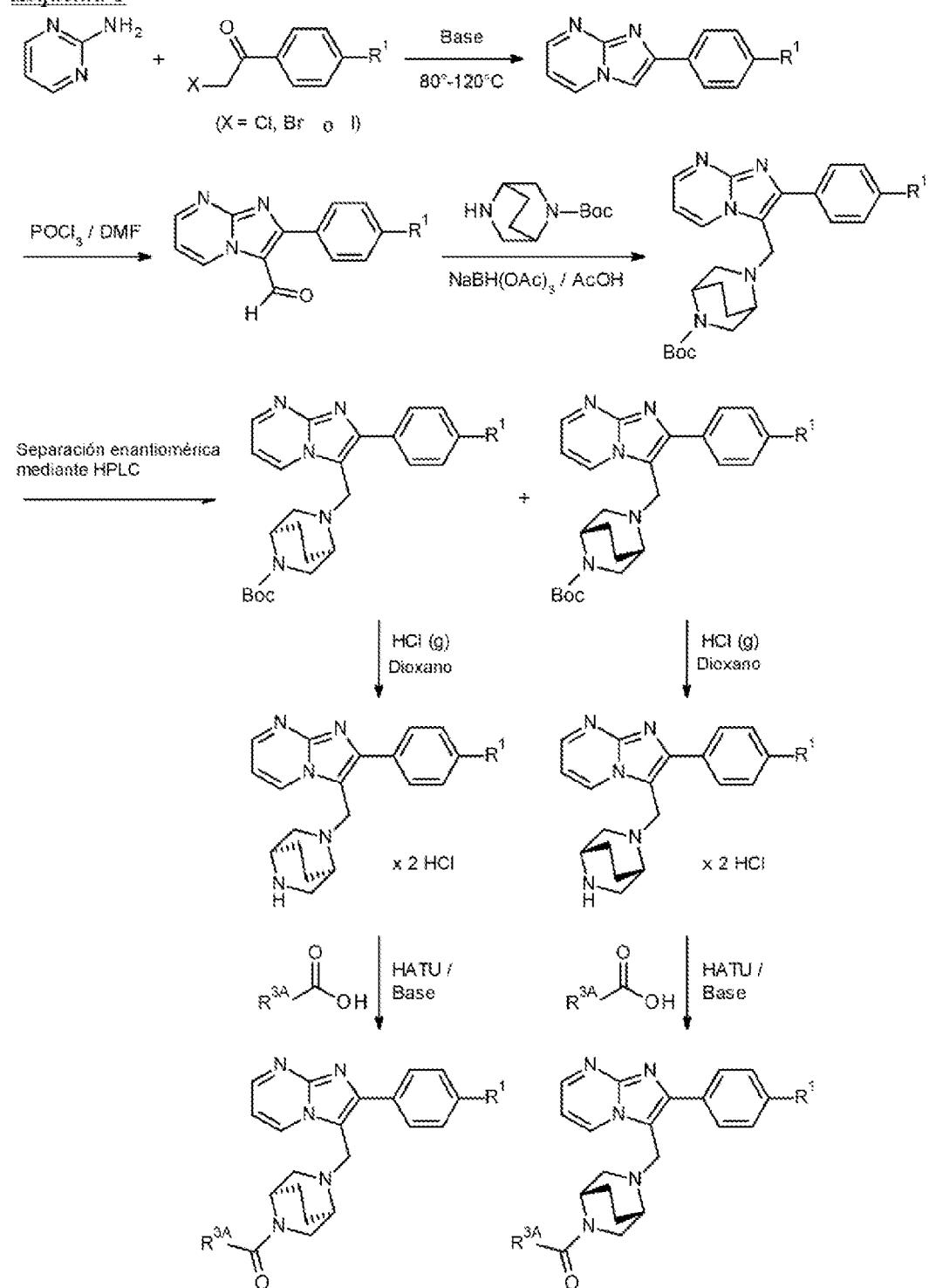
a un derivado de imidazo[1,2-a]piridina de la fórmula (XVII)

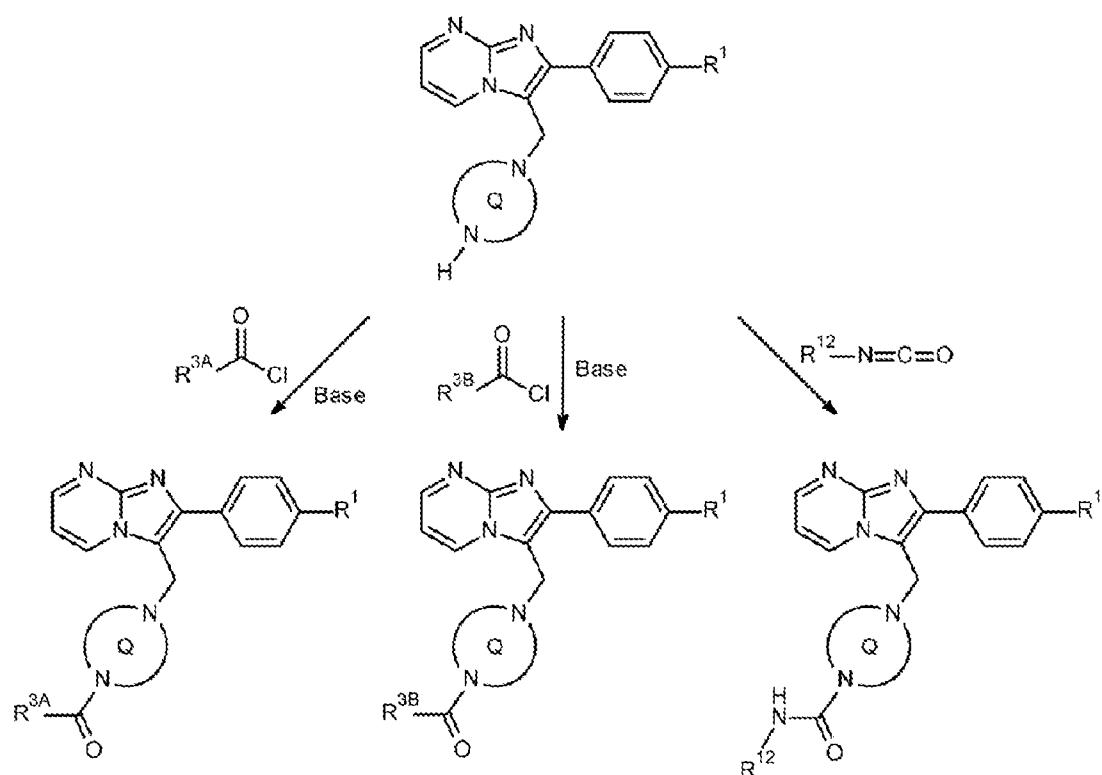
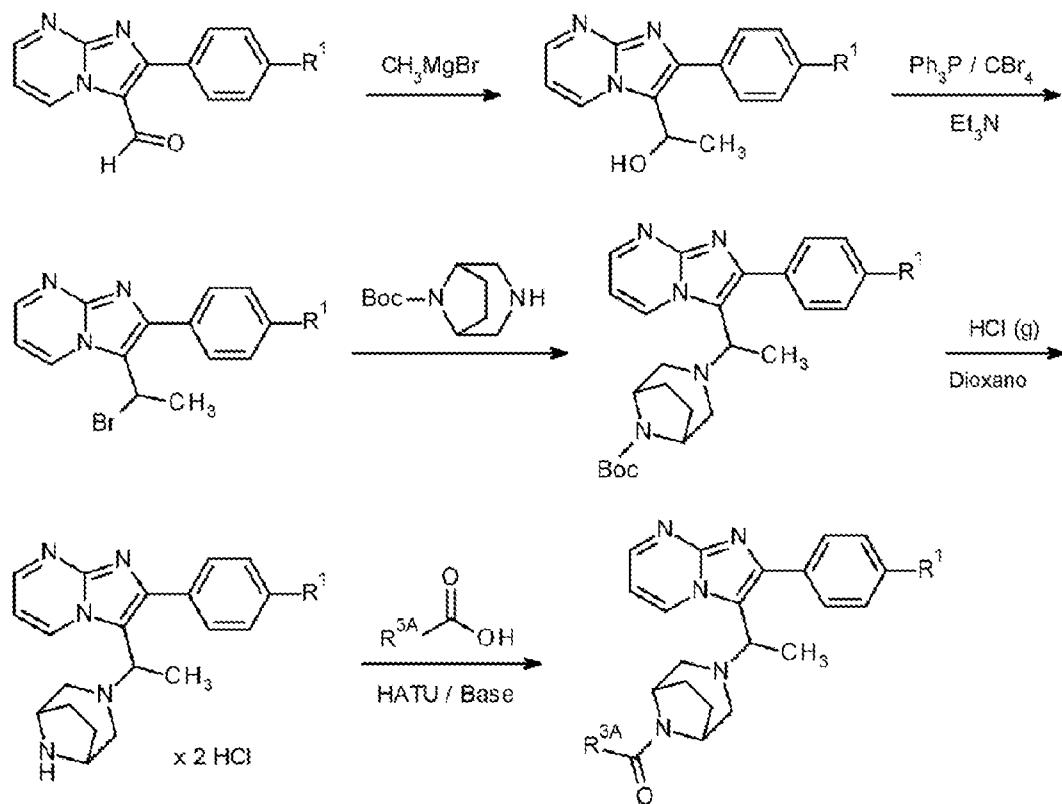


en la que A y R¹ tienen el significado dado anteriormente,

y que luego se forma con una mezcla de N,N-dimetilformamida y oxícloruro de fósforo para proporcionar (II).

- 5 La reacción de condensación (XV) + (XVI) → (XVII) generalmente se lleva a cabo en un solvente alcohólico tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol o n-butanol, en un éter tal como éter de dietilo, éter de diisopropilo, metil-terc-butiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o éter de bis(2-metoxietil) o en un solvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N'-dimetilpropileneurea (DMPU) o N-metilpirrolidinona (NMP), o también en agua a una temperatura en el intervalo de +50 °C a +150 °C; como solvente se utiliza preferentemente etanol o agua.
- 10 Las bases adecuadas para esta reacción son en particular bicarbonatos o carbonatos de metal alcalino tales como bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio o carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o también alúmina; se da preferencia a usar bicarbonato de sodio o hidróxido de sodio. Opcionalmente, si la temperatura de reacción se aumenta de forma correspondiente, la reacción también se puede llevar a cabo sin la adición de una base.
- 15 La formilación regioselectiva (XVII) → (II) se lleva a cabo en las condiciones habituales de una reacción Vilsmaier-Haack tratando (XVII) con una mezcla preformada de N,N-dimetilformamida y oxícloruro de fósforo que se usa con gran exceso y de manera simultánea también sirve como solvente. La reacción se lleva a cabo generalmente en un intervalo de temperatura de 0 °C a +100 °C.
- 20 Los compuestos de las fórmulas (III), (IV), (VII), (VIII), (IX), (X), (XV) y (XVI) se encuentran ya sea disponibles comercialmente o descritos como tales en la bibliografía, o se pueden preparar simplemente a partir de otros compuestos disponibles comercialmente por procedimientos familiares para el experto en la técnica y conocidos de la literatura. Varios procedimientos detallados y referencias adicionales se pueden encontrar en la sección experimental, en la sección de preparación de los compuestos de partida y los intermedios.
- 25 La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención puede ilustrarse a modo de ejemplo mediante el siguiente esquema de reacción:

Esquema 1Esquema 2

Esquema 3

5 Los compuestos de la invención tienen propiedades farmacológicas valiosas y pueden usarse para la prevención y el tratamiento de enfermedades en seres humanos y animales.

Los compuestos de acuerdo con la invención son bloqueadores potentes y selectivos de canales TASK-1 y TASK-3 y son por lo tanto adecuados para el tratamiento y/o prevención de trastornos y procesos patológicos, en particular los causados por la activación de TASK-1 y/o TASK-3 o por TASK-1 y/o TASK-3 activados, así como de trastornos causados por vías secundarias a través de daños relacionados con TASK-1 y /o TASK-3.

- 5 A efectos de la presente invención, se incluye en particular los trastornos del grupo de trastornos respiratorios y trastornos respiratorios relacionados con el sueño, tales como apnea obstructiva del sueño (en adultos y niños), ronquidos primarios, ronquidos obstrutivos (*upper airway resistance syndrome, heavy snoring, [síndrome de resistencia de las vías respiratorias superiores, ronquido fuerte]*, síndrome de hipopnea), apnea central del sueño, apneas del sueño combinadas, respiración de Cheyne-Stokes, apnea primaria del sueño en la infancia, apnea del prematuro, apnea central del sueño como resultado del uso de medicamentos o el uso de otras sustancias, síndrome de hipoventilación por obesidad, impulso respiratorio central interrumpido, muerte súbita infantil, síndrome de hipoventilación alveolar primaria, hipoxia y apnea posoperatorias, trastornos respiratorios musculares, trastornos respiratorios luego del uso de respiradores a largo plazo, trastornos respiratorios durante la adaptación en montañas altas, enfermedades pulmonares crónicas y agudas con hipoxia e hipercapnia, hipoventilación alveolar no obstructiva relacionada con el sueño y el síndrome congénito de hipoventilación alveolar central.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse adicionalmente para el tratamiento y/o prevención de trastornos neurodegenerativos tales como demencia, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Wilson, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, enfermedad de los granos argirófilos, demencia frontotemporal y 15 parkinsonismo vinculado al cromosoma 17, atrofia multisistémica, ataxias espinocerebelares, atrofia muscular espinobulbar del tipo Kennedy, ataxia de Friedreich, atrofia dentatorubro-palidoluisiana, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis lateral primaria, atrofia muscular espinal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y variantes de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, distrofia neuroaxonal infantil, neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro, degeneración lobular frontotemporal con sistema ubiquitina proteasoma y encefalopatía familiar con inclusiones de neuroserpina.

20 25 Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse para el tratamiento y/o prevención de trastornos neuroinflamatorios y neuroinmunológicos del sistema nervioso central (SNC) tales como, por ejemplo, esclerosis múltiple (encefalomiélitis diseminada), mielitis transversa, neuromielitis óptica, encefalomielitis diseminada aguda, neuritis óptica, meningitis, encefalitis, enfermedades desmielinizantes y también cambios vasculares inflamatorios en el sistema nervioso central.

30 Adicionalmente, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o prevención de trastornos neoplásicos tales como, por ejemplo, cáncer de piel, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colon y cáncer de próstata.

35 Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o prevención de arritmias cardíacas, por ejemplo, arritmias auriculares y ventriculares, defectos de la conducción tales como bloques aurículo-ventriculares de primer a tercer grado, taquiarritmia supraventricular, fibrilación auricular, aleteo auricular, fibrilación ventricular, aleteo ventricular, taquiarritmia ventricular, taquicardia Torsade de pointes, extrasístoles auriculares y ventriculares, extrasístoles AV junturales, síndrome del seno enfermo, síncopes y taquicardia de reentrada del nódulo AV.

40 45 Otros trastornos cardiovasculares en los cuales pueden usarse los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o prevención son, por ejemplo, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca coronaria, pectoris de angina estable y no estable, presión sanguínea alta (hipertensión), hipertensión pulmonar-arterial (PAH) y otras formas de hipertensión pulmonar (PH), hipertensión renal, trastornos vasculares cardíacos y periféricos, síndrome de Wolff-Parkinson-White, síndrome coronario agudo (SCA), trastornos cardíacos autoinmunes (pericarditis, endocarditis, valvulitis, aortitis, cardiomiopatías), cardiomiopatía del Bóxer, aneurismas, shocks tal como shock cardiogénico, shock séptico o shock anafiláctico, además trastornos tromboembólicos e isquemias, tales como la isquemia de miocardio, infarto de miocardio, apoplejía, hipertrofia cardíaca, ataques isquémicos y transitorios, preeclampsia, trastornos cardiovasculares inflamatorios, espasmos de las arterias coronarias y arterias periféricas, formación de edema tal como, por ejemplo, edema pulmonar, edema cerebral, edema renal o edema causado por insuficiencia cardíaca, perturbaciones circulatorias periféricas, daño por reperfusión, trombosis venosa y arterial, microalbuminuria, 50 insuficiencia de miocardio, disfunción endotelial, daño micro y macrovascular (vasculitis) y también para prevenir restenosis, por ejemplo, luego de terapias de trombólisis, angioplastias transluminales percutáneas (ATP), angioplastias coronarias transluminales percutáneas (ACTP), trasplantes cardíacos y operaciones de bypass.

55 En el contexto de la presente invención, el término "insuficiencia cardíaca" comprende tanto las formas crónicas y agudas de insuficiencia cardíaca, y también tipos de enfermedades específicas o relacionadas con la misma, tales como, insuficiencia cardíaca aguda descompensada, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca izquierda, insuficiencia global, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía idiopática, defectos cardíacos congénitos, defectos de válvula cardíaca, insuficiencia cardíaca asociada con defectos de la válvula cardíaca, estenosis de válvula mitral, insuficiencia de válvula mitral, estenosis de válvula aórtica, insuficiencia de válvula aórtica, estenosis de válvula tricúspide, insuficiencia de válvula tricúspide, estenosis de válvula pulmonar, insuficiencia de válvula pulmonar, defectos de válvula cardíaca combinados, inflamación de miocardio

(miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis viral, insuficiencia cardíaca del diabético, cardiomiopatía del alcohólico, trastornos de almacenamiento cardíaco e insuficiencia cardíaca diastólica y sistólica.

5 Los compuestos de la invención pueden ser usados adicionalmente para tratar y/o prevenir trastornos asmáticos de distinta gravedad con características intermitentes o persistentes (asma refractivo, asma bronquial, asma alérgico, asma intrínseco, asma extrínseco, asma inducido por medicamentos o polvo), distintas formas de bronquitis (bronquitis crónica, bronquitis infecciosa, bronquitis eosinofílica) o bronquiectasis, neumonía, enfermedad del pulmón de granjero y relacionadas, tos y resfriados (tos inflamatoria crónica, tos iatrogénica), inflamación de la mucosa nasal (que incluye rinitis relacionada con medicamentos, rinitis vasomotórica y rinitis alérgica estacional, por ejemplo, fiebre del heno) y pólipos.

10 Los compuestos de la invención también son adecuados para tratar y/o prevenir trastornos renales, en particular insuficiencia renal y falla de los riñones. En el contexto de la presente invención, los términos "insuficiencia renal" y "falla de los riñones" comprenden tanto las manifestaciones crónicas y aguda de las mismas y también los trastornos renales subyacentes o relacionados tales como la hipoperfusión renal, hipotensión intradialítica, uropatía obstructiva, glomerulopatías, glomerulonefritis, glomerulonefritis aguda, glomeruloesclerosis, enfermedades tubulointersticiales, 15 trastornos nefropáticos tales como enfermedad renal congénita y primaria, nefritis, trastornos renales inmunológicos tales como rechazo de trasplante renal y trastornos renales inducidos por inmunocomplejos, nefropatía inducida por sustancias tóxicas, nefropatía inducida por agentes de contraste, nefropatía diabética y no diabética, pielonefritis, quistes renales, nefroesclerosis, nefroesclerosis hipertensiva y síndrome nefrótico que puede caracterizarse con un diagnóstico, por ejemplo, por una menor excreción de creatinina y/o agua inusual, concentraciones de urea, nitrógeno, 20 potasio y/o creatinina en sangre inusualmente elevadas, actividad modificada de las enzimas renales, por ejemplo, glutamil sintetasa, osmoralidad de la orina o volumen de la orina modificado, microalbuminuria elevada, macroalbuminuria, lesiones en los glomerulos y arteriolos, dilatación tubular, hiperfosfatemia y/o necesidad de diálisis. La presente invención también comprende el uso de compuestos de la invención para tratar y/o prevenir las secuelas 25 de la insuficiencia renal, por ejemplo, hipertensión, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, uremia, anemia, perturbaciones de electrolitos (por ejemplo, hipercalcemia, hiponatremia) y perturbaciones en el metabolismo óseo y de carbohidratos.

Además, los compuestos de la invención son adecuados para el tratamiento y/o prevención de trastornos del tracto 30 urogenital, tal como, por ejemplo, síndrome benigno de próstata (SBP), hiperplasia benigna de próstata (HBP), agrandamiento benigno de próstata (ABP), obstrucción del orificio de salida de la vejiga (OOV), síndromes del tracto urinario inferior (STUI), vejiga hiperactiva neurogénica (VHN), incontinencia, tal como, por ejemplo, incontinencia urinaria combinada, incontinencia urinaria urgente, incontinencia urinaria por estrés o incontinencia urinaria por sobreflujo (IUC, IUU, IUS, IUS), dolor pélvico y también disfunción eréctil y disfunción sexual femenina.

35 Los compuestos de acuerdo con la invención son adicionalmente adecuados para el tratamiento y/o la prevención de trastornos inflamatorios y trastornos autoinmunes tales como, por ejemplo, trastornos reumatoideos, trastornos oculares inflamatorios, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), lesión pulmonar grave (ALI), deficiencia de alfa-1-antitripsina (AATD), enfisema pulmonar (por ejemplo, enfisema pulmonar inducido por el humo de cigarrillo), fibrosis quística (FQ), sepsis (SIRS), insuficiencia orgánica múltiple (MODS, MOF), trastornos inflamatorios del riñón, inflamaciones intestinales crónicas (IBD, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), pancreatitis, peritonitis, cistitis, uretritis, prostatitis, epididimitis, uforitis, salpingitis y vulvovaginitis 40 y también para el tratamiento y/o prevención de trastornos fibróticos de los órganos internos tales como, por ejemplo, el pulmón, corazón, riñón, médula espinal y especialmente el hígado, de fibrosis dermatológicas y de trastornos oculares fibróticos. En el contexto de la presente invención, el término "trastornos fibróticos" incluye en particular trastornos tales como fibrosis hepática, cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis de endomiocardio, nefropatía, glomerulonefritis, fibrosis renal intersticial, daño fibrótico como resultado de la diabetes, fibrosis de médula espinal, 45 fibrosis peritoneal y trastornos fibróticos similares, escleroderma, morfea, queloides, cicatrización hipertrófica, nevus, retinopatía del diabético, vitreoretinopatía proliferativa y trastornos del tejido conectivo (por ejemplo, sarcoidosis). Los compuestos de la invención pueden ser utilizados de igual forma para promover la mejora de heridas, para controlar la cicatrización postoperatoria, por ejemplo, luego de las operaciones de glaucoma y cosméticamente para la piel envejecida o queratinizada.

50 Adicionalmente, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse para el tratamiento y/o prevención de arteriosclerosis, trastornos del metabolismo de lípidos y dislipidemias (hipolipoproteinemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, hiperlipidemias combinadas, hipercolesterinemia, abetalipoproteinemia, sitosterolemia), zantomatosis, enfermedad de Tangier, adiposidad, obesidad, trastornos metabólicos (síndrome metabólico, hiperglicemia, diabetes insulinodependiente, diabetes no insulino dependiente, diabetes gestacional, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y secuelas diabéticas tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía), anemias tales como anemias hemolíticas, en particular hemoglobinopatías tales como anemia de células falciformes y talasemias, anemias megalobásticas, anemias por deficiencia de hierro, anemias por pérdida grave de sangre, anemias de desplazamiento y anemias aplásicas, de trastornos del tracto gastrointestinal y el abdomen (glositis, gingivitis, periodontitis, esofagitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis, proctitis, pruritis anal, diarrea, enfermedad celíaca, hepatitis, fibrosis hepática, cirrosis hepática, pancreatitis y colecistitis), trastornos del sistema nervioso central (apoplejía, epilepsia, depresión), trastornos inmunes, trastornos de la tiroides (hipertireosis), trastornos cutáneos (psoriasis, acné, eccema, neurodermitis, múltiples formas de dermatitis, queratitis, bulos, vasculitis, celulitis,

- 5 paniculitis, lupus eritematoso, eritema, linfoma, cáncer de piel, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, formación de cicatrices, formación de verrugas, sabañones), trastornos oculares inflamatorios (sacoidosis, blefaritis, conjuntivitis, iritis, uveitis, corioditis, oftalmitis), trastornos virales (causados por influenza, adenovirus y coronavirus, por ejemplo VPH, CMV, VIH, SARS), de trastornos del esqueleto óseo y articulaciones y musculoesqueléticos, de cambios inflamatorios de las arterias (múltiples formas de arteritis tales como endarteritis, mesarteritis, periarteritis, panarteritis, arteritis reumática, arteritis deformante, arteritis temporal, arteritis craneal, arteritis de células gigantes y arteritis granulomatosa y el síndrome de Horton, el síndrome de Churg-Strauss y arteritis de Takayasu), síndrome de Muckle-Wells, enfermedad de Kikuchi, policondritis, escleroderma y también otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico, por ejemplo, cataratas, caquexia, osteoporosis, gota, incontinencia, lepra, síndrome de Sezary y síndrome paraneoplásico, por reacciones de rechazo luego de trasplantes de órganos y para la cicatrización de heridas y angiogénesis, especialmente en el caso de heridas crónicas.
- 10 En virtud de su perfil de propiedades, los compuestos de acuerdo con la invención son preferentemente adecuados para el tratamiento y/o prevención de trastornos respiratorios, en particular trastornos respiratorios relacionados con el sueño tales como apneas obstrutivas y centrales del sueño y también ronquidos primarios y obstrutivos, para el tratamiento y/o prevención de las arritmias cardíacas y también para el tratamiento y/o prevención de trastornos neurodegenerativos, neuroinflamatorios y neuroinmunológicos.
- 15 Las enfermedades mencionadas anteriormente bien caracterizadas en los humanos también pueden aparecer con una etiología comparable en otros mamíferos y se pueden tratar de igual forma con los compuestos de la presente invención.
- 20 En el contexto de la presente invención, el término "tratamiento" o "tratar" incluye inhibir, retrasar, detener, aliviar, atenuar, restringir, reducir, suprimir, reprimir o curar una enfermedad, afección, trastorno, lesión o problema de salud, o el desarrollo, transcurso o evolución de tales estados y/o los síntomas de tales estados. El término "terapia" se utiliza aquí como sinónimo del término "tratamiento".
- 25 Los términos "prevención", "profilaxis" y "preclusión" se usan como sinónimos en el contexto de la presente invención y se refieren a evitar o reducir el riesgo de contraer, experimentar, sufrir o tener una enfermedad, afección, trastorno, lesión o problema de salud, o un desarrollo o avance de tales estados y/o síntomas de tales estados.
- El tratamiento o prevención de una enfermedad, afección, trastorno, lesión o problema de salud puede ser parcial o completo.
- 30 La presente invención por lo tanto proporciona el uso de los compuestos de la invención para producir un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastornos, especialmente los trastornos mencionados anteriormente.
- La presente invención además proporciona un medicamento que comprende al menos uno de los compuestos de la invención para el tratamiento y/o prevención de trastornos, especialmente los trastornos mencionados anteriormente.
- 35 La presente invención proporciona además los compuestos según la invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de trastornos, en particular los trastornos mencionados anteriormente.
- 40 La presente invención proporciona además los compuestos según la invención para su uso en un procedimiento para tratar y/o prevenir trastornos, en particular los trastornos antes mencionados, usando una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos según la invención.
- Los compuestos de la invención pueden utilizarse solos o si es necesario, en combinación con una o más sustancias activas desde el punto de vista farmacológico adicionales, siempre y cuando esta combinación no produzca efectos secundarios indeseables o inaceptables. Por consiguiente, la presente invención además proporciona medicamentos que comprenden al menos uno de los compuestos de la invención y uno o más ingredientes activos adicionales, especialmente para el tratamiento y/o prevención de los trastornos mencionados anteriormente. Los ejemplos preferidos de combinación de ingredientes activos adecuados con este fin incluyen:
- 45 • estimulantes respiratorios tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, teofilina, doxapram, nicetamina o cafeína;
- psicoestimulantes tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, modafinil o armodafinil;
- anfetaminas y derivados de anfetaminas tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, anfetamina, metanfetamina o metilfenidato;
- 50 • inhibidores de la reabsorción de serotonina, tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, fluoxetina, paroxetina, citalopram, escitalopram, sertralina, fluvoxamina o trazodona;
- precursores de la serotonina tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, L-triptófano;
- inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina y noradrenalina, tal como, a modo de ejemplo y con

- preferencia, venlafaxina o duloxetina;
- antidepresivos serotoninérgicos específicos y noradrenérgicos tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, mirtazapina;
 - inhibidores selectivos de la reabsorción de noradrenalina, tal como, a modo de ejemplo y con preferencia, reboxetina;
 - antidepresivos tricíclicos tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, amitriptilina, protriptilina, doxepina, trimipramina, imipramina, clomipramina o desipramina;
 - agonistas alfa2-adrenérgicos, tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, clonidina;
 - agonistas GABA, tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, baclofen;
 - simpatomiméticos alfa tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, xilometazolina, oximetazolina, fenilefrina, nafazolina, tetrizolina o tramazolina;
 - glucocorticoides tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, fluticason, budesonida, beclometasona, mometasona, tixocortol o triamcinolona;
 - agonistas de receptores canabinoides;
 - inhibidores de carboanhidrasa tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, acetazolamida, metazolamida o diclofenamida;
 - antagonistas de receptores de opioides y benzodiacepina tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, flumazenil, naloxona o naltrexona;
 - inhibidores de colinesterasa tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, neostigmina, piridostigmina, fisostigmina donepezil, galantamina o rivastigmina;
 - antagonistas de N-metil-D-aspartato y glutamato tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, amantadina, memantina o sabeluzol;
 - antagonistas de receptores de nicotina;
 - antagonistas de receptores de leucotrieno tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, montelukast o tripelukast;
 - antagonistas de receptores de dopamina, tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, derivados de dromperidona, metoclopramida o benzamida, butirofenona o fenotiazina;
 - supresores del apetito, tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, sibutramina, topiramato, fentermina, inhibidores de lipasa o antagonistas de receptores de canabinoides;
 - inhibidores de bomba de protones, tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, pantoprazol, omeprazol, esomeprazol, lansoprazol o rabeprazol;
 - nitratos orgánicos y donantes de NO, por ejemplo, nitroprúsido de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, y NO inhalado;
 - compuestos que inhiben la degradación de monofosfato de guanosina cíclica (cGMP) y/o monofosfato de adenosina cíclica (cAMP), por ejemplo, inhibidores de fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, especialmente inhibidores de PDE 5, tales como, sildenafil, vardenafil, tadalafil, udenafil, dasantafil, avanafil, mirodenafil o lodenafil;
 - activadores independientes de hemo y NO de ciclase de guanilato soluble (sGC), tales como en particular, los compuestos descritos en los documentos WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510;
 - estimuladores no dependientes de NO pero dependientes de hemo de ciclase de guanilato soluble (sGC), tales como en particular riociguat, vericiguat y los compuestos descritos en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO 2012/004258, WO 2012/028647 y WO 2012/059549;
 - análogos de prostaciclina y antagonistas de receptores IP, a modo de ejemplo y con preferencia iloprost, beraprost, treprostinal, epoprostenol o selexipag;
 - antagonistas de receptores de endotelina, a modo de ejemplo y con preferencia bosentán, darusentán, ambrisentán o sitaxsentán;

- compuestos que inhiben la elastasa de neutrófilos humanos (ENH), a modo de ejemplo y con preferencia sivelestat o DX-890 (reltran);
 - compuestos que inhiben la degradación y alteración de la matriz extracelular, a modo de ejemplo y con preferencia inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMPs), especialmente inhibidores de estromelisina, colagenasas, gelatinasas y agrecanasas (en este contexto particularmente de MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11 y MMP-13) y metaloelastasa (MMP-12);
 - compuestos que bloquean la unión de serotonina con sus receptores, a modo de ejemplo y con preferencia antagonistas del receptor 5-HT_{2B} tal como PRX-08066;
 - antagonistas de factores del crecimiento, citocinas y quimiocinas, a modo de ejemplo y con preferencia, antagonistas de TGF-β, CTGF, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 e integrinas;
 - compuestos inhibidores de cinasa Rho , a modo de ejemplo y con preferencia fasudil, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 o BA-1049;
 - compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón, a modo de ejemplo y con preferencia etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina;
 - compuestos que inhiben la cascada de transducción de señales, a modo de ejemplo y con preferencia del grupo de inhibidores de cinasa, en particular del grupo de inhibidores de tirosina cinasa y/o serina/treonina cinasa, a modo de ejemplo y con preferencia nintedanib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, cediranib, axitinib, telatinib, imatinib, brivanib, pazopanib, vatalanib, gefitinib, erlotinib, lapatinib, canertinib, lestaurtinib, pelitinib, semaxanib o tandutinib;
 - agentes antibostructivos tal como se usan, por ejemplo, para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o el asma bronquial, a modo de ejemplo y con preferencia del grupo de agonistas administrados por inhalación o de forma sistémica del receptor beta-adrenérgico (beta-mimético) y sustancias anti-muscarinérgicas administradas por inhalación;
 - agentes antiinflamatorios, inmunomoduladores, inmunosupresores y/o citotóxicos, a modo de ejemplo y con preferencia del grupo de los corticoesteroides administrados de forma sistémica o por inhalación y también fumarato de dimetilo, fingolimod, acetato de glatiramer, β-interferones, natalizumab, teriflunomida, mitoxantrona, inmunoglobulinas, acetilcisteína, montelukast, tipelukast, azatioprina, ciclofosfamida, hidroxicarbamida, azitromicina, interferon-γ, pirfenidona o etanercept;
 - agentes antifibróticos tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, antagonistas del receptor 1 de ácido lisofosfatídico (LPA-1), inhibidores de CTGF, antagonistas de IL-4, antagonistas de IL-13, antagonistas de TGF-β o pirfenidona;
 - agentes antitrombóticos, a modo de ejemplo y con preferencia del grupo de inhibidores de agregación de plaquetas, las sustancias anticoagulantes y profibrinolíticas;
 - ingredientes activos hipotensivos, a modo de ejemplo y con preferencia del grupo de antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AI, inhibidores de ACE, inhibidores de vasopeptidasa, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, antagonistas de receptores mineralocorticoideos y también los diuréticos; y/o
 - compuestos activos que modifican el metabolismo de lípidos, por ejemplo y con preferencia, del grupo de los agonistas del receptor de tiroides, inhibidores de la síntesis de colesterol, tales como, a modo de ejemplo y preferentemente, inhibidores de reductasa HMG-CoA o inhibidores de la síntesis de escualeno, los inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbentes de ácido biliar polimérico, inhibidores de la reabsorción de ácido biliar y antagonistas de lipoproteína(a).
- En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista de receptor beta-adrenérgico, a modo de ejemplo y con preferencia albuterol, isoproterenol, metaproterenol, terbutalin, fenoterol, formoterol, reproterol, salbutamol o salmeterol.
- En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con una sustancia antimuscarinérgica, a modo de ejemplo y con preferencia bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio o bromuro de oxitropio.
- En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un corticoesteroido, a modo de ejemplo y con preferencia prednisona, prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona, dexametasona, betametasona, beclometasona, flunisolida, budesonida o fluticasona.

- Se entiende preferentemente que los agentes antitrombóticos son compuestos del grupo de inhibidores de agregación de plaquetas, las sustancias anticoagulantes y profibrinolíticas.
- En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la agregación de plaquetas, a modo de ejemplo y con preferencia aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.
- En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de trombina, a modo de ejemplo y con preferencia ximelagatran, melagatran, dabigatran, bivalirudin o clexane.
- En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista GPIIb/IIIa, a modo de ejemplo y con preferencia tirofiban o abciximab.
- En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de factor Xa, a modo de ejemplo y con preferencia rivaroxaban, apixaban, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, DU-176b, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.
- En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con heparina o con un derivado de heparina de bajo peso molecular (BPM).
- En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de la vitamina K, a modo de ejemplo y con preferencia coumarina.
- Se entiende preferentemente que los agentes hipotensivos son los compuestos del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina All, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, antagonistas de receptores mineralocorticoides y los diuréticos.
- En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de calcio, a modo de ejemplo y con preferencia nifedipina, amlodipina, verapamil o diltiazem.
- En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un bloqueador de receptores alfa 1, a modo de ejemplo y con preferencia prazosina.
- En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un bloqueador de receptores beta, a modo de ejemplo y con preferencia propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazalol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.
- En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran junto con un antagonista de angiotensina All, donde los ejemplos preferidos son losartan, candesartan, valsartan, telmisartan o embusartan.
- En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACE, a modo de ejemplo y con preferencia enalapril, captoril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril o trandopril.
- En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de endotelina, a modo de ejemplo y con preferencia bosentán, darusentán, ambrisentán o sitaxsentán.
- En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de renina, a modo de ejemplo y con preferencia aliskiren, SPP-600 o SPP-800.
- En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de receptores mineralocorticoides, a modo de ejemplo y con preferencia espironolactona, eplerenona o finerenona.
- En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un diurético, a modo de ejemplo y con preferencia furosemida, bumetanida, torsemida, bendroflumetiazida, clorotiazida, hidrocortiazida, hidroflumetiazida, meticolotiazida, politiazida, triclorometiazida, clortalidona, indapamida, metolazona, quinetazona, acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida, glicerol, isosorbida, manitol, amilorida o triamterena.
- Se entiende preferentemente que los modificadores del metabolismo de lípidos son compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, agonistas de receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como inhibidores de reductasa HMG-CoA o inhibidores de la síntesis de escualeno, los inhibidores de ACAT, los inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, adsorbentes de ácido biliar poliméricos, inhibidores de la reabsorción de ácido biliar, inhibidores de lipasa y los antagonistas de lipoproteína(a).

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de CETP, a modo de ejemplo y con preferencia torcetrapib (CP-529 414), JJT-705 o la vacuna de CETP (Avant).

5 En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con agonista receptor tiroideo tal como, por ejemplo y preferentemente, D-tiroxina, 3,5,3'-triodotironina (T3), CGS 23425 o axitiroma (CGS 26214).

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de reductasa HMG-CoA de la clase de las estatinas, a modo de ejemplo y con preferencia lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina o pitavastatina.

10 En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno, a modo de ejemplo y con preferencia BMS-188494 o TAK-475.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACAT, a modo de ejemplo y con preferencia avasimiba, melinamida, pactimiba, eflucimiba o SMP-797.

15 En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de MTP, a modo de ejemplo y con preferencia implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista PPAR-gamma, a modo de ejemplo y con preferencia pioglitazona o rosiglitazona.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un agonista PPAR-delta, a modo de ejemplo y con preferencia GW 501516 o BAY 68-5042.

20 En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol, a modo de ejemplo y con preferencia ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de lipasa, a modo de ejemplo y con preferencia orlistat.

25 En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un adsorbente de ácido biliar polimérico, a modo de ejemplo y con preferencia colestiramina, colestipol, colesolvam, CholestaGel o colestimida.

En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un inhibidor de la reabsorción de ácido biliar, a modo de ejemplo y con preferencia inhibidores de ASBT (= IBAT), por ejemplo, AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.

30 En una modalidad preferida de la invención, los compuestos de la invención se administran en combinación con un antagonista de lipoproteína(a), a modo de ejemplo y con preferencia calcio gemcabeno (CI-1027) o ácido nicotínico.

35 Se da particular preferencia a las combinaciones de los compuestos de acuerdo con la invención con uno o más compuestos activos adicionales seleccionados del grupo formado por estimulantes respiratorios, psicoestimulantes, inhibidores de la reabsorción de serotonina, antidepresivos noradrenérgicos, serotoninérgicos y tricíclicos, estimulantes de sGC, antagonistas de receptores mineralcorticoides, fármacos antiinflamatorios, inmunomoduladores, inmunosupresores y fármacos citotóxicos.

40 Si se necesita, las sustancias de acuerdo con la invención también se pueden usar junto con el uso de uno o más dispositivos o auxiliares técnicos médicos, siempre y cuando esto no produzca efectos secundarios indeseados e inaceptables. Los dispositivos y auxiliares médicos adecuados para tal aplicación combinada son, a modo de ejemplo y con preferencia:

- dispositivos de ventilación con presión positiva de las vías respiratorias, tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, dispositivos CPAP (*continuous positive airway pressure [presión positiva continua de las vías respiratorias]*), dispositivos BiPAP (*bilevel positive airway pressure [presión positiva binivel de las vías respiratorias]*) y dispositivos IPPV (*intermittent positive pressure ventilation [ventilación con presión positiva intermitente]*);

- 45 • neuroestimuladores del nervio hipogloso (*Nervus hypoglossus*);
- auxiliares intraorales tales como, a modo de ejemplo y con preferencia, correctores de protrusión;
- válvulas nasales desechables;
- stents nasales.

La presente invención proporciona además medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la invención,

generalmente junto con uno o más excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, y su uso a los efectos antes mencionados.

Los compuestos de la invención pueden actuar de forma sistémica o local. A estos efectos, pueden administrarse de forma adecuada, por ejemplo, mediante la vía oral, parenteral, pulmonar, intrapulmonar (inhalación), nasal, intranasal, 5 faríngea, lingual, sublingual, bucal, rectal, dérmica, conjuntiva u ótica o como implante o stent.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas para estas vías de administración.

Las formas de administración adecuadas para administración oral son las que funcionan de acuerdo con la técnica previa y liberan los compuestos de la invención rápidamente y/o de forma modificada y que contienen los compuestos de la invención en forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta, por ejemplo, tabletas (tabletas recubiertas o no recubiertas, por ejemplo con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o de disolución tardía o insolubles que controlan la liberación del compuesto de la invención), tabletas o películas/oblatos que se desintegran rápidamente en la cavidad oral, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), tabletas recubiertas con azúcar, gránulos, pastillas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

10 15 La administración parenteral puede eludir el paso de absorción (por ejemplo, darse de forma intravenosa, intraarterial, intracardíaca, intraespinal o intralumbar) o incluir una absorción (por ejemplo, darse por inhalación, de forma intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de administración adecuadas para la administración parenteral incluyen preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

20 25 Para las otras vías de administración, los ejemplos adecuados son formas de medicamentos inhalables (que incluyen inhaladores de polvos, nebulizadores, aerosoles medidos), gotas nasales, soluciones o pulverizadores nasales, pulverizadores de garganta, tabletas, películas/oblatos o cápsulas para administración lingual, sublingual o bucal, supositorios, gotas, ungüentos o colirios para ojos, insertos oculares, gotas, aerosoles, polvos, enjuagues o tampones para los oídos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas de agitación), suspensiones lipofílicas, emulsiones, microemulsiones, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, parches), leches, pastas, espumas, polvos para espolvorear, implantes o stents.

Se da preferencia a la administración oral, intravenosa, intranasal y faríngea.

De acuerdo con una modalidad, la administración se realiza de forma intranasal. De acuerdo con una modalidad, la administración intranasal se realiza con la ayuda de gotas nasales o un pulverizador nasal. De acuerdo con una 30 modalidad, la administración intranasal se realiza con la ayuda de un pulverizador nasal.

Los compuestos de la invención se pueden convertir en las formas de administración mencionadas. Esto puede lograrse de forma conocida en sí misma mezclando con excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Estos excipientes incluyen entre otros:

- 35 40 45 • rellenos y portadores (por ejemplo, celulosa microcristalina tal como Avicel®, lactosa, manitol, almidón, fosfatos de calcio tal como Di-Cafos®);
- bases para ungüentos (por ejemplo vaselinas, parafinas, triglicéridos, grasas, grasas de lana, alcoholes de grasa de lana, lanolina, unguento hidrofílico, polietilenglicos);
- bases para supositorios (por ejemplo polietilenglicos, manteca de cacao, grasa hidrogenada);
- solventes (por ejemplo agua, etanol, isopropanol, glicerol, propilenglicol, triglicéridos de cadena media, aceites grasos, polietilenglicos líquidos, parafinas);
- tensioactivos, emulsionantes, dispersantes o agentes humectantes (por ejemplo dodecil sulfato de sodio, lecitina, fosfolípidos, alcoholes grasos tal como Lanette®, éster de ácido graso de sorbitano tal como Span®, éster de ácido graso de polioxietileno sorbitano tal como Tween®, glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno tal como Cremophor®, éster de ácido graso de polioxietileno, éteres de alcoholes grasos de polioxietileno, éster de ácido graso de glicerol, poloxámeros tal como Pluronic®);
- sustancias tampón, así como ácidos y bases (por ejemplo, fosfatos, carbonatos, ácido cítrico, ácido acético, ácido clorhídrico, soda cáustica, carbonato de amonio, trometamol, trietanolamina);
- isotonizantes (por ejemplo glucosa, cloruro de sodio);
- adsorbentes (por ejemplo dióxido de silicio altamente disperso);
- agentes mejoradores de la viscosidad, agentes gelificantes, espesantes o aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetyl celulosa, carboximetilcelulosa sódica,

almidón, carbómeros, ácidos poliacrílicos tal como Carbopol®, alginatos, gelatinas);

- dispersantes (por ejemplo almidón modificado, carboximetilcelulosa sódica, glicolato de almidón sódico tal como Explotab®, polivinilpirrolidona reticulada, croscarmelosa sódica tal como AcDiSol®);

- 5 • agentes de regulación de flujo, lubricantes, deslizantes y desmoldeantes (por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, dióxido de silicio altamente disperso tal como Aerosil®);

- agentes de recubrimiento (por ejemplo azúcar, goma laca) así como formadores de película para películas o membranas de difusión de disolución rápida o modificada (por ejemplo polivinilpirrolidonas tal como Kollidon®, alcohol polivinílico, etilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetyl celulosa, ftalato de hidroxipropilmetyl celulosa, acetato celulósico, ftalato de acetato celulósico, poliacrilatos, polimetacrilatos tal como Eudragit®);

- materiales para cápsulas (por ejemplo gelatinas, hidroxipropilmetil celulosa);

- polímeros naturales (por ejemplo albúmina);

- polímeros sintéticos (por ejemplo polilactidas, poliglicólicos, poliacrilatos, polimetacrilatos tal como Eudragit®, polivinilpirrolidonas tal como Kollidon®, alcoholes de polivinilo, acetatos de polivinilo, óxidos de polietileno, polietilenglicos y sus copolímeros y copolímeros de bloque);

- 15 • suavizantes (por ejemplo polietilenglicoles, propilenglicol, glicerol, triacetina, citrato de triacetil, ftalato de dibutilo);

- potenciador de la penetración;

- estabilizadores (por ejemplo antioxidantes como por ejemplo ácido ascórbico, ascorbato de sodio, palmitato de ascórbilo, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, galato de propilo);

- 20 • conservantes (por ejemplo parabenos, ácido sórbico, benzoato de sodio, timerosal, cloruro de benzalconio, acetato de clorhexidina);

- colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos como por ejemplo óxidos de hierro, dióxido de titanio);
 - aromas, edulcorantes, correctores de sabor y/u olor.

En general, se ha descubierto que es ventajoso en el caso de la administración parenteral administrar cantidades de alrededor de 0.001 a 1 mg/kg, preferentemente alrededor de 0.01 a 0.5 mg/kg de peso corporal para alcanzar resultados eficaces. En el caso de la administración oral, la dosis es de alrededor de 0.01 a 100 mg/kg, preferentemente alrededor de 0.01 a 20 mg/kg y más preferentemente de 0.1 a 10 mg/kg de peso corporal. En el caso de la administración intrapulmonar, la cantidad es generalmente de alrededor de 0.1 a 50 mg por inhalación.

De acuerdo con una modalidad, la dosis en el caso de administración intranasal es de alrededor de 0.1 µg a 500 µg por día. De acuerdo con una modalidad adicional, la dosis en el caso de administración intranasal es de alrededor de 1 µg a 250 µg por día. De acuerdo con una modalidad adicional, la dosis en el caso de administración intranasal es

35 de alrededor de 1 µg a 120 µg por día. De acuerdo con una modalidad adicional, la dosis de alrededor de 0.1 µg a 500 µg por día, o de alrededor de 1 µg a 250 µg por día o de alrededor de 1 µg a 120 µg por día se administra de forma intranasal una vez por día, antes de irse a dormir. De acuerdo con una modalidad, la dosis de alrededor de 0.1 µg a 500 µg por día, o de alrededor de 1 µg a 250 µg por día o de alrededor de 1 µg a 120 µg por día se administra una vez por día, en cada caso la mitad en cada orificio nasal. De acuerdo con una modalidad adicional, la dosis de alrededor de 0.1 µg a 500 µg por día, o de alrededor de 1 µg a 250 µg por día o de alrededor de 1 µg a 120 µg por día se administra una vez por día antes de irse a dormir, en cada caso la mitad en cada orificio nasal.

De todas formas puede ser necesario desviarse de las cantidades establecidas, específicamente como función del peso corporal, vía de administración, respuesta individual al ingrediente activo, naturaleza de la preparación y tiempo o intervalo durante el cual se lleva a cabo la administración. Por lo tanto, en algunos casos puede ser suficiente menos que el mínimo mencionado anteriormente, mientras que en otros casos el límite máximo mencionado debe superarse. En el caso de la administración de cantidades mayores, puede ser recomendable dividirlas en varias dosis individuales durante el día.

45 Los ejemplos de trabajo que siguen ilustran la invención. La invención no se limita a los ejemplos.

A. Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos:

Ac	acetilo
aq.	acuoso, solución acuosa
Boc	<i>terc</i> -butoxicarbonilo
br.	amplio (en la señal NMR)
Bsp.	ejemplo
Bu	butilo
c	concentración
ca.	<i>circa</i> , alrededor de
cat.	alrededor de
CI	ionización química (en MS)
d	doblete (en NMR)
d	día(s)
DCI	ionización química directa (en MS)
dd	doblete o dobletes (en NMR)
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dq	doblete de cuartetes (en NMR)
dt	doblete de tripletes (en NMR)
del valor teórico	del valor teórico (en rendimiento químico)
EI	ionización por impacto de electrones (en MS)
eq.	equivalente(s)
ESI	ionización por electropulverización (en MS)
Et	etilo
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HOBT	hidrato de 1-hidroxi-1 <i>H</i> -benzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alta presión, alto rendimiento
iPr	isopropil
konz.	concentrada (en el caso de una solución)
LC	cromatografía líquida
LC-MS	cromatografía líquida - espectrometría de masas acopladas
Lit.	referencia de bibliografía
m	multiplete (en NMR)
Me	metilo
min	minuto(s)
MS	espectrometría de masas

NMR	espectrometría de resonancia magnética nuclear
Ph	fenilo
Pr	propilo
q	cuartete (en NMR)
quant.	cuantitativo (en rendimiento químico)
RP	reverse phase (fase inversa (en HPLC)
RT	temperatura ambiente
R _t	tiempo de retención (en HPLC, LC-MS)
s	singlete (en NMR)
SFC	cromatografía líquida supercrítica
t	triplete (en NMR)
tBu	<i>terc</i> -butilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
UV	espectrometría ultravioleta
v/v	relación volumen a volumen (de una solución)
zus.	junto

Procedimientos LC-MS y HPLC:Procedimiento 1 (LC-MS):

Instrumento: Waters Acuity SQD UPLC System; columna: Waters Acuity UPLC HSS T3 1.8 µm, 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l agua + 0.25 ml ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l acetonitrilo + 0.25 ml ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0.0 min 90 % A → 1.2 min 5 % A → 2.0 min 5 % A; temperatura: 50 °C; velocidad de flujo: 0.40 ml/min; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 2 (LC-MS):

Instrumento MS: Thermo Scientific FT-MS; tipo de dispositivo UHPLC: Thermo Scientific UltiMate 3000; columna: Waters HSS T3 C18 1.8 µm, 75 mm x 2.1 mm; eluyente A: 1 l agua + 0.01 % ácido fórmico, eluyente B: 1 l acetonitrilo + 0.01 % ácido fórmico; gradiente: 0.0 min 10 % B → 2.5 min 95 % B → 3.5 min 95 % B; temperatura: 50 °C; velocidad de flujo: 0.90 ml/min; detección UV: 210 nm/vía de integración óptima 210-300 nm.

Procedimiento 3 (LC-MS):

Instrumento MS: Waters Micromass QM; Instrumento HPLC: Agilent 1100 Serie; columna: Agilent ZORBAX Extend-C18 3.5 µm, 50 mm x 3.0 mm; eluyente A: 1 l agua + 0.01 mol carbonato de amonio, eluyente B: 1 l acetonitrilo; gradiente: 0.0 min 98 % A → 0.2 min 98 % A → 3.0 min 5 % A → 4.5 min 5 % A; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 1.75 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 4 (LC-MS):

Instrumento MS: Waters Micromass Quattro Micro; Instrumento HPLC: Waters UPLC Acuity; columna: Waters BEH C18 1.7 µm, 50 mm x 2.1 mm; eluyente A: 1 l agua + 0.01 mol formato de amonio, eluyente B: 1 l acetonitrilo; gradiente: 0.0 min 95 % A → 0.1 min 95 % A → 2.0 min 15 % A → 2.5 min 15 % A → 2.51 min 10 % A → 3.0 min 10 % A; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 0.5 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 5 (LC-MS):

Instrumento: Agilent MS Quad 6150 con HPLC Agilent 1290; columna: Waters Acuity UPLC HSS T3 1.8 µm, 50 mm x 2.1 mm; eluyente A: 1 l agua + 0.25 ml ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l acetonitrilo + 0.25 ml ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0.0 min 90 % A → 0.3 min 90 % A → 1.7 min 5 % A → 3.0 min 5 % A; velocidad de flujo: 1.20 ml/min; temperatura: 50°C; detección UV: 205-305 nm.

Procedimiento 6 (LC-MS):

Instrumento MS: Waters Single Quad MS-System; Instrumento HPLC: Waters UPLC Acquity; columna: Waters BEH C18 1.7 μ m, 50 mm x 2.1 mm; eluyente A: 1 l agua + 1.0 ml 25 % amoníaco, eluyente B: 1 l acetonitrilo; gradiente: 0.0 min 92 % A → 0.1 min 92 % A → 1.8 min 5 % A → 3.5 min 5 % A; temperatura: 50°C; velocidad de flujo: 0.45 ml/min; detección UV: 210 nm (208-400 nm).

Procedimiento 7 (LC-MS):

Instrumento MS: Waters SQD; Instrumento HPLC: Waters UPLC; columna: Zorbax SB-Aq (Agilent), 50 mm x 2.1 mm, 1.8 μ m; eluyente A: agua + 0.025 % ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo + 0.025 % ácido fórmico; gradiente: 0.0 min 98 % A → 0.9 min 25 % A → 1.0 min 5 % A → 1.4 min 5 % A → 1.41 min 98 % A → 1.5 min 98 % A; temperatura: 40°C; velocidad de flujo: 0.60 ml/min; detección UV: DAD, 210 nm.

Procedimiento 8 (HPLC preparativa):

Instrumento: Abimed Gilson 305; columna: Reprosil C18 10 μ m, 250 mm x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-3 min 10 % B, 3-27 min 10 % B → 95 % B, 27-34.5 min 95 % B, 34.5-35.5 min 95 % B → 10 % B, 35.5-36.5 min 10 % B; velocidad de flujo: 50 ml/min; temperatura ambiente; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 9 (HPLC preparativa):

Instrumento: Waters Prep LC/MS-System; columna: XBridge C18 5 μ m, 100 mm x 30 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-2 min 10 % B, 2-2.2 min a 30 % B, 2.2-7 min a 70 % B, 7-7.5 min a 92 % B, 7.5-9 min 92% B; velocidad de flujo: 65 ml/min + 5 ml 2 % amoníaco en agua; temperatura ambiente; detección UV: 200-400 nm; at-column-Injektion (inyección completa).

Detalles adicionales:

Los porcentajes en las siguientes descripciones de ejemplos y de prueba son, a menos que se especifique lo contrario, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolvente, las relaciones de dilución y los datos de concentración de las soluciones líquido/líquido se basan en el volumen.

Las especificaciones de pureza generalmente se refieren a las integraciones de picos correspondientes en el cromatograma LC-MS, pero también pueden haberse determinado con la ayuda del espectro de $^1\text{H-NMR}$. Si no se especifica la pureza, generalmente se trata de una pureza > 95 % de acuerdo con la integración automática de picos en el cromatograma LC-MS, o la pureza no se determinó explícitamente.

Los datos sobre los rendimientos en % del valor teórico generalmente están corregidos en cuanto a su pureza, siempre que se especifique una pureza de <100 %. Para lotes contaminados o que contienen solventes, el rendimiento puede ser formalmente ">100 %"; en estos casos, el rendimiento no se ha corregido en cuanto a sus solventes o pureza.

En los casos donde los productos de reacción se obtuvieron mediante extracción por agitación, agitación o recristalización, frecuentemente fue posible aislar cantidades adicionales del producto del licor madre respectivo mediante cromatografía. Sin embargo, a continuación se prescinde de una descripción de esta cromatografía a menos que gran parte del rendimiento total solo haya podido aislarse en este paso.

Los puntos de fusión y los intervalos de los puntos de fusión, a menos que se indique, no están corregidos.

Las siguientes descripciones de los patrones de acoplamiento de las señales de $^1\text{H-NMR}$ en parte han sido tomadas directamente de las sugerencias del ACD SpecManagers (ACD/Labs Release 12.00, versión 12.5) y no han sido analizadas rigurosamente. En parte, las sugerencias del SpecManager se adaptaron manualmente. Las descripciones adaptadas o asignadas manualmente se basan generalmente en la apariencia visual de las señales en cuestión y no corresponden necesariamente a una interpretación estricta, físicamente correcta. En general, la indicación del cambio químico se refiere al centro de la señal en cuestión. En el caso de los multipletes amplios, en general se proporciona un intervalo. Las señales ocultas por solvente o agua se asignaron tentativamente o no se enumeran.

Los datos de $^1\text{H-NMR}$ de los intermedios de síntesis y de los ejemplos de realización también se pueden indicar en forma de lista de picos de $^1\text{H-NMR}$. Para cada pico de la señal, se lista primero el valor δ en ppm y luego la intensidad de señal entre paréntesis. Los pares de valor δ /intensidad de señal de diferentes picos de señal se enumeran separados por comas; la lista de picos para un compuesto por lo tanto tiene la forma: δ_1 (intensidad₁), δ_2 (intensidad₂), ..., δ_i (intensidad_i), ..., δ_n (intensidad_n).

La intensidad de las señales agudas se correlaciona con la altura de las señales (en cm) en un ejemplo impreso de un espectro de NMR y muestra las relaciones reales de intensidades de señal en comparación con otras señales. Para señales anchas, se pueden enumerar múltiples picos o el centro de la señal así como su intensidad relativa, en comparación con la señal más intensa del espectro. Las listas de los picos de $^1\text{H-NMR}$ son similares a las impresiones convencionales de $^1\text{H-NMR}$ y por lo tanto usualmente contienen todos los picos listados en una interpretación convencional de NMR. Además, como en las impresiones convencionales de $^1\text{H-NMR}$, se muestran las señales de

solvente, señales de estereoisómeros de los compuestos diana que probablemente sean provistos por la invención, y/o los picos de impurezas, picos satelitales ^{13}C y/o bandas laterales de rotación. Los picos de los estereoisómeros de los compuestos diana y/o los picos de las impurezas usualmente tienen una menor intensidad, en promedio, que los picos de los compuestos diana (por ejemplo con una pureza de > 90 %). Dichos estereoisómeros y/o impurezas pueden ser típicos del proceso particular de preparación. Sus picos pueden ayudar a detectar una reproducción del proceso de preparación mediante "huellas dactilares de subproductos". Un experto, mediante el cálculo de los picos de los compuestos diana mediante procedimientos conocidos (MestreC, ACD simulation, pero también con valores esperados evaluados en forma empírica) puede, si se requiere, aislar los picos de los compuestos diana, opcionalmente usando filtros adicionales de intensidad. Este aislamiento sería similar a la elección de picos en cuestión en la interpretación convencional del $^1\text{H-NMR}$.

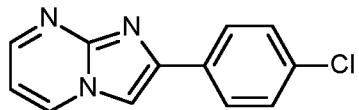
En la publicación "Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications" se puede encontrar una descripción detallada de la representación de datos de NMR en forma de listas de picos (ver <http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>, Research Disclosure Database Number 605005, 2014, 1. August 2014). En la rutina Peak Picking descrita en „Research Disclosure“ se puede establecer el parámetro "MinimumHeight" entre 1 % y 4 %. Dependiendo del tipo de estructura química y/o la concentración del compuesto a medir, sin embargo, también puede ser útil establecer el parámetro "MinimumHeight" a valores <1 %.

Los reactantes o reactivos, cuya preparación no se describe explícitamente a continuación, se obtuvieron comercialmente de fuentes generalmente disponibles. Para todos los demás reactantes o reactivos, cuya preparación tampoco se describe a continuación, y que no se obtuvieron comercialmente o no se obtuvieron de fuentes que no están disponibles generalmente, se indica una referencia a la literatura publicada en la que se describe su preparación.

Compuestos de partida e intermedios:

Ejemplo 1A

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



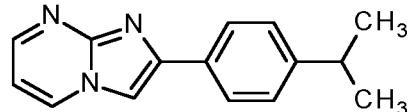
A una solución de 2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona (20.0 g, 85.7 mmol) y pirimidin-2-amina (8.96 g, 94.2 mmol) en 200 ml de etanol se agregó bicarbonato de sodio (10.8 g, 128 mmol) y se agitó a 80 °C durante 5 horas. Posteriormente, la preparación se enfrió a 0 °C (baño de hielo). El precipitado resultante se separó por filtración y se lavó dos veces con una mezcla de etanol/agua (1:1). El sólido se secó luego a vacío durante la noche a 40 °C. Se obtuvieron 15.9 g (69.23 mmol, 80.8 % del valor teórico) del producto diana.

LC-MS (Procedimiento 2): $R_t = 1.25 \text{ min}$; $m/z = 230 (\text{M}+\text{H})^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7.07 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.97 (dd, 1H).

Ejemplo 2A

2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina

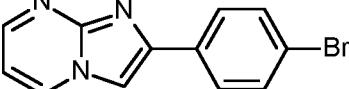


A una solución de 2-bromo-1-(4-isopropylfenil)etanona (1.0 g, 4.15 mmol) y pirimidin-2-amina (0.43 g, 4.6 mmol) en 50 ml de etanol se agregó bicarbonato de sodio (0.52 g, 6.22 mmol) y se agitó a 80 °C durante 5 horas. Posteriormente, la preparación se concentró a sequedad. El residuo se agitó con dietil éter y el sólido restante se filtró y se secó a vacío durante la noche a 40 °C. Se obtuvieron 1.15 g del producto diana crudo, que se usó sin purificación adicional en reacciones posteriores.

LC-MS (Procedimiento 2): $R_t = 1.48 \text{ min}$; $m/z = 238 (\text{M}+\text{H})^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 1.24 (d, 6H), 2.87-3.00 (m, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.95 (dd, 1H).

Análogamente a los ejemplos 1A y 2A se preparó el siguiente compuesto a partir de los eductos indicados:

Ejemplo	Nombre/Estructura/Eductos	Datos analíticos
3A	<p>2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina</p>  <p>A partir de 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona y pirimidin-2-amina</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.07 (dd, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.97 (dd, 1H).</p> <p>LC-MS (Procedimiento 2): R_t = 1.34 min; m/z = 274/276 (M+H)⁺.</p>

Ejemplo 4A

2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-carbaldehído

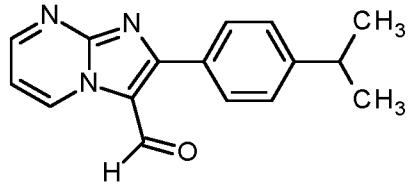


- 5 Se cargaron 300 ml de DMF y se enfrió a 0 °C. Posteriormente, se añadió lentamente oxicloruro de fósforo (16 ml, 173 mmol) gota a gota. La solución luego se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante una hora. Luego, se añadió 2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina (15.9 g, 69.2 mmol) en porciones. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 1 hora a esta temperatura. Posteriormente, la preparación se enfrió a 0 °C (baño de hielo). El sólido resultante se filtró con succión, se lavó varias veces con agua y se secó durante la noche a 40 °C en un horno de secado de alto vacío. Se obtuvieron 13.75 g (53.36 mmol, 77 % del valor teórico) del producto diana.
- 10 LC-MS (Procedimiento 2): R_t = 1.44 min; m/z = 258 (M+H)⁺.

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.46 (dd, 1H), 7.65 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), 8.91 (dd, 1H), 9.83 (dd, 1H), 10.07 (s, 1H).

Ejemplo 5A

2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-carbaldehído



- 20 Se cargaron 50 ml de DMF y se enfrió a 0 °C. Posteriormente, se añadió lentamente oxicloruro de fósforo (2.86 ml, 30.66 mmol) gota a gota. La solución luego se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante una hora. Luego, se añadió 2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina (2.91 g, 12.26 mmol) en porciones. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 1 hora a esta temperatura. Posteriormente, la preparación se enfrió a 0 °C (baño de hielo). El sólido resultante se filtró con succión y se secó a vacío. El producto bruto resultante se purificó posteriormente mediante cromatografía en columna dos veces (Biotage Isolera, Biotage columna SNAP-KP-NH, eluyente gradiente ciclohexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 3 g (11.3 mmol, 92 % del valor teórico) del producto diana.

25 LC-MS (Procedimiento 2): R_t = 1.75 min; m/z = 266 (M+H)⁺.

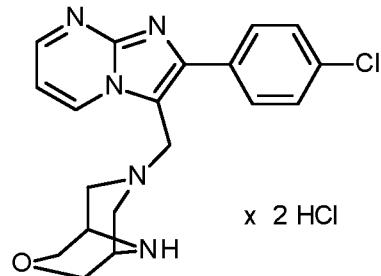
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.27 (d, 6H), 2.92-3.07 (m, 1H), 7.39-7.52 (m, 3H), 7.90 (d, 2H), 8.89 (dd, 1H), 9.83 (dd, 1H), 10.08 (s, 1H).

Análogamente a los ejemplos 4A y 5A se preparó el siguiente compuesto a partir de los eductos indicados:

Ejemplo	Nombre/Estructura/Educto	Datos analíticos
6A	<p>2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-carbaldehído</p> <p>A partir de 2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.46 (dd, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.94 (d, 2H), 8.91 (dd, 1H), 9.83 (dd, 1H), 10.07 (s, 1H).</p> <p>LC-MS (Procedimiento 1): R_t = 0.78 min; m/z = 302/304 (M+H)⁺.</p>

Ejemplo 7A

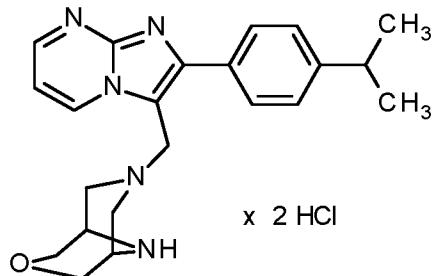
7-{{2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-diclorhidrato



- 5 *terc*-butilo-7-{{2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-9-carboxilato (1.52 g, 3.23 mmol) se añadió con agitación con 12 ml a una solución de 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El sólido obtenido se filtró luego con succión, se lavó varias veces con éter dietílico y se secó a alto vacío a 40 °C. Se obtuvieron 1.76 g del producto diana.

LC-MS (Procedimiento 2): R_t = 0.71 min; m/z = 370 (M+H)⁺.**Ejemplo 8A**

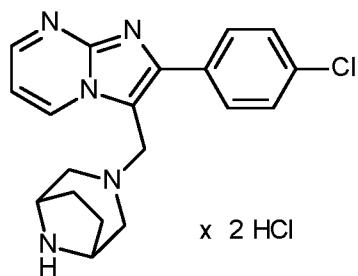
7-{{2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-diclorhidrato



- 15 *terc*-butilo-7-{{2-(4-isopropylfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-9-carboxilato (420 mg, 0.88 mmol) se añadió con agitación con 2.2 ml a una solución de 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El sólido obtenido se filtró luego con succión, se lavó varias veces con éter dietílico y se secó a alto vacío a 40 °C. Se obtuvieron 430 mg del producto diana.

LC-MS (Procedimiento 2): R_t = 0.87 min; m/z = 378 (M+H)⁺.**Ejemplo 9A**

2-(4-clorofenil)-3-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato



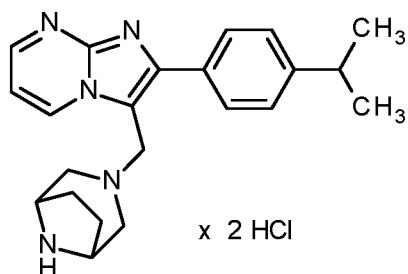
terc-butilo-3-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato (2.72 g, 6.00 mmol) se añadió con agitación con 15 ml a una solución de 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El sólido obtenido se filtró luego con succión, se lavó varias veces con éter dietílico y se secó a alto vacío a 40 °C. Se obtuvieron 3.5 g del producto diana.

5

LC-MS (Procedimiento 6): $R_t = 1.36 \text{ min}; m/z = 354 (\text{M}+\text{H})^+$.

Ejemplo 10A

3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato



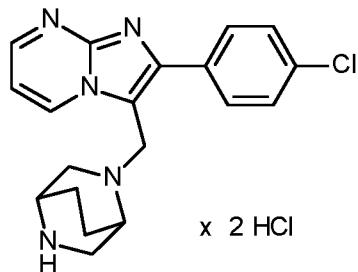
10 terc-butilo-3-{{[2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato (493 mg, 1.03 mmol) se añadió con agitación con 2.57 ml a una solución de 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Posteriormente, la solución de reacción se concentró a sequedad y el residuo resultante se secó a alto vacío a 40 °C. Se obtuvieron 393 mg del producto diana.

LC-MS (Procedimiento 2): $R_t = 0.93 \text{ min}; m/z = 362 (\text{M}+\text{H})^+$.

15

Ejemplo 11A

2-(4-clorofenil)-3-(2,5-diazabiciclo[2.2.2]oct-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (*Enantiómero 1*)

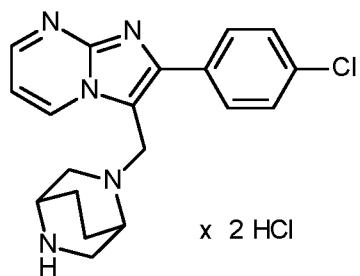


20 terc-butilo-5-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-2-carboxilato (*Enantiómero 1*; 1.29 g, 2.84 mmol) se añadió con agitación con 7.1 ml a una solución de 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El sólido obtenido se filtró luego con succión, se lavó varias veces con éter dietílico y se secó a alto vacío a 40 °C. Se obtuvieron 1.4 g del producto diana.

LC-MS (Procedimiento 2): $R_t = 0.79 \text{ min}; m/z = 354 (\text{M}+\text{H})^+$.

Ejemplo 12A

2-(4-clorofenil)-3-(2,5-diazabiciclo[2.2.2]oct-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (*Enantiómero 2*)



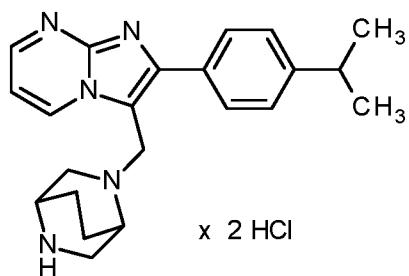
terc-butilo-5-{{2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-2-carboxilato
 (Enantiómero 2; 710 mg, 1.56 mmol) se añadió con agitación con 3.9 ml a una solución de 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El sólido obtenido se filtró luego con succión, se lavó varias veces con éter dietílico y se secó a alto vacío a 40 °C. Se obtuvieron 740 mg del producto diana.

5

LC-MS (Procedimiento 1): $R_t = 0.49$ min; $m/z = 354$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 13A

3-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ilmetil)-2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (Enantiómero 1)



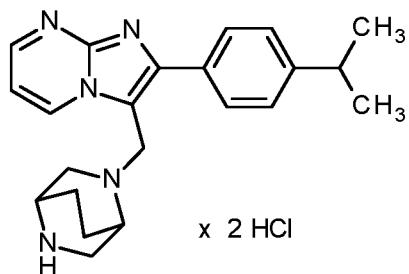
10 terc-butilo-5-{{2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-2-carboxilato
 (Enantiómero 1; 774 mg, 1.88 mmol) se añadió con agitación con 4.2 ml a una solución de 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El sólido obtenido se filtró luego con succión, se lavó varias veces con éter dietílico y se secó a alto vacío a 40 °C. Se obtuvieron 850 mg del producto diana.

LC-MS (Procedimiento 1): $R_t = 0.54$ min; $m/z = 362$ ($M+H$)⁺.

15

Ejemplo 14A

3-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ilmetil)-2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (Enantiómero 2)

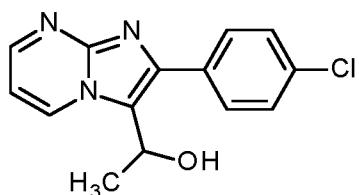


20 terc-butilo-5-{{2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-2-carboxilato
 (Enantiómero 2; 734 mg, 1.59 mmol) se añadió con agitación con 4.0 ml a una solución de 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El sólido obtenido se filtró luego con succión, se lavó varias veces con éter dietílico y se secó a alto vacío a 40 °C. Se obtuvieron 761 mg del producto diana.

LC-MS (Procedimiento 1): $R_t = 0.55$ min; $m/z = 362$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 15A

1-[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]etanol (Racemato)

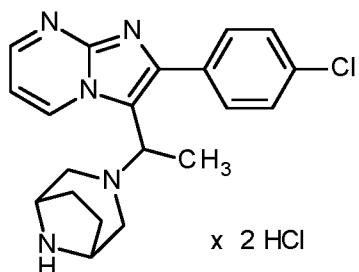


Se suspendieron 2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-carbaldehido (500 mg, 1.94 mmol) en 5 ml de THF. Posteriormente, se añadió bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (3.0 M, 710 µl, 2.1 mmol) con enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 4 ml adicionales de THF y bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (3.0 M, 237 µl, 0.7 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio y se trató con agua y acetato de etilo. La fase orgánica resultante se separó, se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a sequedad a vacío en un evaporador rotatorio. El residuo se agitó en éter dietílico. El sólido restante se filtró con succión y se secó durante la noche a 40 °C en un horno de secado de alto vacío. Se obtuvieron 370 mg (1.35 mmol, 70 % del valor teórico) del producto diana.

LC-MS (Procedimiento 2): R_t = 1.22 min; m/z = 274 (M+H)⁺.

Ejemplo 16A

2-(4-clorofenil)-3-[1-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il)etil]imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (*Racemato*)



terc-butilo-3-{1-[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato (Racemato; 39.8 mg, 0.09 mmol) se añadió con agitación con 0.21 ml a una solución de 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano y 0.2 ml de dioxano. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Posteriormente, la solución de reacción se concentró a sequedad y el residuo resultante se secó a alto vacío a 40 °C. Se obtuvieron 41 mg del producto diana.

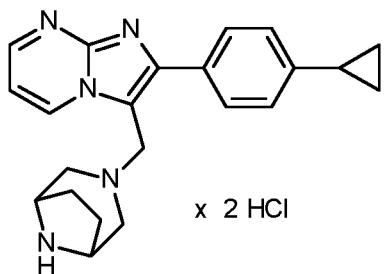
LC-MS (Procedimiento 2): R_t = 0.86 min; m/z = 256/258 (M+H)⁺.

Análogamente a los ejemplos 7A–14A se prepararon los siguientes compuestos a partir de los eductos indicados:

Ejemplo	Nombre/Estructura/Educto	Datos analíticos
17A	<p>2-(4-bromofenil)-3-(2,5-diazabiciclo[2.2.2]-oct-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (Racemato)</p> <p>A partir de <i>terc</i>-butilo-5-[[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-2-carboxilato (Racemato)</p>	<p>LC-MS (Procedimiento 6): $R_t = 1.65$ min; $m/z = 398/400$ ($M+H$)⁺.</p>
18A	<p>2-(4-bromofenil)-3-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]-oct-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato</p> <p>A partir de <i>terc</i>-butilo-3-[[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato</p>	<p>LC-MS (Procedimiento 6): $R_t = 1.56$ min; $m/z = 398/400$ ($M+H$)⁺.</p>

Ejemplo 19A

2-(4-ciclopropil-fenil)-3-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato

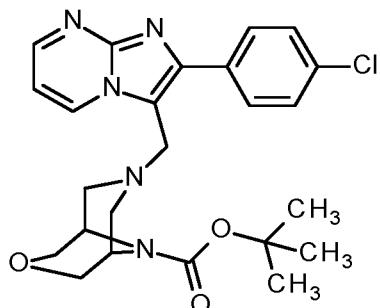


- 5 Se disolvieron *terc*-butilo-3-[[2-(4-ciclopropil-fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato (720 mg, 1.57 mmol) en 3 ml de dioxano y se añadió con agitación con 3.92 ml a una solución de 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Posteriormente, la solución de reacción se concentró a sequedad y el residuo resultante se secó a alto vacío a 40 °C. Se obtuvieron 808 mg del producto diana.
- 10 LC-MS (Procedimiento 1): $R_t = 0.48$ min; $m/z = 360$ ($M+H$)⁺.

Ejemplos de realización:

Ejemplo 1

terc-butilo-7-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-9-carboxilato



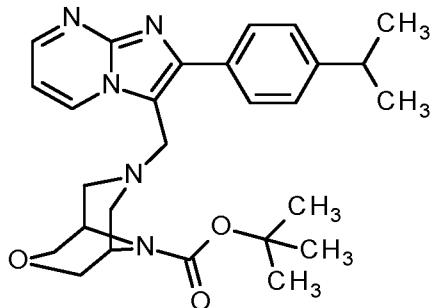
- 5 En atmósfera de argón y a temperatura ambiente se disolvieron 2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-carbaldehído (1.50 g, 5.82 mmol) en 25 ml de THF y se agregaron *terc*-butilo-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-9-carboxilato (1.59 g, 6.99 mmol) y ácido acético (670 µl, 12 mmol). Posteriormente, se añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (1.85 g, 8.73 mmol) y la solución de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego se agregó agua lentamente y con cuidado gota a gota (precaución: generación de gas) y luego se agregó acetato de etilo. La fase orgánica resultante se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a sequedad a vacío en un evaporador rotatorio. El residuo obtenido se cristalizó en dietil éter. Los cristales resultantes se separaron por succión y se secaron durante la noche a 40 °C en un horno de secado de alto vacío. Se obtuvieron 1.52 g (3.23 mmol, 56 % del valor teórico) del compuesto diana.
- 10

LC-MS (Procedimiento 2): $R_t = 1.65 \text{ min}$; $m/z = 470/472 (\text{M}+\text{H})^+$.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.40 (s, 9H), 2.42 (br. d, 2H), 2.87 (br. d, 2H), 3.57 (br. d, 2H), 3.72 (br. dd, 2H), 3.84 (br. d, 2H), 3.92 (s, 2H), 7.08 (dd, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.58 (dd, 1H), 9.28 (dd, 1H).

Ejemplo 2

terc-butilo-7-{[2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-9-carboxilato



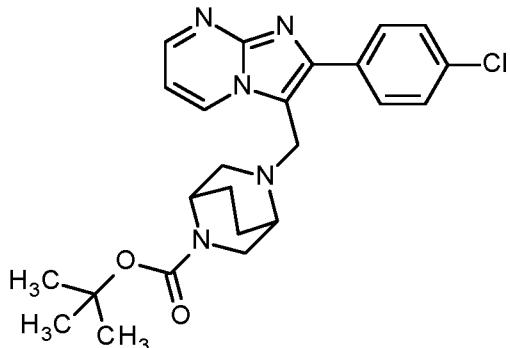
- 20 En atmósfera de argón y a temperatura ambiente se disolvieron 2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-carbaldehído (500 mg, 1.89 mmol) en 10 ml de THF y se agregaron *terc*-butilo-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-9-carboxilato (516 mg, 2.26 mmol) y ácido acético (220 µl, 3.77 mmol). Posteriormente, se añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (599 mg, 2.83 mmol) y la solución de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego se agregó agua lentamente y con cuidado gota a gota (precaución: generación de gas) y luego se agregó acetato de etilo. La fase orgánica resultante se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a sequedad a vacío en un evaporador rotatorio. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (Biotage Isolera, Biotage columna SNAP-KP-NH, eluyente gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 431 mg (0.9 mmol, 48 % del valor teórico) del compuesto diana.
- 25

- 30 LC-MS (Procedimiento 2): $R_t = 1.79 \text{ min}$; $m/z = 478 (\text{M}+\text{H})^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.25 (d, 6H), 1.40 (s, 9H), 2.39 (br. d, 2H), 2.87 (br. d, 2H), 2.90 (m, 1H), 3.57 (br. d, 2H), 3.72 (br. dd, 2H), 3.84 (br. d, 2H), 3.95 (s, 2H), 7.05 (dd, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.55 (dd, 1H), 9.27 (dd, 1H).

Ejemplo 3

terc-butilo-5-[[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-2-carboxilato (*Racemato*)



- En atmósfera de argón y a temperatura ambiente se disolvieron 2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-carbaldehído (4.00 g, 15.5 mmol) en 100 ml de THF y se agregaron *terc*-butilo-2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-2-carboxilato (3.95 g, 18.6 mmol) y ácido acético (1.8 ml, 31 mmol). Posteriormente, se añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (4.93 g, 23.3 mmol) y la solución de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron más *terc*-butilo-2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-2-carboxilato (1.6 g, 7.76 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (1.2 g, 5.8 mmol) y la solución de reacción se agitó de nuevo durante la noche a temperatura ambiente. Luego se agregó agua lentamente y con cuidado gota a gota (precaución: generación de gas) y luego se agregó acetato de etilo.
- La fase orgánica resultante se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a sequedad a vacío en un evaporador rotatorio. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (Biotage Isolera, Biotage columna SNAP-KP-NH, eluyente gradiente ciclohexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 3.17 g (6.7 mmol, 43 % del valor teórico) del compuesto diana.
- LC-MS (Procedimiento 2): $R_t = 1.55$ min; $m/z = 454/456$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 4 y Ejemplo 5

terc-butilo-5-[[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-2-carboxilato (*Enantiómero 1 y 2*)

- 3.17 g (6.70 mmol) del *terc*-butilo-5-[[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-2-carboxilato racémico (Ejemplo 3) se separaron mediante SFC-HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak OJ-H, 5 μ m, 250 mm x 30 mm; eluyente: dióxido de carbono/etanol 85:15 (v/v); velocidad de flujo: 150 ml/min; presión: 135 bar; detección UV: 210 nm; temperatura: 38°C]:

Ejemplo 4 (Enantiómero 1):

Rendimiento: 1.29 g

$R_t = 4.15$ min; pureza química >99 %; >99 % ee

[columna: Daicel Chiralpak OJ-H, 3 μ m, 100 mm x 4.6 mm; eluyente: dióxido de carbono/etanol 85:15 (v/v); velocidad de flujo: 3 ml/min; presión: 130 bar; temperatura: 40°C; detección UV: 210 nm].

LC-MS (Procedimiento 2): $R_t = 1.55$ min; $m/z = 454/456$ ($M+H$)⁺.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.36 (d, 9H), 1.42-1.55 (m, 1H), 1.57-1.73 (m, 2H), 1.79-1.92 (m, 1H), 2.63-2.80 (m, 3H), 3.09-3.17 (m, 1H), 3.47-3.56 (m, 1H), 3.80 (br. d, 1H), 4.18-4.29 (m, 2H), 7.12 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H),

7.84-7.93 (m, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.02 (br. d, 1H).

Ejemplo 5 (Enantiómero 2):

Rendimiento: 720 mg

R_t = 6.6 min; pureza química >99 %; >99 % ee

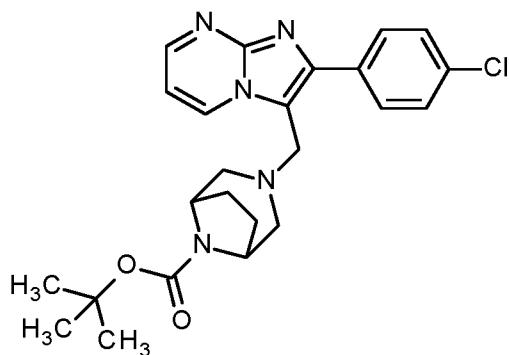
[columna: Daicel Chiralpak OJ-H, 3 μ m, 100 mm x 4.6 mm; eluyente: dióxido de carbono/etanol 85:15 (v/v); velocidad de flujo: 3 ml/min; presión: 130 bar; temperatura: 40°C; detección UV: 210 nm].

LC-MS (Procedimiento 2): R_t = 1.56 min; m/z = 454/456 ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.36 (d, 9H), 1.43-1.55 (m, 1H), 1.57-1.73 (m, 2H), 1.80-1.92 (m, 1H), 2.63-2.80 (m, 3H), 3.14 (br. dd, 1H), 3.47-3.56 (m, 1H), 3.80 (br. d, 1H), 4.18-4.29 (m, 2H), 7.12 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.84-7.94 (m, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.02 (br. d, 1H).

Ejemplo 6

terc-butilo-3-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato



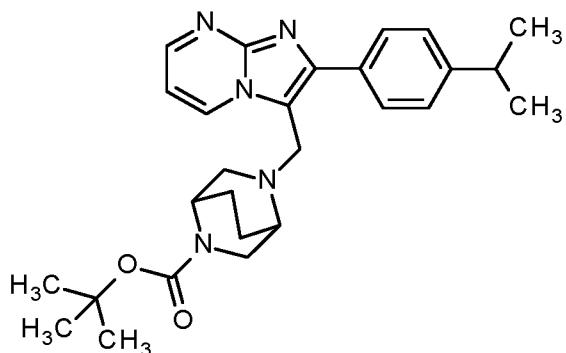
En atmósfera de argón y a temperatura ambiente se disolvieron 2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-carbaldehído (1.50 g, 5.82 mmol) en 25 ml de THF y se agregaron terc-butilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato (1.48 g, 6.99 mmol) y ácido acético (670 μ l, 12 mmol). Posteriormente, se añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (1.85 g, 8.73 mmol) y la solución de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego se agregó agua lentamente y con cuidado gota a gota (precaución: generación de gas) y luego se agregó acetato de etilo. La fase orgánica resultante se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a sequedad a vacío en un evaporador rotatorio. El residuo obtenido se cristalizó en dietil éter. Los cristales resultantes se recogieron en acetonitrilo, y el precipitado restante se filtró con succión y se secó durante la noche a 40 °C en un horno de secado de alto vacío. Se obtuvieron 840 mg (1.85 mmol, 32 % del valor teórico) del compuesto diana.

LC-MS (Procedimiento 2): R_t = 2.06 min; m/z = 454/456 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.39 (s, 9H), 1.64 (br. s, 4H), 2.26 (br. d, 2H), 2.42-2.60 (m, 2H, cubierto por la señal DMSO), 3.96-4.05 (m, 4H), 7.14 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.03 (dd, 1H).

Ejemplo 7

terc-butilo-5-{{[2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-2-carboxilato
(Racemato)

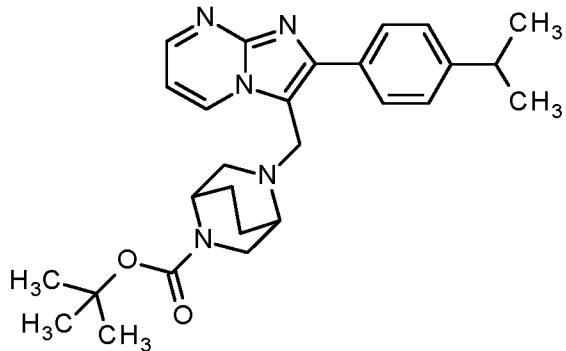


En atmósfera de argón y a temperatura ambiente se disolvieron 2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-carbaldehído (1.50 g, 5.65 mmol) en 20 ml de THF y se agregaron *terc*-butilo-2,5-diazabicielo[2.2.2]octan-2-carboxilato (Racemato; 1.44 g, 6.78 mmol) y ácido acético (650 µl, 11.31 mmol). Posteriormente, se añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (1.8 g, 8.48 mmol) y la solución de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego se agregó agua lentamente y con cuidado gota a gota (precaución: generación de gas) y luego se agregó acetato de etilo. La fase orgánica resultante se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a sequedad a vacío en un evaporador rotatorio. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (Biotage Isolera, Biotage columna SNAP-KP-NH, eluyente gradiente de ciclohexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 1760 mg (3.81 mmol, 67 % del valor teórico) del compuesto diana.

LC-MS (Procedimiento 2): $R_t = 1.71$ min; $m/z = 462$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 8 y Ejemplo 9

terc-butilo-5-{[2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-2,5-diazabicielo[2.2.2]octan-2-carboxilato (Enantiómero 1 y 2)



1.66 g (3.59 mmol) del *terc*-butilo-5-{[2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-2,5-diazabicielo[2.2.2]octan-2-carboxilato racémico (Ejemplo 7) se separaron mediante SFC-HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak OX-H (SFC), 5 µm, 250 mm x 30 mm; eluyente: dióxido de carbono/metanol 62:38 (v/v); velocidad de flujo: 80 g/min; presión: 120 bar; detección UV: 210 nm; temperatura: 38°C]:

Ejemplo 8 (Enantiómero 1):

Rendimiento: 774 mg

$R_t = 4.91$ min; pureza química >99 %; >99 % ee

[columna: Daicel Chiralpak OX-3 (SFC), 3 µm, 100 mm x 4.6 mm; eluyente: dióxido de carbono/etanol 70:30 (v/v); velocidad de flujo: 3 ml/min; presión: 130 bar; temperatura: 40°C; detección UV: 210 nm].

LC-MS (Procedimiento 1): $R_t = 0.85$ min; $m/z = 462$ ($M+H$)⁺.

$[\alpha]_D^{20} = +16.21^\circ$ (c = 0.270, metanol).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.25 (d, 6H), 1.36 (2s, 9H), 1.44-1.56 (m, 1H), 1.66 (br. s, 2H), 1.79-1.95 (m, 1H), 2.65-2.83 (m, 3H), 2.89-3.03 (m, 1H), 3.09-3.20 (m, 1H), 3.53 (br. d, 1H), 3.81 (br. d, 1H), 4.24 (s, 2H), 7.10 (dd, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.78 (dd, 2H), 8.56 (dd, 1H), 8.99 (br. d, 1H).

Ejemplo 9 (Enantiómero 2):

Rendimiento: 734 mg

$R_t = 6.88$ min; pureza química >99 %; >99 % ee

[columna: Daicel Chiralpak OX-3 (SFC), 3 μm , 100 mm x 4.6 mm; eluyente: dióxido de carbono/etanol 70:30 (v/v); velocidad de flujo: 3 ml/min; presión: 130 bar; temperatura: 40°C; detección UV: 210 nm].

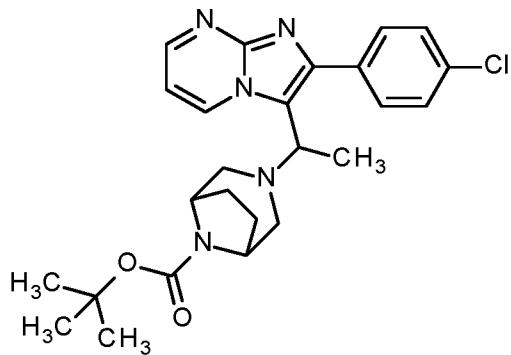
LC-MS (Procedimiento 1): $R_t = 0.85$ min; $m/z = 462$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

$[\alpha]_D^{20} = -15.67^\circ$ ($c = 0.270$, metanol).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.25 (d, 6H), 1.36 (2s, 9H), 1.44-1.56 (m, 1H), 1.66 (br. s, 2H), 1.79-1.94 (m, 1H), 2.64-2.83 (m, 3H), 2.95 (dt, 1H), 3.09-3.20 (m, 1H), 3.53 (br. d, 1H), 3.81 (br. d, 1H), 4.24 (s, 2H), 7.10 (dd, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.78 (dd, 2H), 8.56 (dd, 1H), 8.99 (br. d, 1H).

Ejemplo 10

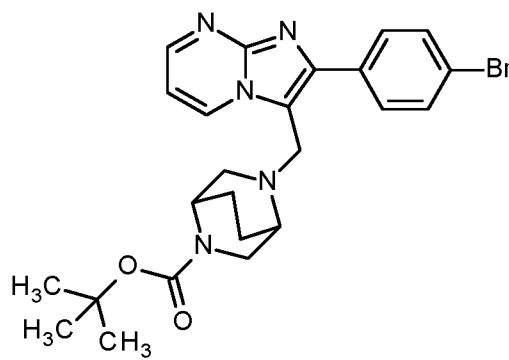
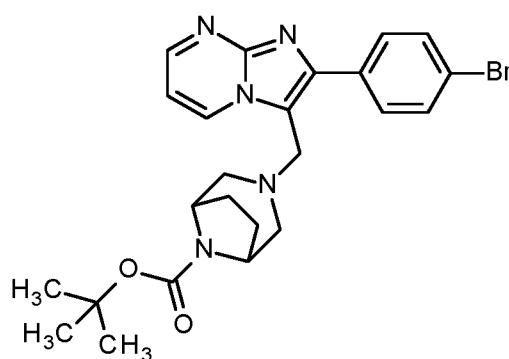
terc-butilo-3-{1-[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3il]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato (*Racemato*)



15 Se cargaron 1-[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3il] etanol (473 mg, 1.73 mmol) y trifenilfosfina (906 mg, 3.46 mmol) en 10 ml de diclorometano y se enfriaron (baño de hielo) en porciones con tetrabromuro de carbono (1.15 g, 3.46 mmol). Luego se añadió trietilamina (480 μl , 3.5 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La preparación luego se evaporó y el residuo se disolvió en 10 ml de acetonitrilo. Se añadió *terc*-butilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato (734 mg, 3.46 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante la noche. La mezcla se concentró a sequedad nuevamente. 400 mg del residuo así obtenido se separaron directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 8) en los componentes. La cantidad restante del residuo se absorbió en gel de sílice y se prepurificó por cromatografía en columna (Biotage Isolera, Biotage columna SNAP-KP-NH, eluyente gradiente ciclohexano/acetato de etilo). El producto así prepurificado se purificó a continuación mediante HPLC preparativa (Procedimiento 8). De esta forma se obtuvieron 50 mg (0.11 mmol, 6 % del valor teórico) del compuesto del título.

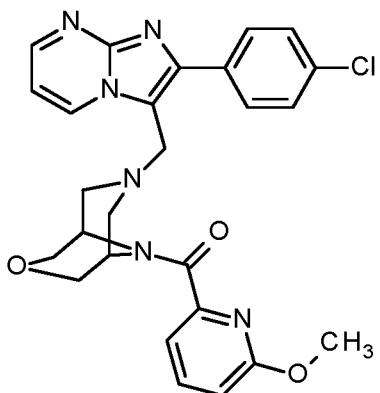
20 25 LC-MS (Procedimiento 2): $R_t = 2.14$ min; MS (ESIpos): $m/z = 468/470$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

Análogamente a los ejemplos 1-3 así como 6-7 se prepararon los siguientes compuestos a partir de los eductos indicados:

Ejemplo	Nombre/Estructura/Eductos	Datos analíticos
11	<p><i>terc</i>-butilo-5-{{[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-2,5-diazabaciclo[2.2.2]octan-2-carboxilato (<i>Racemato</i>)</p>  <p>A partir de <i>terc</i>-butilo-2,5-diazabaciclo[2.2.2]octan-2-carboxilato (<i>Racemato</i>) y 2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-carbaldehído</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = -0.149 (0.44), -0.008 (3.64), 0.008 (3.55), 0.146 (0.45), 1.345 (14.48), 1.374 (16.00), 1.402 (4.45), 1.489 (0.55), 1.654 (0.95), 1.859 (0.54), 2.328 (0.58), 2.670 (1.91), 2.709 (1.58), 2.774 (0.64), 3.118 (0.57), 3.146 (0.65), 3.155 (0.60), 3.515 (0.56), 3.774 (0.61), 3.827 (0.68), 4.235 (4.16), 5.754 (5.06), 7.108 (1.24), 7.119 (1.32), 7.125 (1.31), 7.136 (1.29), 7.679 (3.52), 7.700 (4.83), 7.812 (1.99), 7.824 (1.97), 7.833 (1.62), 7.845 (1.39), 8.579 (1.48), 8.584 (1.62), 8.590 (1.53), 8.594 (1.45), 9.013 (1.24), 9.030 (1.21).</p> <p>LC-MS (Procedimiento 2): R_t = 1.68 min; m/z = 498/500 (M+H)⁺.</p>
12	<p><i>terc</i>-butilo-3-{{[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3,8-diazabaciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato</p>  <p>A partir de <i>terc</i>-butilo-3,8-diazabaciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato y 2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-carbaldehído</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.39 (s, 9H), 1.56-1.73 (m, 4H), 2.26 (br. d, 2H), 2.46-2.60 (m, 2H, cubierto por la señal DMSO), 3.98 (s, 2H), 4.02 (br. s, 2H), 7.14 (dd, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.03 (dd, 1H).</p> <p>LC-MS (Procedimiento 5): R_t = 1.42 min; m/z = 498/500 (M+H)⁺.</p>

Ejemplo 13

(7-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3-oxa-7,9-diazabaciclo[3.3.1]non-9-il}(6-metoxipiridin-2-il)metanona



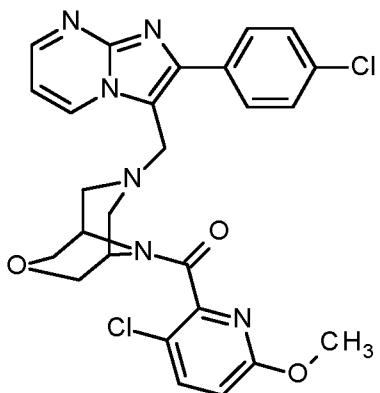
Se disolvieron 6-metoxipiridina-2-ácido carboxílico (35.1 mg, 230 µmol) en 1.5 ml de DMF, se mezcló con 2-(7-Aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-hexafluorofosfato de tetrametiluronio (HATU) (119 mg, 313 µmol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Luego se añadió 7-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-diclorhidrato (100 mg) así como *N,N*-diisopropiletilamina (180 µl, 1.0 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se separó directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 8) en sus componentes. Se obtuvieron 74 mg (0.15 mmol, 70 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Procedimiento 2): $R_t = 1.48$ min; $m/z = 505/507$ ($M+H$)⁺.

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.46-2.66 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal DMSO), 2.91 (br. d, 1H), 3.05 (br. d, 1H), 3.66-3.83 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.89 (d, 1H), 3.93-4.03 (m, 2H), 4.20 (br. s, 1H), 4.44 (br. s, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.83 (t, 1H), 7.97 (d, 2H), 8.58 (dd, 1H), 9.28 (dd, 1H).

Ejemplo 14

15 (3-cloro-6-metoxipiridin-2-il)(7-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]non-9-il)metanona

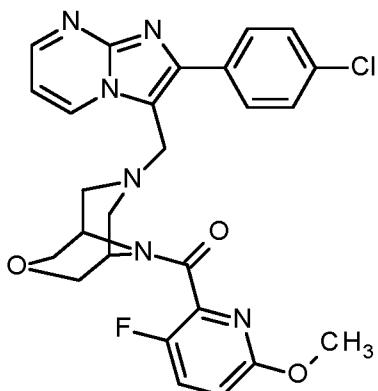


20 Se disolvieron 3-cloro-6-metoxipiridin-2-ácido carboxílico (43.1 mg, 230 µmol) en 1.5 ml de DMF, se mezcló con 2-(7-Aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-hexafluorofosfato de tetrametiluronio (HATU) (119 mg, 313 µmol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Luego se añadió 7-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-diclorhidrato (100 mg) así como *N,N*-diisopropiletilamina (180 µl, 1.0 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se separó directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 8) en sus componentes. Se obtuvieron 78 mg (0.15 mmol, 70 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Procedimiento 1): $R_t = 0.86$ min; $m/z = 539/541$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 15

(7-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]non-9-il)(3-fluor-6-metoxipiridin-2-il)metanona



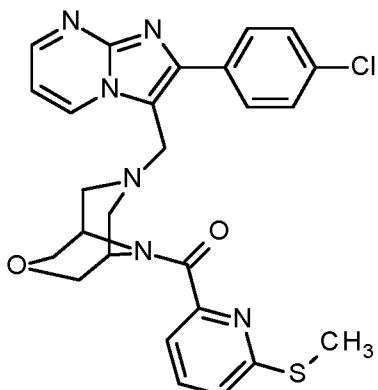
Se disolvieron 3-flúor-6-metoxipiridin-2-ácido carboxílico (39.3 mg, 230 µmol) en 1.5 ml de DMF, se mezcló con 2-(7-Aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-hexafluorofosfato de tetrametiluronio (HATU) (119 mg, 313 µmol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Luego se añadió 7-[(2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il)metil]-3-oxa-7,9-diazabicielo[3.3.1]nonan-diclorhidrato (100 mg) así como *N,N*-diisopropiletilamina (180 µl, 1.0 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se separó directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 8) en sus componentes. Se obtuvieron 82 mg (0.16 mmol, 76 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Procedimiento 1): $R_t = 0.82$ min; $m/z = 523/525$ ($M+H$)⁺.

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.45-2.60 (m, 2H, cubierto por la señal DMSO), 2.90 (br. d, 1H), 3.05 (br. d, 1H), 3.58-3.70 (m, 3H), 3.72-3.84 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.89 (d, 1H), 3.98 (s, 2H), 4.45 (br. s, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.80 (t, 1H), 7.97 (d, 2H), 8.58 (dd, 1H), 9.28 (dd, 1H).

Ejemplo 16

15 (7-[(2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il)metil]-3-oxa-7,9-diazabicielo[3.3.1]non-9-il)[6-(metilsulfanil)piridin-2-il]metanona



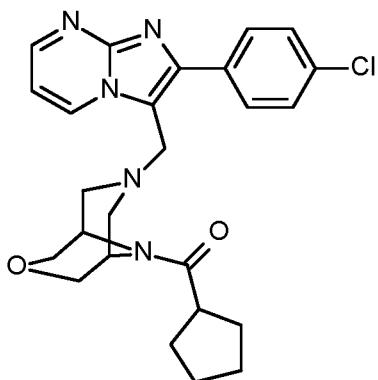
20 Se disolvieron 6-(metilsulfanil)piridin-2-ácido carboxílico (38.8 mg, 230 µmol) en 1.5 ml de DMF, se mezcló con 2-(7-Aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-hexafluorofosfato de tetrametiluronio (HATU) (119 mg, 313 µmol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Luego se añadió 7-[(2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il)metil]-3-oxa-7,9-diazabicielo[3.3.1]nonan-diclorhidrato (100 mg) así como *N,N*-diisopropiletilamina (180 µl, 1.0 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se separó directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 8) en sus componentes. Se obtuvieron 84 mg (0.16 mmol, 77 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Procedimiento 1): $R_t = 0.85$ min; $m/z = 521/523$ ($M+H$)⁺.

25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.46 (s, 3H), 2.56-2.65 (m, 2H), 2.91 (br. d, 1H), 3.06 (br. d, 1H), 3.65-3.81 (m, 3H), 3.86-4.03 (m, 3H), 4.15 (br. s, 1H), 4.46 (br. s, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.40 (dd, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.77 (t, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.58 (dd, 1H), 9.28 (dd, 1H).

Ejemplo 17

(7-[(2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il)metil]-3-oxa-7,9-diazabicielo[3.3.1]non-9-il)(ciclopentilo)metanona

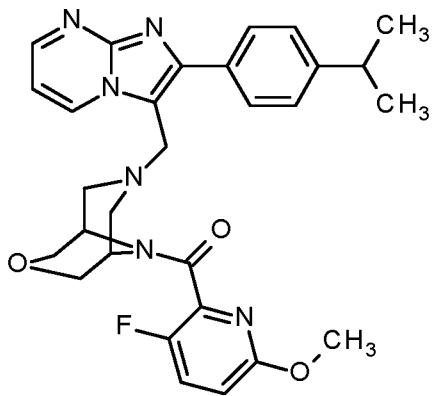


Se disolvieron ácido ciclopentano carboxílico (18 μ l, 230 μ mol) en 1.5 ml de DMF, se mezcló con 2-(7-Aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-hexafluorofosfato de tetrametiluronio (HATU) (119 mg, 313 μ mol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Luego se añadió 7-[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-diclorhidrato (100 mg) así como *N,N*-diisopropiletilamina (180 μ l, 1.0 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se separó directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 8) en sus componentes. Se obtuvieron 72 mg (0.15 mmol, 74 % del valor teórico) del compuesto del título.

- LC-MS (Procedimiento 1): R_t = 0.81 min; m/z = 466/468 ($M+H$)⁺.
- ¹⁰ $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.43-1.81 (m, 8H), 2.31-2.61 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal DMSO), 2.86-2.97 (m, 3H), 3.47-3.54 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 1H), 3.77 (dd, 2H), 3.94 (s, 2H), 4.04 (br. s, 1H), 4.32 (br. s, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.27 (dd, 1H).

Ejemplo 18

- ¹⁵ (3-flúor-6-metoxipiridin-2-il)(7-[2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]non-9-il)metanona



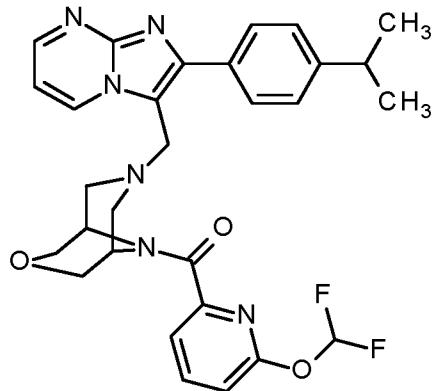
- ²⁰ Se disolvieron 3-flúor-6-metoxipiridin-2-ácido carboxílico (39 mg, 0.23 mmol) en 1.5 ml de DMF, se mezcló con 2-(7-Aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-hexafluorofosfato de tetrametiluronio (HATU) (117 mg, 0.31 mmol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Luego se añadió 7-[2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-diclorhidrato (100 mg) así como *N,N*-diisopropiletilamina (180 μ l, 1.0 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se separó directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 8) en sus componentes. Se obtuvieron 83 mg (0.16 mmol, 76 % del valor teórico) del compuesto del título.

- LC-MS (Procedimiento 1): R_t = 0.84 min; m/z = 531 ($M+H$)⁺.
- ²⁵ $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.26 (d, 6H), 2.46-2.58 (m, 2H, cubierto por la señal DMSO), 2.86-3.01 (m, 2H), 3.06 (br. d, 1H), 3.57-3.70 (m, 3H), 3.75 (br. d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.89 (d, 1H), 3.99 (s, 2H), 4.46 (br. s, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.74-7.84 (m, 3H), 8.55 (dd, 1H), 9.26 (dd, 1H).

Ejemplo 19

[6-(difluorometoxi)piridin-2-il](7-[2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil-3-oxa-7,9-

diazabiciclo[3.3.1]non-9-il)metanona



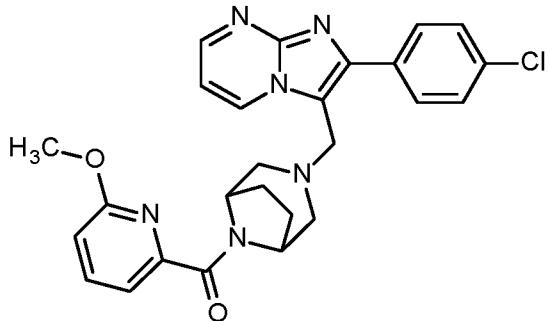
Se disolvieron 6-(difluorometoxi)piridin-2-ácido carboxílico (43 mg, 0.23 mmol) en 1.5 ml de DMF, se mezcló con 2-(7-Aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-hexafluorofosfato de tetrametiluronio (HATU) (117 mg, 0.31 mmol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Luego se añadió 7-[2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-3-oxa-7,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-diclorhidrato (100 mg) así como *N,N*-diisopropiletilamina (180 μ l, 1.0 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se separó directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 8) en sus componentes. Se obtuvieron 72 mg (0.13 mmol, 61 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Procedimiento 1): R_t = 0.89 min; m/z = 549 ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.25 (d, 6H), 2.45-2.64 (m, 3H, parcialmente cubierto por la señal DMSO), 2.86-2.99 (m, 2H), 3.05 (br. d, 1H), 3.65-3.79 (m, 3H), 3.89 (d, 1H), 4.00 (s, 2H), 4.09 (br. s, 1H), 4.44 (br. s, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.54-7.62 (m, 1H), 7.81 (d, 2H), 8.06 (t, 1H), 8.55 (dd, 1H), 9.28 (dd, 1H).

Ejemplo 20

(3-[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)(6-metoxipiridin-2-il)metanona



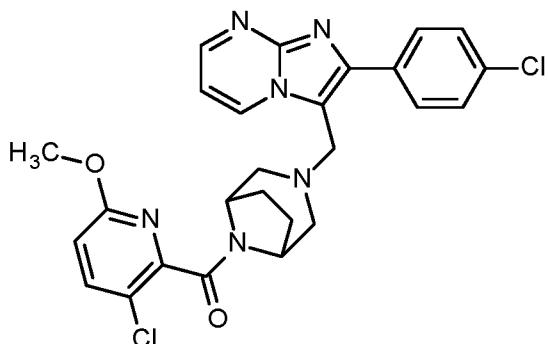
Se disolvieron 6-metoxipiridina-2-ácido carboxílico (36.4 mg, 237 μ mol) en 1.5 ml de DMF, se mezcló con 2-(7-Aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-hexafluorofosfato de tetrametiluronio (HATU) (119 mg, 313 μ mol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Luego se añadió 2-(4-clorofenil)-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (100 mg) así como *N,N*-diisopropiletilamina (190 μ l, 1.1 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se separó directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 8) en sus componentes. Se obtuvieron 79 mg (0.16 mmol, 74 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Procedimiento 1): R_t = 1.76 min; m/z = 489/491 ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.63-1.84 (m, 4H), 2.45 (br. d, 1H), 2.56-2.65 (m, 2H), 2.73 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.00-4.12 (m, 2H), 4.67 (br. d, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.82 (t, 1H), 7.96 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.06 (dd, 1H).

Ejemplo 21

(3-cloro-6-metoxipiridin-2-il)(3-[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)metanona

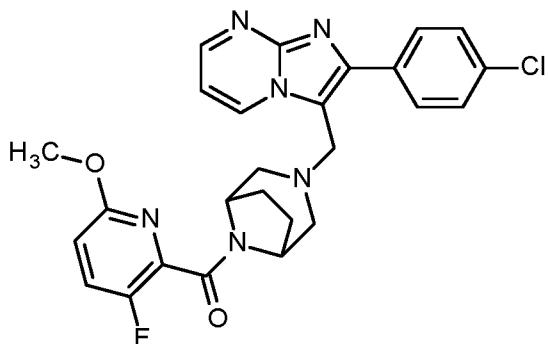


5 Se disolvieron 3-cloro-6-metoxipiridin-2-ácido carboxílico (44.5 mg, 237 µmol) en 1.5 ml de DMF, se mezcló con 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-hexafluorofosfato de tetrametiluronio (HATU) (119 mg, 313 µmol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Luego se añadió 2-(4-clorofenil)-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (100 mg) así como N,N-diisopropiletilamina (190 µl, 1.1 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se separó directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 8) en sus componentes. Se obtuvieron 56 mg (0.11 mmol, 49 % del valor teórico) del compuesto del título.

10 LC-MS (Procedimiento 2): $R_t = 1.81$ min; $m/z = 523/524/525$ ($M+H$)⁺.
10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.62-1.82 (m, 4H), 2.34-2.46 (m, 2H), 2.47-2.59 (m, 1H, cubierto por la señal DMSO), 2.69-2.78 (m, 1H), 3.62 (br. s, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 4.59 (br. s, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.94 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.04 (dd, 1H).

Ejemplo 22

15 (3-[(2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-yl)methyl]-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)(3-fluor-6-metoxipiridin-2-il)metanona

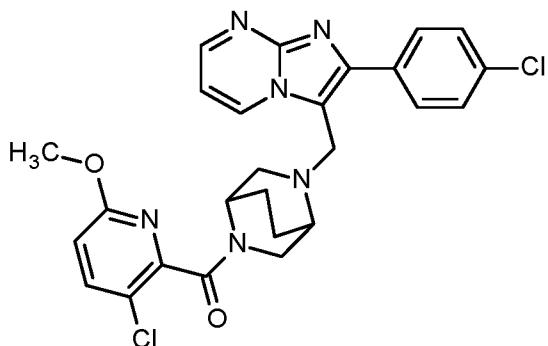


20 Se disolvieron 3-flúor-6-metoxipiridin-2-ácido carboxílico (40.6 mg, 237 µmol) en 1.5 ml de DMF, se mezcló con 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-hexafluorofosfato de tetrametiluronio (HATU) (123 mg, 324 µmol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Luego se añadió 2-(4-clorofenil)-3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (100 mg) así como N,N-diisopropiletilamina (190 µl, 1.1 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se separó directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 8) en sus componentes. Se obtuvieron 93 mg (0.18 mmol, 85 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Procedimiento 2): $R_t = 1.73$ min; $m/z = 507/509$ ($M+H$)⁺.
25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.62-1.83 (m, 4H), 2.44 (br. t, 2H), 2.48-2.58 (m, 1H, parcialmente cubierto por la señal DMSO), 2.75 (dd, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.92 (br. s, 1H), 4.01-4.12 (m, 2H), 4.61 (br. s, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.77 (t, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.06 (dd, 1H).

Ejemplo 23

30 (3-cloro-6-metoxipiridin-2-yl)(5-[(2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-yl)methyl]-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-il)metanona (*Enantiómero 1*)



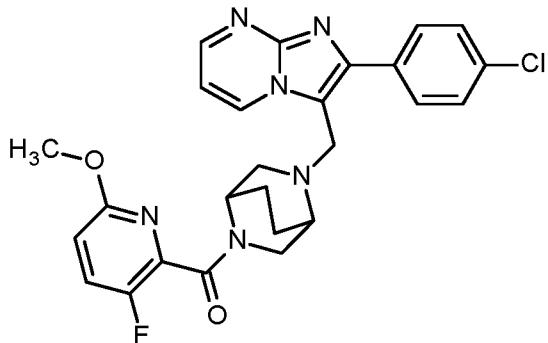
Se disolvieron 3-cloro-6-metoxipirimidin-2-ácido carboxílico (44.5 mg, 237 µmol) en 1.5 ml de DMF, se mezcló con 2-(7-Aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-hexafluorofosfato de tetrametiluronio (HATU) (123 mg, 324 µmol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Luego se añadió 2-(4-clorofenil)-3-(2,5-diazabicielo[2.2.2]oct-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (Enantiómero 1; 100 mg) así como *N,N*-diisopropiletilamina (190 µl, 1.1 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se separó directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 8) en sus componentes. Se obtuvieron 87 mg (0.16 mmol, 74 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Procedimiento 2): $R_t = 1.62$ min; $m/z = 523/524/525$ ($M+H$)⁺.

¹⁰ $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.52-2.00 (m, 4H), 2.57-3.24 (m, 3.75H), 3.35-3.46 (m, 1.25H), 3.70-3.86 (m, 3.75H), 4.20-4.40 (m, 2.25H), 6.84-6.96 (m, 1H), 7.08-7.19 (m, 1H), 7.49-7.61 (m, 2H), 7.79-7.93 (m, 3H), 8.56-8.64 (m, 1H), 8.98-9.07 (m, 1H).

Ejemplo 24

¹⁵ (5-[(2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-yl)methyl]-2,5-diazabicielo[2.2.2]oct-2-il)(3-fluor-6-metoxipirimidin-2-yl)metanona (Enantiómero 2)



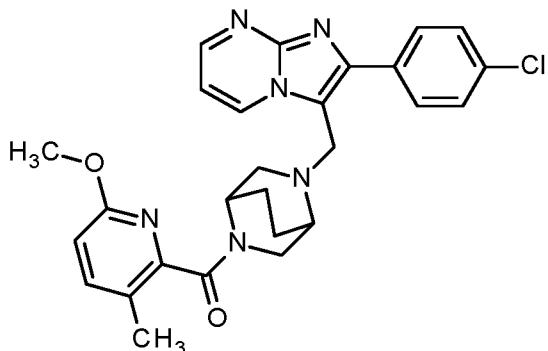
Se disolvieron 3-flúor-6-metoxipirimidin-2-ácido carboxílico (40.6 mg, 237 µmol) en 1.5 ml de DMF, se mezcló con 2-(7-Aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-hexafluorofosfato de tetrametiluronio (HATU) (123 mg, 324 µmol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Luego se añadió 2-(4-clorofenil)-3-(2,5-diazabicielo[2.2.2]oct-2-il)metil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (Enantiómero 2; 100 mg) así como *N,N*-diisopropiletilamina (190 µl, 1.1 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se separó directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 8) en sus componentes. Se obtuvieron 84 mg (0.17 mmol, 77 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Procedimiento 6): $R_t = 1.52$ min; MS (ESIpos): $m/z = 507/509$ [$M+H$]⁺.

²⁵ $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.50-2.00 (m, 4H), 2.62-2.87 (m, 2.25H), 2.92 (br. s, 0.75H), 3.15 (br. d, 0.25H), 3.38-3.50 (m, 1.5H), 3.56 (br. d, 0.25H), 3.70-3.83 (m, 3.75H), 4.20-4.35 (m, 2H), 4.38 (br. s, 0.25H), 6.89-6.99 (m, 1H), 7.07-7.17 (m, 1H), 7.49-7.60 (m, 2H), 7.70-7.83 (m, 1H), 7.84-7.95 (m, 2H), 8.56-8.63 (m, 1H), 8.99-9.09 (m, 1H).

Ejemplo 25

³⁰ (5-[(2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-yl)methyl]-2,5-diazabicielo[2.2.2]oct-2-il)(6-metoxi-3-metilpirimidin-2-yl)metanona (Enantiómero 1)



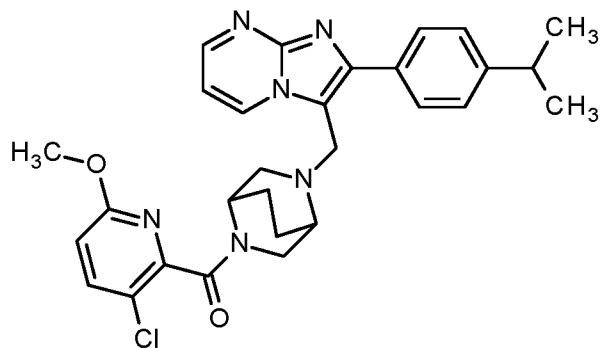
Se disolvieron 6-metoxi-3-metilpiridin-2-ácido carboxílico (39.7 mg, 237 µmol) en 1.5 ml de DMF, se mezcló con 2-(7-Aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-hexafluorofosfato de tetrametiluronio (HATU) (123 mg, 324 µmol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Luego se añadió 2-(4-clorofenil)-3-(2,5-diazabiciclo[2.2.2]oct-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (Enantiómero 1; 100 mg) así como *N,N*-diisopropiletilamina (190 µl, 1.1 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se separó directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 8) en sus componentes. Se obtuvieron 25 mg (0.05 mmol, 23 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Procedimiento 2): $R_t = 1.55$ min; MS (ESIpos): $m/z = 503/505 [M+H]^+$.

¹⁰ $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.49-1.97 (m, 4H), 2.02-2.12 (m, 3H), 2.58-2.84 (m, 2.25H), 2.91-3.02 (m, 1H), 3.23 (br. s, 0.75H), 3.34-3.45 (m, 1H), 3.65-3.83 (m, 3.75H), 4.19-4.42 (m, 2.25H), 6.71-6.81 (m, 1H), 7.06-7.17 (m, 1H), 7.49-7.65 (m, 3H), 7.82-7.94 (m, 2H), 8.56-8.63 (m, 1H), 8.97-9.08 (m, 1H).

Ejemplo 26

¹⁵ (3-cloro-6-metoxipirimidin-2-il)(5-{[2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-il)metanona (Enantiómero 2)



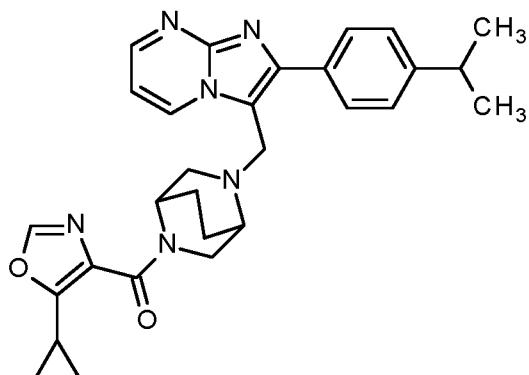
Se disolvieron 3-cloro-6-metoxipirimidin-2-ácido carboxílico (43 mg, 0.21 mmol) en 1.5 ml de DMF, se mezcló con 2-(7-Aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-hexafluorofosfato de tetrametiluronio (HATU) (121 mg, 0.32 mmol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Luego se añadió 3-(2,5-diazabiciclo[2.2.2]oct-2-ilmetil)-2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (Enantiómero 2; 100 mg) así como *N,N*-diisopropiletilamina (190 µl, 1.1 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se separó directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 8) en sus componentes. Se obtuvieron 82 mg (0.15 mmol, concentración 96 %, 70 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Procedimiento 2): $R_t = 1.73$ min; $m/z = 531/533 (M+H)^+$.

²⁵ $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.20-1.31 (m, 6H), 1.53-2.01 (m, 4H), 2.62 (br. d, 0.75H), 2.69-2.85 (m, 1.5H), 2.89-3.03 (m, 2H), 3.21 (br. s, 0.75H), 3.43 (br. d, 1H), 3.70-3.85 (m, 3.75H), 4.21-4.35 (m, 2H), 4.39 (br. s, 0.25H), 6.85-6.96 (m, 1H), 7.05-7.14 (m, 1H), 7.30-7.43 (m, 2H), 7.70-7.87 (m, 2.75H), 7.90 (d, 0.25H), 8.56 (dd, 1H), 8.95-9.04 (m, 1H).

Ejemplo 27

³⁰ (5-ciclopropilo-1,3-oxazol-4-il)(5-{[2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-il)metanona (Enantiómero 2)



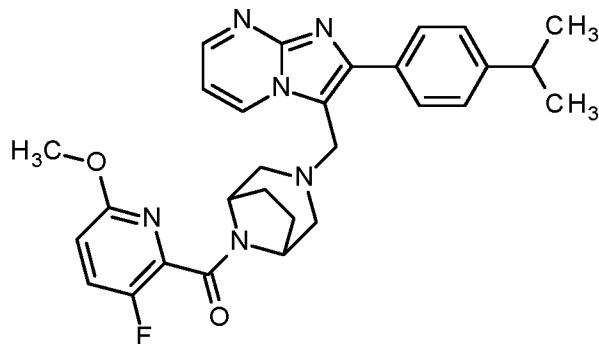
Se disolvieron 5-ciclopropilo-1,3-oxazol-4-ácido carboxílico (32 mg, 0.21 mmol) en 1.35 ml de DMF, se mezcló con 2-(7-Aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-hexafluorofosfato de tetrametiluronio (HATU) (109 mg, 0.29 mmol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Luego se añadió 3-(2,5-diazabicielo[2.2.2]oct-2-ilmetil)-2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (Enantiómero 2; 90 mg) así como *N,N*-diisopropiletilamina (170 μ l, 0.96 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se separó directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 8) en sus componentes. Se obtuvieron 67 mg (0.14 mmol, 71 % del valor teórico) del compuesto del título.

LC-MS (Procedimiento 2): $R_t = 1.51$ min; $m/z = 497$ ($M+H$)⁺.

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.83-0.95 (m, 2H), 0.96-1.08 (m, 2H), 1.25 (d, 6H), 1.51-1.61 (m, 1H), 1.67-1.99 (m, 3H), 2.44-2.57 (m, 0.7H, parcialmente cubierto por la señal DMSO), 2.57-2.66 (m, 0.3H), 2.73-3.01 (m, 4H), 3.37 (dd, 0.7H), 3.64-3.76 (m, 1H), 4.03 (br. d, 0.3H), 4.23-4.33 (m, 2H), 4.37 (br. s, 0.3H), 4.59 (br. s, 0.7H), 7.06-7.14 (m, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.75-7.83 (m, 2H), 8.12-8.20 (m, 1H), 8.53-8.59 (m, 1H), 8.98-9.06 (m, 1H).

Ejemplo 28

15 (3-flúor-6-metoxipiridin-2-il)(3-[(2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-3,8-diazabicielo[3.2.1]oct-8-il)metanona



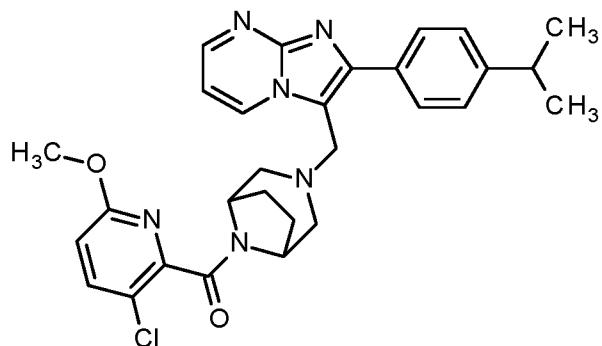
20 Se disolvieron 3-flúor-6-metoxipiridin-2-ácido carboxílico (39.2 mg, 0.21 mmol) en 1.5 ml de DMF, se mezcló con 2-(7-Aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-hexafluorofosfato de tetrametiluronio (HATU) (119 mg, 0.31 mmol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Luego se añadió 3-(3,8-diazabicielo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (98 mg) así como *N,N*-diisopropiletilamina (180 μ l, 1.04 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se separó directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 8) en sus componentes. Se obtuvieron 65 mg (0.13 mmol, 61 % del valor teórico) del compuesto del título.

25 LC-MS (Procedimiento 5): $R_t = 1.22$ min; MS (ESIpos): $m/z = 515$ [$M+H$]⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.26 (d, 6H), 1.63-1.86 (m, 4H), 2.44 (br. t, 2H), 2.48-2.60 (m, 1H, parcialmente cubierto por la señal DMSO), 2.76 (dd, 1H), 2.96 (quin, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.92 (br. s, 1H), 4.00-4.11 (m, 2H), 4.61 (br. s, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.77 (t, 1H), 7.83 (d, 2H), 8.57 (dd, 1H), 9.02 (dd, 1H).

Ejemplo 29

30 (3-cloro-6-metoxipiridin-2-il)(3-[(2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-3,8-diazabicielo[3.2.1]oct-8-il)metanona

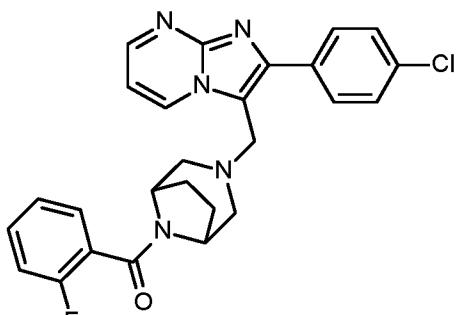
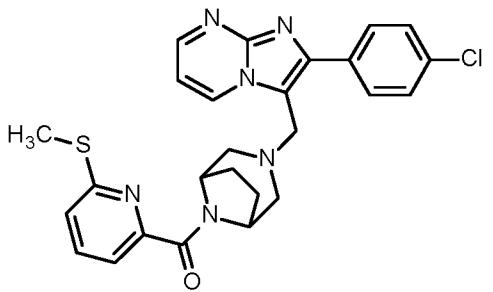
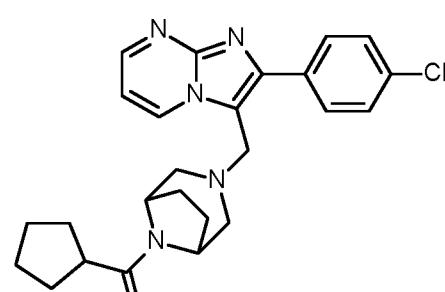


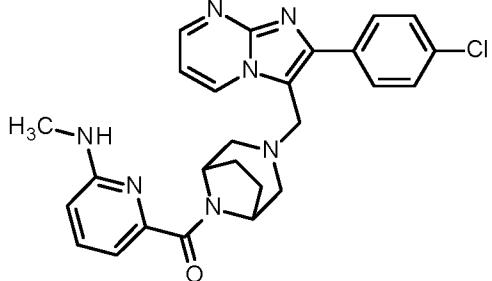
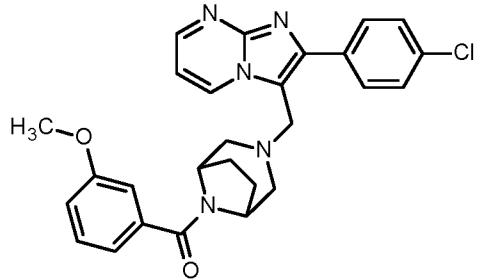
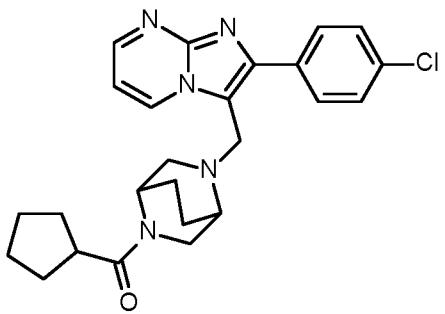
5 Se disolvieron 3-cloro-6-metoxipiridin-2-ácido carboxílico (43 mg, 0.23 mmol) en 1.5 ml de DMF, se mezcló con 2-(7-Aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-hexafluorofosfato de tetrametiluronio (HATU) (118 mg, 0.31 mmol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Luego se añadió 3-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il)metil)-2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (98 mg) así como *N,N*-diisopropiletilamina (180 µl, 1.04 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se separó directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 8) en sus componentes. Se obtuvieron 67 mg (0.13 mmol, 60 % del valor teórico) del compuesto del título.

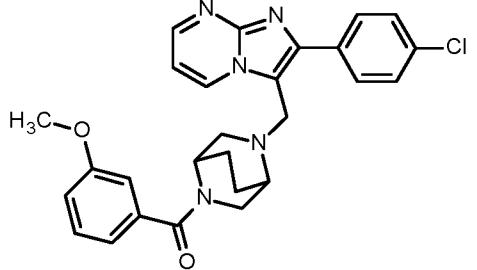
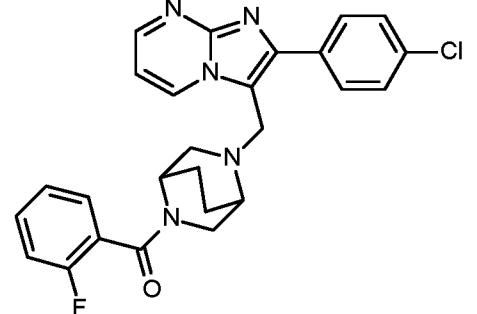
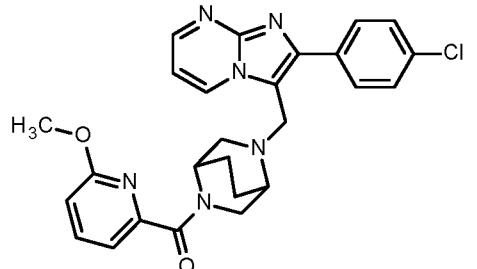
10 LC-MS (Procedimiento 5): $R_t = 1.27$ min; MS (ESIpos): $m/z = 531/533 [M+H]^+$.
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.26 (d, 6H), 1.63-1.84 (m, 4H), 2.41 (br. t, 2H), 2.46-2.57 (m, 1H, cubierto por la señal DMSO), 2.75 (br. d, 1H), 2.96 (quin, 1H), 3.63 (br. s, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.00-4.11 (m, 2H), 4.60 (br. s, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 7.87 (d, 1H), 8.56 (dd, 1H), 9.01 (dd, 1H).

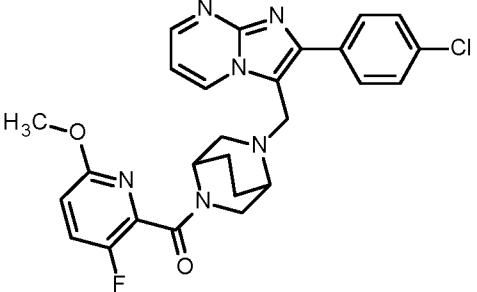
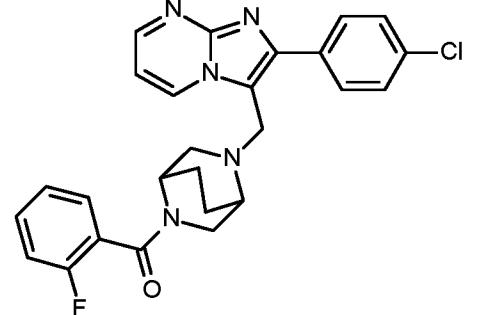
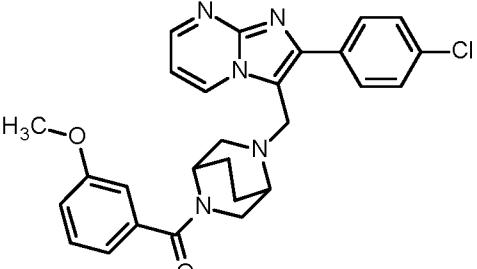
Análogamente a los ejemplos 13-29 se prepararon los siguientes compuestos a partir de los eductos indicados:

Ejemplo	Nombre/Estructura/Eductos	Datos analíticos
30	(7-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]non-9-il}(2-fluorofenil)metanona 	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2.43 (br. d, 1H), 2.47-2.59 (m, 1H, parcialmente cubierto por la señal DMSO), 2.87 (br. d, 1H), 3.02 (br. d, 1H), 3.37 (br. s, 1H), 3.59 (br. d, 1H), 3.65-3.76 (m, 2H), 3.87 (d, 1H), 3.97 (s, 2H), 4.47 (br. s, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.24-7.34 (m, 2H), 7.41-7.53 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.58 (dd, 1H), 9.27 (dd, 1H). LC-MS (Procedimiento 2): R _t = 1.53 min; m/z = 492/494 (M+H) ⁺ .
31	A partir de 7-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-diclorhidrato y 2-ácido fluorobenzoico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2.46-2.55 (m, 1H, cubierto por la señal DMSO), 2.59 (br. d, 1H), 2.86 (br. d, 1H), 2.99 (br. d, 1H), 3.54-3.75 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.85 (d, 1H), 3.98 (s, 2H), 4.39 (br. s, 1H), 6.91-7.12 (m, 4H), 7.36 (t, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.57 (dd, 1H), 9.29 (dd, 1H). LC-MS (Procedimiento 2): R _t = 1.53 min; m/z = 504/506 (M+H) ⁺ .

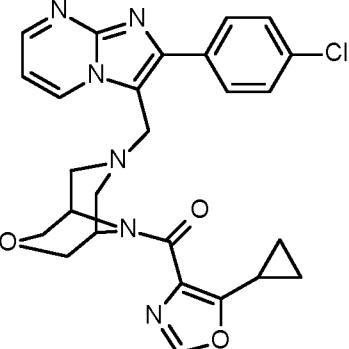
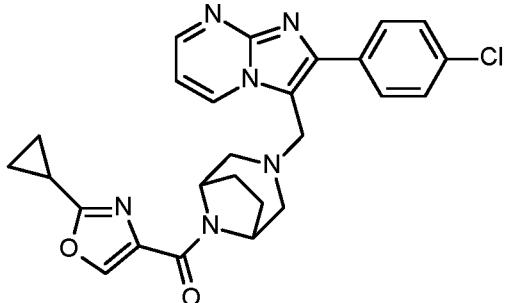
Ejemplo	Nombre/Estructura/Eductos	Datos analíticos
32	(3-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)- (2-fluorofenil)metanona 	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.60-1.79 (m, 4H), 2.25 (br. d, 1H), 2.42 (br. d, 1H), 2.47-2.60 (m, 1H, parcialmente cubierto por la señal DMSO), 2.68 (br. d, 1H), 3.66 (br. s, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.59 (br. s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.40-7.53 (m, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.04 (dd, 1H). LC-MS (Procedimiento 2): R _t = 1.73 min; m/z = 476/478 (M+H) ⁺ .
33	(3-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)- [6-(metilsulfanil)piridin-2-il]metanona 	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.64-1.83 (m, 4H), 2.40-2.63 (m, 3H, parcialmente cubierto por la señal DMSO), 2.43 (s, 3H), 2.74 (br. d, 1H), 3.99-4.11 (m, 2H), 4.63 (br. s, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.42 (dd, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.75 (t, 1H), 7.97 (d, 2H), 8.55-8.62 (m, 1H), 9.06 (d, 1H). LC-MS (Procedimiento 2): R _t = 1.86 min; m/z = 505/507 (M+H) ⁺ .
34	(3-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)- (ciclopentilo)metanona 	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.44-1.66 (m, 7H), 1.66-1.80 (m, 5H), 2.26 (br. d, 2H), 2.47-2.66 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal DMSO), 2.80-2.92 (m, 1H), 3.94-4.06 (m, 2H), 4.28 (br. s, 1H), 4.41 (br. d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.05 (dd, 1H). LC-MS (Procedimiento 2): R _t = 1.83 min; m/z = 450/452 (M+H) ⁺ .

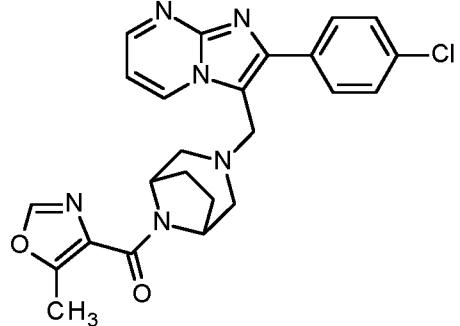
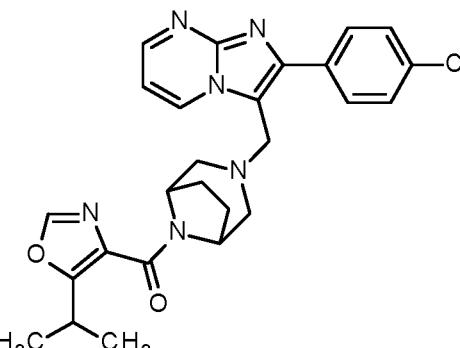
Ejemplo	Nombre/Estructura/Eductos	Datos analíticos
35	(3-[[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)-[6-(metilamino)piridin-2-il]metanona  A partir de 2-(4-clorofenil)-3-(3,8-diazabiciclo-[3.2.1]oct-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato y 6-(metilamino)piridin-2-ácido carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.63-1.81 (m, 4H), 2.42 (br. d, 1H), 2.47-2.62 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal DMSO), 2.64-2.75 (m, 1H), 2.67 (d, 3H), 3.97-4.09 (m, 2H), 4.60 (br. s, 1H), 4.76 (br. s, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.65 (q, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.05 (dd, 1H). LC-MS (Procedimiento 2): R _t = 1.51 min; m/z = 532/534 (M-H+HCOOH) ⁻ .
36	(3-[[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)-(3-metoxifenil)metanona  A partir de 2-(4-clorofenil)-3-(3,8-diazabiciclo-[3.2.1]oct-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato y 3-ácido metoxibenzoico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.64-1.80 (m, 4H), 2.30-2.47 (m, 2H), 2.57-2.74 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.92 (br. s, 1H), 4.05 (s, 2H), 4.54 (br. s, 1H), 6.92-7.08 (m, 3H), 7.30 (br. t, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 8.71 (br. d, 1H), 9.15 (br. d, 1H). LC-MS (Procedimiento 2): R _t = 1.73 min; m/z = 488/490 (M+H) ⁺ .
37	(5-[[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.2]oct-2-il)-(ciclopentilo)metanona (<i>Enantiómero 1</i>)  A partir de 2-(4-clorofenil)-3-(2,5-diazabiciclo-[2.2.2]oct-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (<i>Enantiómero 1</i>) y ácido ciclopentano carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.38-1.79 (m, 11H), 1.82-1.96 (m, 1H), 2.63-2.86 (m, 4H), 3.19 (dd, 0.5H), 3.37 (dd, 0.5H), 3.54 (br. d, 0.5H), 3.75 (br. d, 0.5H), 3.93 (br. d, 0.5H), 4.18-4.31 (m, 2.5H), 7.12 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.03 (dt, 1H). LC-MS (Procedimiento 2): R _t = 1.42 min; m/z = 450/452 (M+H) ⁺ .

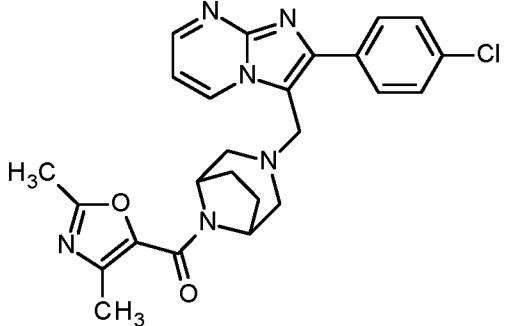
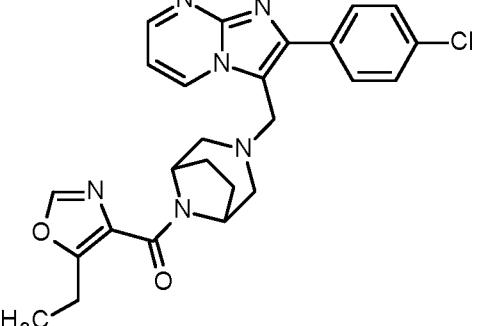
Ejemplo	Nombre/Estructura/Eductos	Datos analíticos
38	(5-[[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.2]oct-2-il)-(3-metoxifenil)metanona (<i>Enantiómero 1</i>)  A partir de 2-(4-clorofenil)-3-(2,5-diazabiciclo-[2.2.2]oct-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (<i>Enantiómero 1</i>) y 3-ácido metoxibenzoico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.44-1.99 (m, 4H), 2.61-2.72 (m, 1H), 2.76-2.84 (m, 1H), 2.90 (br. s, 1H), 3.17 (br. d, 0.25H), 3.37 (br. d, 0.75H), 3.53 (br. s, 0.75H), 3.63 (br. d, 0.25H), 3.69-3.82 (m, 3.75H), 4.21-4.34 (m, 2.25H), 6.80-6.88 (m, 1.5H), 6.94-7.06 (m, 1.5H), 7.08-7.17 (m, 1H), 7.26-7.39 (m, 1H), 7.50-7.61 (m, 2H), 7.86-7.96 (m, 2H), 8.55-8.63 (m, 1H), 9.00-9.09 (m, 1H). LC-MS (Procedimiento 2): R _t = 1.46 min; m/z = 488/490 (M+H) ⁺ .
39	(5-[[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.2]oct-2-il)-(2-fluorofenil)metanona (<i>Enantiómero 1</i>)  A partir de 2-(4-clorofenil)-3-(2,5-diazabiciclo-[2.2.2]oct-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (<i>Enantiómero 1</i>) y 2-ácido fluorobenzoico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.47-1.82 (m, 3H), 1.84-1.98 (m, 1H), 2.46-2.57 (m, 0.75H, cubierto por la señal DMSO), 2.60-2.87 (m, 2.25H), 2.92 (br. s, 0.75H), 3.02 (br. d, 0.25H), 3.42 (br. d, 1H), 3.77 (br. d, 0.75H), 4.20-4.33 (m, 2H), 4.37 (br. s, 0.25H), 7.09-7.17 (m, 1H), 7.20-7.40 (m, 3H), 7.41-7.61 (m, 3H), 7.83-7.95 (m, 2H), 8.56-8.63 (m, 1H), 8.98-9.08 (m, 1H). LC-MS (Procedimiento 2): R _t = 1.49 min; m/z = 476/478 (M+H) ⁺ .
40	(5-[[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.2]oct-2-il)-(6-metoxipiridin-2-il)metanona (<i>Enantiómero 1</i>)  A partir de 2-(4-clorofenil)-3-(2,5-diazabiciclo-[2.2.2]oct-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (<i>Enantiómero 1</i>) y 6-metoxipiridina-2-ácido carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.46-1.99 (m, 4H), 2.63-2.73 (m, 1H), 2.80-2.94 (m, 2H), 3.39 (dd, 0.75H), 3.48 (br. d, 0.25H), 3.70-3.83 (m, 3.75H), 3.92 (br. d, 0.25H), 3.98 (br. s, 0.75H), 4.24-4.35 (m, 2H), 4.38 (br. s, 0.25H), 6.84-6.94 (m, 1H), 7.08-7.20 (m, 1.75H), 7.29 (d, 0.25H), 7.49-7.60 (m, 2H), 7.74-7.94 (m, 3H), 8.55-8.62 (m, 1H), 9.00-9.08 (m, 1H). LC-MS (Procedimiento 2): R _t = 1.41 min; m/z = 489/491 (M+H) ⁺ .

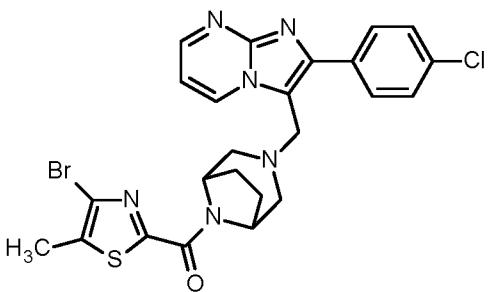
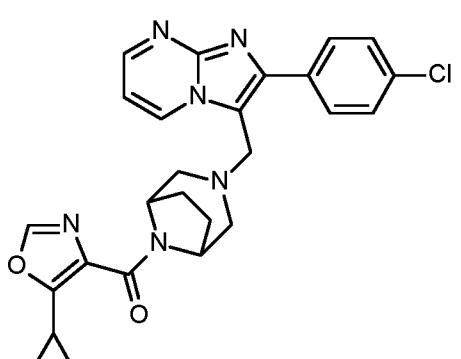
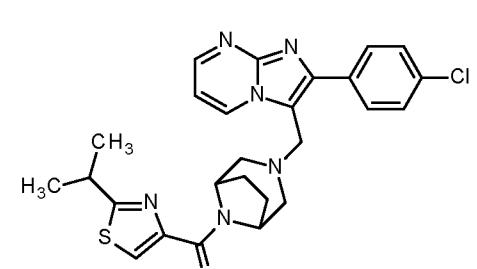
Ejemplo	Nombre/Estructura/Eductos	Datos analíticos
41	(5-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-2,5-diazabiciclo[2.2.2]oct-2-il}(3-fluor-6-metoxipiridin-2-il)metanona (<i>Enantiómero 1</i>)  A partir de 2-(4-clorofenil)-3-(2,5-diazabiciclo-[2.2.2]oct-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (<i>Enantiómero 1</i>) y 3-flúor-6-metoxipiridin-2-ácido carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.49-2.01 (m, 4H), 2.62-2.87 (m, 2.25H), 2.92 (br. s, 0.75H), 3.15 (br. d, 0.25H), 3.38-3.50 (m, 1.5H), 3.56 (br. d, 0.25H), 3.69-3.84 (m, 3.75H), 4.20-4.35 (m, 2H), 4.38 (br. s, 0.25H), 6.87-6.99 (m, 1H), 7.08-7.17 (m, 1H), 7.49-7.59 (m, 2H), 7.70-7.82 (m, 1H), 7.83-7.95 (m, 2H), 8.56-8.63 (m, 1H), 8.98-9.08 (m, 1H). LC-MS (Procedimiento 2): R _t = 1.51 min; m/z = 507/509 (M+H) ⁺ .
42	(5-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-2,5-diazabiciclo[2.2.2]oct-2-il}-(2-fluorofenil)metanona (<i>Enantiómero 2</i>)  A partir de 2-(4-clorofenil)-3-(2,5-diazabiciclo-[2.2.2]oct-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (<i>Enantiómero 2</i>) y 2-ácido fluorobenzoico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.48-1.83 (m, 3H), 1.83-1.98 (m, 1H), 2.46-2.57 (m, 0.75H, cubierto por la señal DMSO), 2.60-2.88 (m, 2.25H), 2.92 (br. s, 0.75H), 3.02 (br. d, 0.25H), 3.43 (br. d, 1H), 3.77 (br. d, 0.75H), 4.20-4.34 (m, 2H), 4.38 (br. s, 0.25H), 7.08-7.17 (m, 1H), 7.19-7.40 (m, 3H), 7.41-7.60 (m, 3H), 7.83-7.95 (m, 2H), 8.55-8.63 (m, 1H), 8.97-9.08 (m, 1H). LC-MS (Procedimiento 2): R _t = 1.50 min; m/z = 476/478 (M+H) ⁺ .
43	(5-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-2,5-diazabiciclo[2.2.2]oct-2-il}-(3-metoxifenil)metanona (<i>Enantiómero 2</i>)  A partir de 2-(4-clorofenil)-3-(2,5-diazabiciclo-[2.2.2]oct-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (<i>Enantiómero 2</i>) y 3-ácido metoxibenzoico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.44-1.99 (m, 4H), 2.61-2.72 (m, 1H), 2.74-2.84 (m, 1H), 2.90 (br. s, 1H), 3.17 (br. d, 0.25H), 3.37 (br. d, 0.75H), 3.53 (br. s, 0.75H), 3.63 (br. d, 0.25H), 3.67-3.82 (m, 3.75H), 4.18-4.35 (m, 2.25H), 6.76-6.87 (m, 1.5H), 6.92-7.05 (m, 1.5H), 7.08-7.17 (m, 1H), 7.25-7.39 (m, 1H), 7.49-7.61 (m, 2H), 7.84-7.96 (m, 2H), 8.52-8.63 (m, 1H), 8.98-9.09 (m, 1H). LC-MS (Procedimiento 2): R _t = 1.46 min; m/z = 488/490 (M+H) ⁺ .

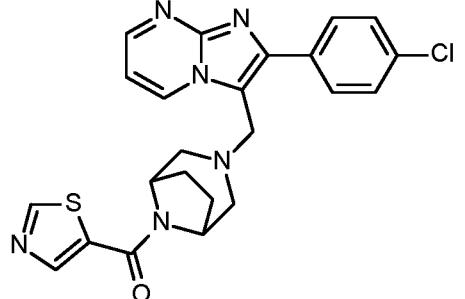
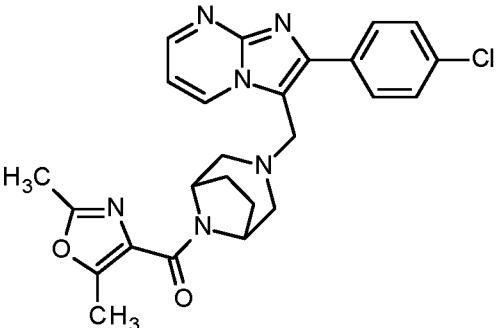
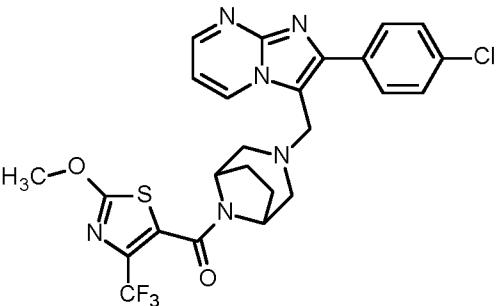
Ejemplo	Nombre/Estructura/Eductos	Datos analíticos
44	(5-[[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.2]oct-2-il)-6-metoxipiridin-2-il)metanona <i>(Enantiómero 2)</i> 	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.46-1.99 (m, 4H), 2.63-2.74 (m, 1H), 2.80-2.94 (m, 2H), 3.39 (dd, 0.75H), 3.49 (br. d, 0.25H), 3.69-3.83 (m, 3.75H), 3.92 (br. d, 0.25H), 3.98 (br. s, 0.75H), 4.24-4.35 (m, 2H), 4.38 (br. s, 0.25H), 6.84-6.94 (m, 1H), 7.08-7.20 (m, 1.75H), 7.29 (d, 0.25H), 7.48-7.60 (m, 2H), 7.73-7.95 (m, 3H), 8.54-8.63 (m, 1H), 9.00-9.09 (m, 1H). LC-MS (Procedimiento 2): R _t = 1.41 min; m/z = 489/491 (M+H) ⁺ .
45	A partir de 2-(4-clorofenil)-3-(2,5-diazabiciclo[2.2.2]oct-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (<i>Enantiómero 2</i>) y 6-metoxipiridina-2-ácido carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.52-2.00 (m, 4H), 2.72 (br. d, 0.75H), 2.73 (br. d, 1H), 2.80 (br. s, 0.5H), 2.94-3.01 (m, 1H), 3.20 (br. s, 0.75H), 3.35-3.47 (m, 1H), 3.70-3.86 (m, 3.75H), 4.20-4.33 (m, 2H), 4.38 (br. s, 0.25H), 6.85-6.97 (m, 1H), 7.08-7.19 (m, 1H), 7.49-7.61 (m, 2H), 7.79-7.94 (m, 3H), 8.56-8.64 (m, 1H), 8.97-9.08 (m, 1H). LC-MS (Procedimiento 2): R _t = 1.63 min; MS (ESIpos): m/z = 523/524/525 [M+H] ⁺ .

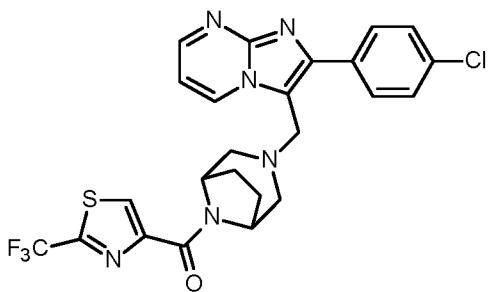
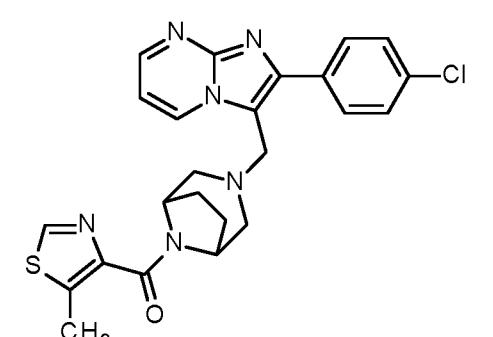
Ejemplo	Nombre/Estructura/Eductos	Datos analíticos
46	(7-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]non-9-il}(5-ciclopropil-1,3-oxazol-4-il)metanona  A partir de 7-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-diclorhidrato y 5-ciclopropilo-1,3-oxazol-4-ácido carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.88-0.97 (m, 2H), 1.03-1.13 (m, 2H), 2.44-2.65 (m, 3H, parcialmente cubierto por la señal DMSO), 2.92-3.06 (m, 2H), 3.62-3.73 (m, 2H), 3.77-3.90 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.41 (br. s, 1H), 4.75 (br. s, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.59 (dd, 1H), 9.29 (dd, 1H). LC-MS (Procedimiento 1): R _t = 0.76 min; MS (ESIpos): m/z = 505/507 [M+H] ⁺ .
47	(3-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)-(2-ciclopropil-1,3-oxazol-4-il)metanona  A partir de 2-(4-clorofenil)-3-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato y 2-ciclopropilo-1,3-oxazol-4-ácido carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.89-0.98 (m, 2H), 1.00-1.09 (m, 2H), 1.57-1.87 (m, 4H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.30-2.42 (m, 2H), 2.58-2.70 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.53 (br. s, 1H), 5.15 (br. s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.59 (dd, 1H), 9.05 (dd, 1H). LC-MS (Procedimiento 2): R _t = 1.75 min; MS (ESIpos): m/z = 489/491 [M+H] ⁺ .

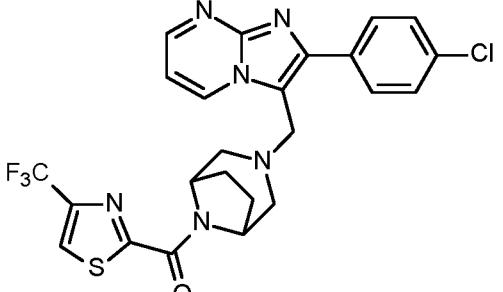
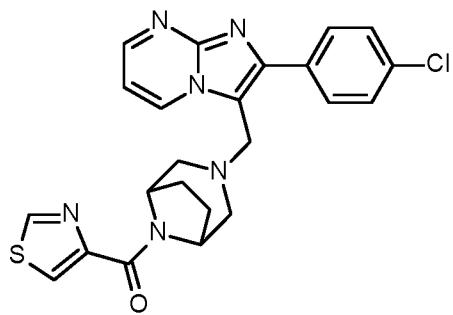
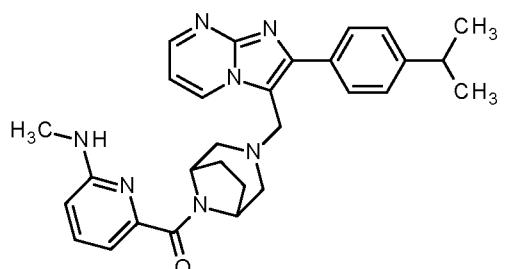
Ejemplo	Nombre/Estructura/Eductos	Datos analíticos
48	(3-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il}(5-metil-1,3-oxazol-4-il)metanona  A partir de 2-(4-clorofenil)-3-(3,8-diazabiciclo-[3.2.1]oct-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato y 5-metil-1,3-oxazol-4-ácido carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.59-1.84 (m, 4H), 2.35-2.44 (m, 2H), 2.52 (s, 3H, parcialmente cubierto por la señal DMSO), 2.60-2.69 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.57 (br. s, 1H), 5.12 (br. s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.56 (dd, 1H), 9.06 (dd, 1H). LC-MS (Procedimiento 2): R _t = 1.59 min; MS (ESIpos): m/z = 463/465 [M+H] ⁺ .
49	(3-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il}(5-isopropil-1,3-oxazol-4-il)metanona  A partir de 2-(4-clorofenil)-3-(3,8-diazabiciclo-[3.2.1]oct-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato y 5-isopropil-1,3-oxazol-4-ácido carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.21 (t, 6H), 1.63-1.82 (m, 4H), 2.39 (br. t, 2H), 2.64 (br. t, 2H), 3.62 (quin, 1H), 4.02 (s, 2H), 4.57 (br. s, 1H), 4.97 (br. s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.59 (dd, 1H), 9.05 (dd, 1H). LC-MS (Procedimiento 2): R _t = 1.86 min; MS (ESIpos): m/z = 491/493 [M+H] ⁺ .

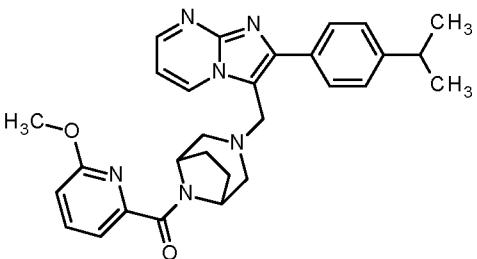
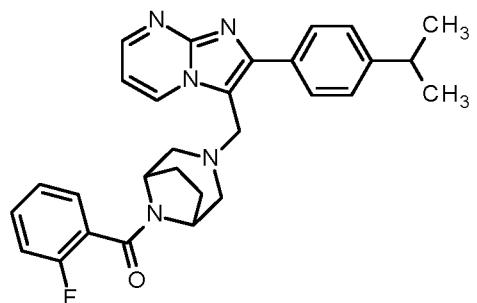
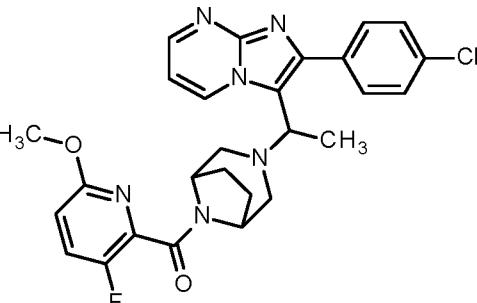
Ejemplo	Nombre/Estructura/Eductos	Datos analíticos
50	(3-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il}(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)metanona  A partir de 2-(4-clorofenil)-3-(3,8-diazabiciclo-[3.2.1]oct-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato y 2,4-Dimetil-1,3-oxazol-5-ácido carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.74 (br. s, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.34-2.45 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.60-2.70 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.58 (br. s, 2H), 7.17 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.07 (dd, 1H). LC-MS (Procedimiento 2): R _t = 1.53 min; MS (ESIpos): m/z = 477/479 [M+H] ⁺ .
51	(3-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il}(5-etil-1,3-oxazol-4-il)metanona  A partir de 2-(4-clorofenil)-3-(3,8-diazabiciclo-[3.2.1]oct-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato y 5-etil-1,3-oxazol-4-ácido carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.17 (t, 3H), 1.61-1.83 (m, 4H), 2.39 (br. d, 2H), 2.64 (br. d, 2H), 2.95 (q, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.57 (br. s, 1H), 5.07 (br. s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.59 (dd, 1H), 9.05 (dd, 1H). LC-MS (Procedimiento 2): R _t = 1.73 min; MS (ESIpos): m/z = 477/479 [M+H] ⁺ .

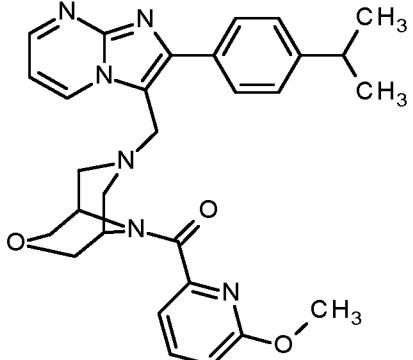
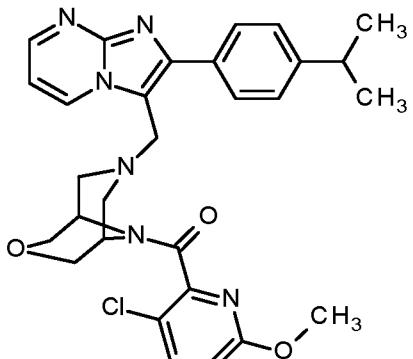
Ejemplo	Nombre/Estructura/Eductos	Datos analíticos
52	(4-bromo-5-metil-1,3-tiazol-2-il)(3-[[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)metanona  A partir de 2-(4-clorofenil)-3-(3,8-diazabiciclo-[3.2.1]oct-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato y 4-bromo-5-metil-1,3-tiazol-2-ácido carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.67-1.77 (m, 2H), 1.79-1.91 (m, 2H), 2.39-2.48 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.66 (br. d, 1H), 2.72 (br. d, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.57 (br. s, 1H), 5.46 (br. s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.06 (dd, 1H). LC-MS (Procedimiento 1): R _t = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 557/559 [M+H] ⁺ .
53	(3-[[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)-(5-ciclopropil-1,3-oxazol-4-il)metanona  A partir de 2-(4-clorofenil)-3-(3,8-diazabiciclo-[3.2.1]oct-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato y 5-ciclopropilo-1,3-oxazol-4-ácido carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.86-0.99 (m, 2H), 1.02-1.13 (m, 2H), 1.61-1.85 (m, 4H), 2.36-2.46 (m, 2H), 2.60-2.75 (m, 3H), 4.03 (s, 2H), 4.58 (br. s, 1H), 5.12 (br. s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.59 (dd, 1H), 9.06 (dd, 1H). LC-MS (Procedimiento 1): R _t = 0.91 min; MS (ESIpos): m/z = 489/491 [M+H] ⁺ .
54	(3-[[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metanona  A partir de 2-(4-clorofenil)-3-(3,8-diazabiciclo-[3.2.1]oct-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato y 2-isopropil-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.31 (d, 6H), 1.63-1.85 (m, 4H), 2.40-2.48 (m, 2H), 2.65 (br. d, 2H), 3.23-3.33 (m, 1H, parcialmente oscurecido por la señal H ₂ O), 4.04 (s, 2H), 4.59 (br. s, 1H), 4.99 (br. s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.59 (dd, 1H), 9.05 (dd, 1H). LC-MS (Procedimiento 1): R _t = 1.01 min; MS (ESIpos): m/z = 507/509 [M+H] ⁺ .

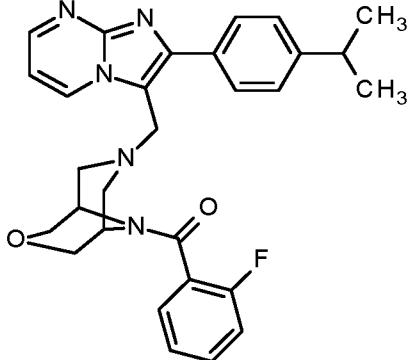
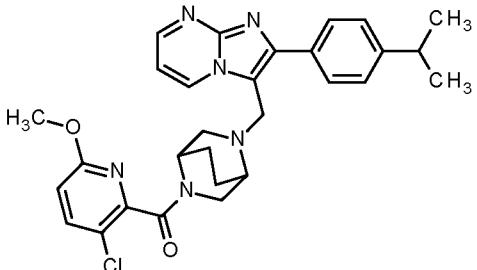
Ejemplo	Nombre/Estructura/Eductos	Datos analíticos
55	(3-[[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)(1,3-tiazol-5-il)metanona  A partir de 2-(4-clorofenil)-3-(3,8-diazabiciclo-[3.2.1]oct-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato y 1,3-tiazol-5-ácido carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.62-1.94 (m, 4H), 2.39-2.59 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal DMSO), 2.68 (dd, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.37-4.65 (m, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.60 (dd, 1H), 9.07 (dd, 1H), 9.23 (s, 1H). LC-MS (Procedimiento 1): R _t = 0.77 min; MS (ESIpos): m/z = 465/467 [M+H] ⁺ .
56	(3-[[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)(2,5-dimetil-1,3-oxazol-4-il)metanona  A partir de 2-(4-clorofenil)-3-(3,8-diazabiciclo-[3.2.1]oct-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato y 2,5-Dimetil-1,3-oxazol-4-ácido carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.60-1.81 (m, 4H), 2.31-2.42 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.63 (br. d, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.54 (br. s, 1H), 5.18 (br. s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.05 (dd, 1H). LC-MS (Procedimiento 5): R _t = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 477/479 [M+H] ⁺ .
57	(3-[[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)[2-metoxi-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metanona  A partir de 2-(4-clorofenil)-3-(3,8-diazabiciclo-[3.2.1]oct-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato y 2-metoxi-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-ácido carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.62-1.77 (m, 4H), 2.21-2.40 (m, 2H), 2.63 (br. d, 2H), 3.92 (br. s, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.51 (br. s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.03 (dd, 1H). LC-MS (Procedimiento 5): R _t = 1.30 min; MS (ESIpos): m/z = 563/565 [M+H] ⁺ .

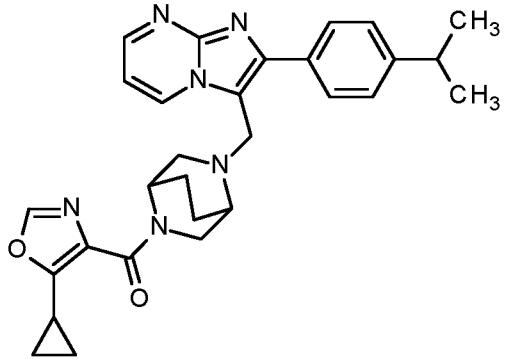
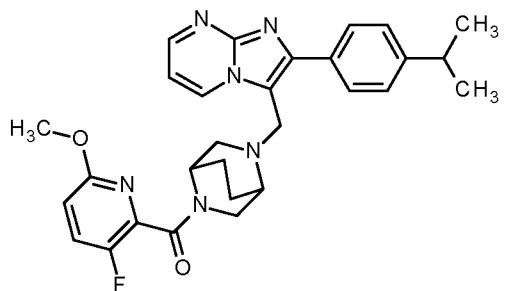
Ejemplo	Nombre/Estructura/Eductos	Datos analíticos
58	(3-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-il]metanona  A partir de 2-(4-clorofenil)-3-(3,8-diazabiciclo-[3.2.1]oct-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato y 2-(trifluorometilo)-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.65-1.89 (m, 4H), 2.45 (br. d, 2H), 2.67 (br. t, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.61 (br. s, 1H), 4.74 (br. s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.06 (dd, 1H). LC-MS (Procedimiento 5): R _t = 1.31 min; MS (ESIpos): m/z = 533/535 [M+H] ⁺ .
59	(3-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)(5-metil-1,3-tiazol-4-il)metanona  A partir de 2-(4-clorofenil)-3-(3,8-diazabiciclo-[3.2.1]oct-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato y 5-metil-1,3-tiazol-4-ácido carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.63-1.79 (m, 4H), 2.34-2.45 (m, 2H), 2.46-2.61 (m, 1H), parcialmente cubierto por la señal DMSO, 2.55 (s, 3H), 2.68 (dd, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.34 (br. s, 1H), 4.60 (br. s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.06 (dd, 1H). LC-MS (Procedimiento 5): R _t = 1.11 min; MS (ESIpos): m/z = 479/481 [M+H] ⁺ .

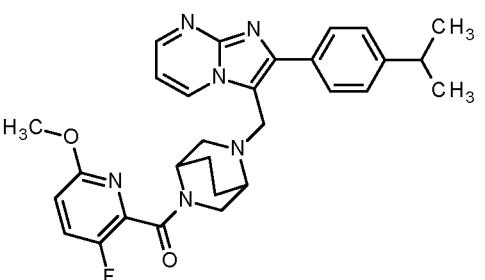
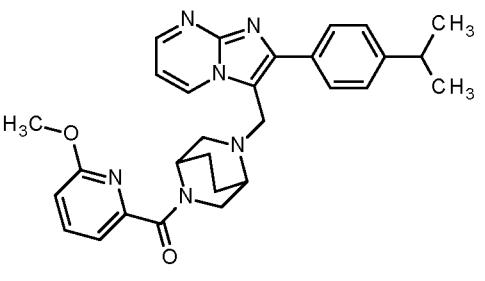
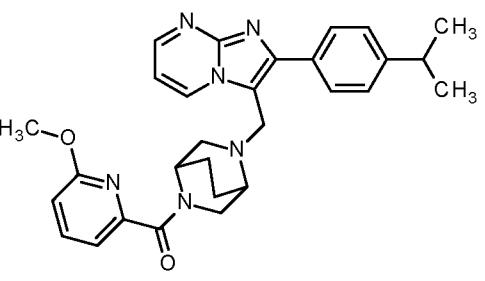
Ejemplo	Nombre/Estructura/Eductos	Datos analíticos
60	(3-[[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]metanona  A partir de 2-(4-clorofenil)-3-(3,8-diazabiciclo-[3.2.1]oct-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato y 4-(trifluorometilo)-1,3-tiazol-2-ácido carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.68-1.80 (m, 2H), 1.83-1.95 (m, 2H), 2.45 (br. d, 1H), 2.48-2.57 (m, 1H, parcialmente cubierto por la señal DMSO), 2.65 (br. d, 1H), 2.80 (br. d, 1H), 4.05 (s, 2H), 4.61 (br. s, 1H), 5.43 (br. s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.60 (dd, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.06 (dd, 1H). LC-MS (Procedimiento 2): R _t = 2.00 min; MS (ESIpos): m/z = 533/535 [M+H] ⁺ .
61	(3-[[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)(1,3-tiazol-4-il)metanona  A partir de 2-(4-clorofenil)-3-(3,8-diazabiciclo-[3.2.1]oct-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato y 1,3-tiazol-4-ácido carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.75 (br. d, 4H), 2.44 (br. t, 2H), 2.66 (br. t, 2H), 4.03 (s, 2H), 4.62 (br. s, 1H), 5.02 (br. s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.27 (d, 1H), 8.59 (dd, 1H), 9.06 (dd, 1H), 9.15 (d, 1H). LC-MS (Procedimiento 5): R _t = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 465/467 [M+H] ⁺ .
62	(3-[[2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)[6-(metilamino)piridin-2-il]metanona  A partir de 3-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato y 6-(metilamino)piridin-2-ácido carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.25 (d, 6H), 1.64-1.81 (m, 4H), 2.41 (br. d, 1H), 2.58 (br. s, 1.75H), 2.65-2.76 (m, 4.25H), 2.88-3.01 (m, 1H), 3.98-4.09 (m, 2H), 4.60 (br. s, 1H), 4.76 (br. s, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.65 (q, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.84 (d, 2H), 8.56 (dd, 1H), 9.02 (dd, 1H). LC-MS (Procedimiento 2): R _t = 1.58 min; MS (ESIpos): m/z = 496 [M+H] ⁺ .

Ejemplo	Nombre/Estructura/Eductos	Datos analíticos
63	(3-[[2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)(6-metoxipiridin-2-il)metanona  A partir de 3-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato y 6-metoxipiridina-2-ácido carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.25 (d, 6H), 1.66-1.84 (m, 4H), 2.44 (br. d, 1H), 2.56-2.66 (m, 2H), 2.74 (dd, 1H), 2.95 (quin, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.99-4.11 (m, 2H), 4.64 (br. s, 1H), 4.69 (br. s, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.31-7.40 (m, 3H), 7.77-7.88 (m, 3H), 8.57 (dd, 1H), 9.03 (dd, 1H). LC-MS (Procedimiento 5): R _t = 1.24 min; MS (ESIpos): m/z = 497 [M+H] ⁺ .
64	(2-fluorofenil)(3-[[2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)metanona  A partir de 3-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato y 2-ácido fluorobenzoico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.26 (d, 6H), 1.64-1.81 (m, 4H), 2.26 (br. d, 1H), 2.42 (br. d, 1H), 2.58 (br. d, 1H), 2.68 (br. d, 1H), 2.96 (quin, 1H), 3.67 (br. s, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.59 (br. s, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.23-7.32 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.41-7.54 (m, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.56 (dd, 1H), 9.01 (dd, 1H). LC-MS (Procedimiento 5): R _t = 1.23 min; MS (ESIpos): m/z = 484 [M+H] ⁺ .
65	(3-{1-[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]etil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)(3-fluor-6-metoxipiridin-2-il)metanona (<i>Racemato</i>)  A partir de 2-(4-clorofenil)-3-[1-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-il)etil]imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (<i>Racemato</i>) y 3-flúor-6-metoxipiridin-2-ácido carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.41-1.60 (m, 4H), 1.61-1.75 (m, 1H), 1.76-1.90 (m, 1H), 2.01 (br. d, 0.5H), 2.06-2.24 (m, 2.5H), 2.34 (br. d, 1H), 3.12 (br. d, 0.5H), 3.23 (br. dd, 0.5H), 3.59 (s, 1.5H), 3.75 (br. d, 0.5H), 3.85 (s, 1.5H), 4.04 (br. d, 0.5H), 4.07-4.17 (m, 1H), 4.43 (br. d, 0.5H), 4.71 (br. d, 0.5H), 6.89 (dd, 0.5H), 6.98 (dd, 0.5H), 7.08-7.15 (m, 1H), 7.52-7.61 (m, 2H), 7.66-7.84 (m, 3H), 8.53-8.63 (m, 1H), 9.27 (d, 1H). LC-MS (Procedimiento 2): R _t = 1.77 min; MS (ESIpos): m/z = 521/523 [M+H] ⁺ .

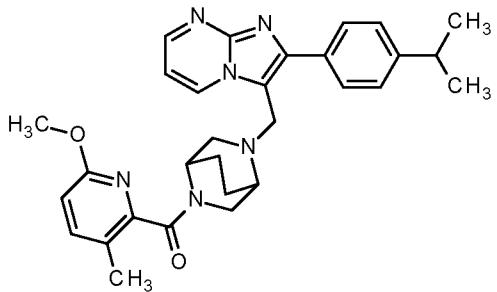
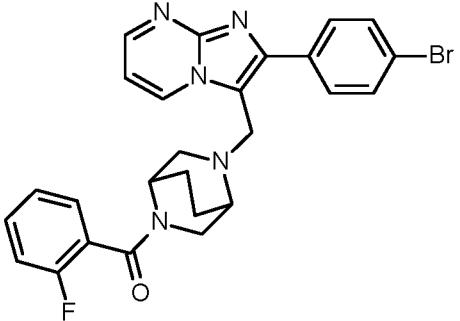
Ejemplo	Nombre/Estructura/Eductos	Datos analíticos
66	(7-{[2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]non-9-il)(6-metoxipiridin-2-il)metanona  A partir de 7-{[2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3-oxa-7,9-diazabiciclo-[3.3.1]nonan-diclorhidrato y 6-metoxipiridina-2-ácido carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.25 (d, 6H), 2.44-2.65 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal DMSO), 2.86-3.00 (m, 2H), 3.05 (br. d, 1H), 3.66-3.82 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.89 (d, 1H), 3.94-4.06 (m, 2H), 4.20 (br. s, 1H), 4.45 (br. s, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.75-7.87 (m, 3H), 8.55 (dd, 1H), 9.28 (dd, 1H). LC-MS (Procedimiento 1): R _t = 0.82 min; m/z = 513 (M+H) ⁺ .
67	(3-cloro-6-metoxipiridin-2-il)(7-{[2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]non-9-il)metanona  A partir de 7-{[2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3-oxa-7,9-diazabiciclo-[3.3.1]nonan-diclorhidrato y 3-cloro-6-metoxipiridin-2-ácido carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.26 (d, 6H), 2.44-2.57 (m, 2H, cubierto por la señal DMSO), 2.84-3.00 (m, 2H), 3.06 (br. d, 1H), 3.34 (br. s, 1H, parcialmente cubierto por la señal H ₂ O), 3.61-3.75 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.88 (d, 1H), 3.99 (s, 2H), 4.44 (br. s, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.55 (dd, 1H), 9.28 (dd, 1H). LC-MS (Procedimiento 1): R _t = 0.88 min; m/z = 547/549 (M+H) ⁺ .

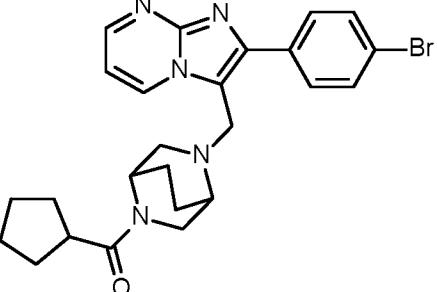
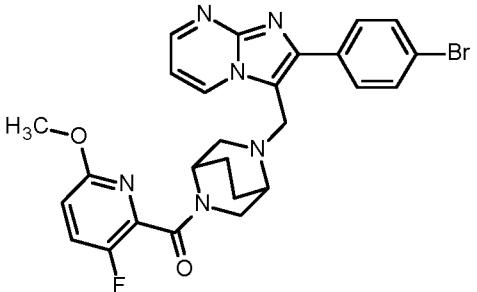
Ejemplo	Nombre/Estructura/Eductos	Datos analíticos
68	(2-fluorofenil)(7-[[2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]non-9-il)metanona  A partir de 7-[[2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonan-diclorhidrato y 2-ácido fluorobenzoico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.26 (d, 6H), 2.41 (br. d, 1H), 2.46-2.58 (m, 1H, cubierto por la señal DMSO), 2.84-3.06 (m, 3H), 3.37 (br. s, 1H), 3.59 (br. d, 1H), 3.71 (br. t, 2H), 3.87 (d, 1H), 3.99 (s, 2H), 4.47 (br. s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.24-7.33 (m, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.42-7.54 (m, 2H), 7.79 (d, 2H), 8.55 (dd, 1H), 9.28 (dd, 1H). LC-MS (Procedimiento 1): R _t = 0.84 min; m/z = 500 (M+H) ⁺ .
69	(3-cloro-6-metoxipiridin-2-il)(5-[[2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.2]oct-2-il)metanona (Enantiómero 1)  A partir de 3-(2,5-diazabiciclo[2.2.2]oct-2-ilmetil)-2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (Enantiómero 1) y 3-cloro-6-metoxipiridin-2-ácido carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.19-1.31 (m, 6H), 1.52-2.00 (m, 4H), 2.62 (br. dd, 0.75H), 2.70-2.85 (m, 1.5H), 2.89-3.03 (m, 2H), 3.21 (br. s, 0.75H), 3.43 (br. d, 1H), 3.70-3.86 (m, 3.75H), 4.22-4.35 (m, 2H), 4.38 (br. s, 0.25H), 6.85-6.96 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.70-7.86 (m, 2.7H), 7.90 (d, 0.3H), 8.56 (dd, 1H), 8.94-9.04 (m, 1H). LC-MS (Procedimiento 2): R _t = 1.73 min; m/z = 531/533 (M+H) ⁺ .

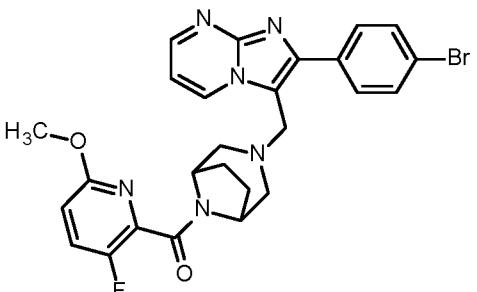
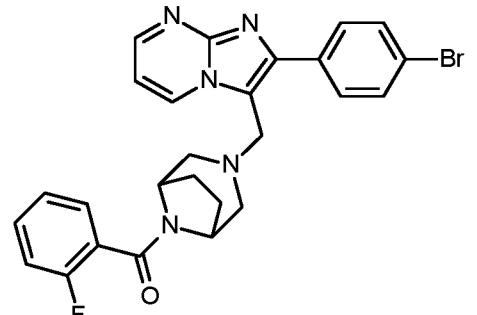
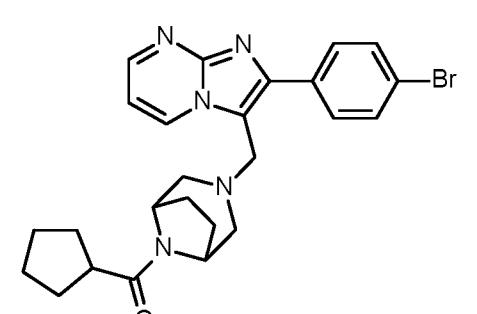
Ejemplo	Nombre/Estructura/Eductos	Datos analíticos
70	<p>(5-ciclopropilo-1,3-oxazol-4-il)(5-[(2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-2,5-diazabaciclo[2.2.2]oct-2-il)metanona <i>(Enantiómero 1)</i></p>  <p>A partir de 3-(2,5-diazabaciclo[2.2.2]oct-2-ilmetil)-2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (<i>Enantiómero 1</i>) y 5-ciclopropilo-1,3-oxazol-4-ácido carboxílico</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.81-0.95 (m, 2H), 0.96-1.09 (m, 2H), 1.25 (d, 6H), 1.49-1.63 (m, 1H), 1.66-2.00 (m, 3H), 2.44-2.57 (m, 0.7H, parcialmente cubierto por la señal DMSO), 2.57-2.65 (m, 0.3H), 2.73-3.02 (m, 4H), 3.36 (dd, 0.7H), 3.63-3.76 (m, 1H), 4.04 (br. d, 0.3H), 4.22-4.33 (m, 2H), 4.36 (br. s, 0.3H), 4.59 (br. s, 0.7H), 7.06-7.14 (m, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.75-7.83 (m, 2H), 8.12-8.19 (m, 1H), 8.53-8.60 (m, 1H), 8.98-9.06 (m, 1H).</p> <p>LC-MS (Procedimiento 2): R_t = 1.52 min; m/z = 497 (M+H)⁺.</p>
71	<p>(3-flúor-6-metoxipiridin-2-il)(5-[(2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-2,5-diazabaciclo[2.2.2]oct-2-il)metanona <i>(Enantiómero 1)</i></p>  <p>A partir de 3-(2,5-diazabaciclo[2.2.2]oct-2-ilmetil)-2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (<i>Enantiómero 1</i>) y 3-flúor-6-metoxipiridin-2-ácido carboxílico</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.20-1.30 (m, 6H), 1.50-2.01 (m, 4H), 2.69 (br. dd, 0.75H), 2.74 (br. s, 0.25H), 2.77-2.88 (m, 1.25H), 2.90-3.01 (m, 1.75H), 3.13 (br. d, 0.25H), 3.39-3.52 (m, 1.5H), 3.61 (d, 0.25H), 3.69-3.84 (m, 3.75H), 4.21-4.35 (m, 2H), 4.36-4.42 (m, 0.25H), 6.88-6.98 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.70-7.83 (m, 3H), 8.52-8.60 (m, 1H), 8.96-9.06 (m, 1H).</p> <p>LC-MS (Procedimiento 2): R_t = 1.62 min; m/z = 515 (M+H)⁺.</p>

Ejemplo	Nombre/Estructura/Eductos	Datos analíticos
72	(3-flúor-6-metoxipiridin-2-il)5-[(2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il)methyl]-2,5-diazabaciclo[2.2.2]oct-2-il)metanona <i>(Enantiómero 2)</i>  A partir de 3-(2,5-diazabaciclo[2.2.2]oct-2-ilmetil)-2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (<i>Enantiómero 2</i>) y 3-flúor-6-metoxipiridin-2-ácido carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.20-1.31 (m, 6H), 1.51-2.01 (m, 4H), 2.69 (br. dd, 0.75H), 2.74 (br. s, 0.25H), 2.77-2.87 (m, 1.25H), 2.89-3.02 (m, 1.75H), 3.14 (br. d, 0.25H), 3.39-3.52 (m, 1.5H), 3.61 (d, 0.25H), 3.69-3.83 (m, 3.75H), 4.21-4.35 (m, 2H), 4.36-4.42 (m, 0.25H), 6.88-6.98 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 1H), 7.30-7.41 (m, 2H), 7.70-7.84 (m, 3H), 8.53-8.60 (m, 1H), 8.96-9.05 (m, 1H). LC-MS (Procedimiento 2): R _t = 1.63 min; m/z = 515 (M+H) ⁺ .
73	(5-[(2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il)methyl]-2,5-diazabaciclo[2.2.2]oct-2-il)(6-metoxipiridin-2-il)metanona (<i>Enantiómero 1</i>)  A partir de 3-(2,5-diazabaciclo[2.2.2]oct-2-ilmetil)-2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (<i>Enantiómero 1</i>) y 6-metoxipiridin-2-ácido carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.25 (d, 6H), 1.49-2.01 (m, 4H), 2.69-2.76 (m, 1H), 2.83-3.02 (m, 3H), 3.39 (dd, 0.75H), 3.47 (br. d, 0.25H), 3.70-3.86 (m, 3.75H), 3.93-4.04 (m, 1H), 4.23-4.35 (m, 2H), 4.39 (br. s, 0.25H), 6.84-6.95 (m, 1H), 7.05-7.14 (m, 1H), 7.17 (d, 0.75H), 7.26-7.40 (m, 2.25H), 7.73-7.85 (m, 3H), 8.52-8.60 (m, 1H), 8.97-9.06 (m, 1H). LC-MS (Procedimiento 2): R _t = 1.56 min; m/z = 497 (M+H) ⁺ .
74	(5-[(2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il)methyl]-2,5-diazabaciclo[2.2.2]oct-2-il)(6-metoxipiridin-2-il)metanona (<i>Enantiómero 2</i>)  A partir de 3-(2,5-diazabaciclo[2.2.2]oct-2-ilmetil)-2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (<i>Enantiómero 2</i>) y 6-metoxipiridin-2-ácido carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.25 (d, 6H), 1.49-2.01 (m, 4H), 2.69-2.76 (m, 1H), 2.82-3.01 (m, 3H), 3.39 (dd, 0.75H), 3.47 (br. d, 0.25H), 3.70-3.85 (m, 3.75H), 3.93-4.02 (m, 1H), 4.23-4.35 (m, 2H), 4.39 (br. s, 0.25H), 6.84-6.94 (m, 1H), 7.05-7.14 (m, 1H), 7.17 (d, 0.75H), 7.25-7.40 (m, 2.25H), 7.73-7.85 (m, 3H), 8.52-8.60 (m, 1H), 8.97-9.05 (m, 1H). LC-MS (Procedimiento 2): R _t = 1.55 min; m/z = 497 (M+H) ⁺ .

Ejemplo	Nombre/Estructura/Eductos	Datos analíticos
75	<p>[6-(difluorometoxi)piridin-2-il](5-[[2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.2]oct-2-il)metanona (Enantiómero 2)</p> <p>A partir de 3-(2,5-diazabiciclo[2.2.2]oct-2-ilmetil)-2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (Enantiómero 2) y 6-(difluorometoxi)piridin-2-ácido carboxílico</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.20-1.29 (m, 6H), 1.50-2.01 (m, 4H), 2.71 (dd, 0.75H), 2.75 (br. s, 0.25H), 2.83-3.01 (m, 3H), 3.39 (dd, 0.75H), 3.47 (br. d, 0.25H), 3.73 (d, 0.75H), 3.93 (br. s, 1H), 4.23-4.34 (m, 2H), 4.39 (br. s, 0.25H), 7.05-7.13 (m, 1H), 7.14-7.22 (m, 1H), 7.31-7.41 (m, 2.25H), 7.45 (d, 0.75H), 7.48-7.71 (m, 1H), 7.75-7.82 (m, 2H), 7.97-8.09 (m, 1H), 8.53-8.60 (m, 1H), 8.96-9.05 (m, 1H).</p> <p>LC-MS (Procedimiento 2): R_t = 1.68 min; m/z = 533 (M+H)⁺.</p>
76	<p>[6-(difluorometoxi)piridin-2-il](5-[[2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.2]oct-2-il)metanona (Enantiómero 1)</p> <p>A partir de 3-(2,5-diazabiciclo[2.2.2]oct-2-ilmetil)-2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (Enantiómero 1) y 6-(difluorometoxi)piridin-2-ácido carboxílico</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.20-1.30 (m, 6H), 1.50-2.01 (m, 4H), 2.71 (dd, 0.75H), 2.75 (br. s, 0.25H), 2.82-3.02 (m, 3H), 3.39 (dd, 0.75H), 3.47 (br. d, 0.25H), 3.73 (d, 0.75H), 3.93 (br. s, 1H), 4.23-4.35 (m, 2H), 4.38 (br. s, 0.25H), 7.05-7.13 (m, 1H), 7.14-7.23 (m, 1H), 7.31-7.41 (m, 2.25H), 7.45 (d, 0.75H), 7.49-7.71 (m, 1H), 7.75-7.83 (m, 2H), 7.97-8.09 (m, 1H), 8.52-8.60 (m, 1H), 8.96-9.07 (m, 1H).</p> <p>LC-MS (Procedimiento 2): R_t = 1.69 min; m/z = 533 (M+H)⁺.</p>
77	<p>(5-[[2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.2]oct-2-il)(6-metoxi-3-metilpiridin-2-il)metanona (Enantiómero 2)</p> <p>A partir de 3-(2,5-diazabiciclo[2.2.2]oct-2-ilmetil)-2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (Enantiómero 2) y 6-metoxi-3-metilpiridin-2-ácido carboxílico</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.20-1.31 (m, 6H), 1.51-2.00 (m, 4H), 2.03-2.12 (m, 3H), 2.63 (dd, 0.75H), 2.70-2.77 (m, 1H), 2.81 (d, 0.5H), 2.89-3.03 (m, 2H), 3.24 (br. s, 0.75H), 3.42 (br. d, 1H), 3.65-3.84 (m, 3.75H), 4.20-4.34 (m, 2H), 4.37-4.43 (m, 0.25H), 6.71-6.80 (m, 1H), 7.06-7.14 (m, 1H), 7.29-7.41 (m, 2H), 7.54-7.65 (m, 1H), 7.72-7.83 (m, 2H), 8.52-8.60 (m, 1H), 8.95-9.05 (m, 1H).</p> <p>LC-MS (Procedimiento 6): R_t = 1.68 min; m/z = 511 (M+H)⁺.</p>

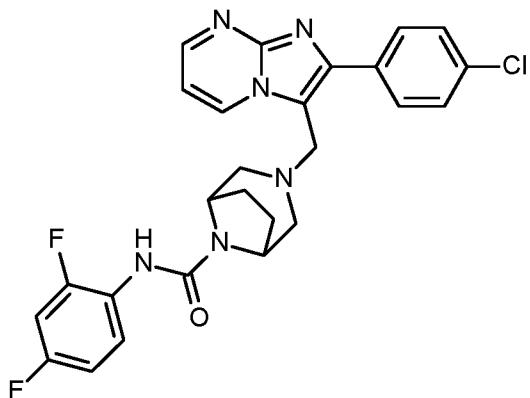
Ejemplo	Nombre/Estructura/Eductos	Datos analíticos
78	(5-[(2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il)methyl]-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-il)(6-metoxi-3-metilpiridin-2-il)metanona (<i>Enantiómero 1</i>)  A partir de 3-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ilmetil)-2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (<i>Enantiómero 1</i>) y 6-metoxi-3-metilpiridin-2-ácido carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.19-1.31 (m, 6H), 1.51-2.00 (m, 4H), 2.02-2.14 (m, 3H), 2.63 (dd, 0.75H), 2.69-2.78 (m, 1H), 2.81 (d, 0.5H), 2.89-3.03 (m, 2H), 3.24 (br. s, 0.75H), 3.42 (br. d, 1H), 3.65-3.84 (m, 3.75H), 4.20-4.35 (m, 2H), 4.37-4.43 (m, 0.25H), 6.70-6.80 (m, 1H), 7.06-7.15 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.54-7.64 (m, 1H), 7.72-7.83 (m, 2H), 8.53-8.60 (m, 1H), 8.94-9.05 (m, 1H). LC-MS (Procedimiento 6): R _t = 1.68 min; m/z = 511 (M+H) ⁺ .
79	(5-[(2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il)methyl]-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-il)-(2-fluorofenil)metanona (<i>Racemato</i>)  A partir de 2-(4-bromofenil)-3-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (<i>Racemato</i>) y 2-ácido fluorobenzoico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.45-2.01 (m, 4H), 2.44-2.57 (m, 0.5H), 2.59-2.86 (m, 2.5H), 2.89-3.07 (m, 1H), 3.36-3.49 (m, 1H), 3.77 (br. d, 0.7H), 4.17-4.43 (m, 2.3H), 7.04-7.19 (m, 1H), 7.18-7.39 (m, 3H), 7.40-7.58 (m, 1H), 7.62-7.75 (m, 2H), 7.76-7.91 (m, 2H), 8.54-8.63 (m, 1H), 8.96-9.07 (m, 1H). LC-MS (Procedimiento 2): R _t = 1.54 min; m/z = 520/522 (M+H) ⁺ .

Ejemplo	Nombre/Estructura/Eductos	Datos analíticos
80	(5-[[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-il)(ciclopentilo)metanona (<i>Racemato</i>) 	A partir de 2-(4-bromofenil)-3-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (<i>Racemato</i>) y ácido ciclopentano carboxílico $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = -0.149 (0.54), -0.008 (4.35), 0.008 (3.57), 0.146 (0.49), 1.468 (2.71), 1.487 (3.20), 1.501 (3.94), 1.516 (4.35), 1.528 (4.98), 1.538 (4.91), 1.552 (4.91), 1.578 (3.45), 1.589 (3.88), 1.605 (4.88), 1.624 (5.35), 1.643 (3.91), 1.685 (3.00), 1.707 (4.06), 1.726 (3.25), 1.750 (1.24), 1.876 (1.41), 2.328 (0.63), 2.646 (0.95), 2.671 (2.30), 2.714 (7.31), 2.746 (4.33), 2.775 (1.34), 2.793 (1.64), 2.822 (3.00), 3.172 (2.01), 3.199 (2.37), 3.359 (1.56), 3.382 (1.69), 3.527 (1.95), 3.558 (1.66), 3.731 (1.41), 3.757 (1.20), 3.926 (2.76), 4.199 (1.20), 4.236 (6.26), 4.243 (9.84), 4.251 (6.91), 4.287 (1.22), 7.110 (4.45), 7.120 (4.69), 7.127 (4.62), 7.138 (4.61), 7.680 (11.67), 7.701 (16.00), 7.815 (8.75), 7.818 (11.65), 7.836 (7.72), 7.839 (7.96), 8.585 (4.37), 8.591 (4.13), 8.595 (4.20), 9.014 (3.08), 9.018 (5.06), 9.023 (2.68), 9.031 (3.23), 9.036 (4.89), 9.040 (2.42). LC-MS (Procedimiento 2): R_t = 1.45 min; m/z = 494/496 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
81	(5-[[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-il)(3-fluor-6-metoxipiridin-2-il)metanona (<i>Racemato</i>) 	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.52-1.99 (m, 4H), 2.67 (dd, 0.75H), 2.72 (br. s, 0.25H), 2.77-2.86 (m, 1.25H), 2.93 (br. s, 0.75H), 3.15 (br. d, 0.25H), 3.43 (dd, 0.75H), 3.48 (br. s, 0.75H), 3.57 (br. d, 0.25H), 3.70-3.83 (m, 3.75H), 4.22-4.34 (m, 2H), 4.36-4.41 (m, 0.25H), 6.89-6.99 (m, 1H), 7.08-7.17 (m, 1H), 7.64-7.88 (m, 5H), 8.57-8.62 (m, 1H), 9.00-9.08 (m, 1H). LC-MS (Procedimiento 2): R_t = 1.55 min; m/z = 551/553 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ . A partir de 2-(4-bromofenil)-3-(2,5-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (<i>Racemato</i>) y 3-flúor-6-metoxipiridin-2-ácido carboxílico

Ejemplo	Nombre/Estructura/Eductos	Datos analíticos
82	(3-{{[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il}(3-fluor-6-metoxipiridin-2-il)metanona  A partir de 2-(4-bromofenil)-3-(3,8-diazabiciclo-[3.2.1]oct-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato y 3-flúor-6-metoxipiridin-2-ácido carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.60-1.83 (m, 4H), 2.39-2.58 (m, 3H, parcialmente cubierto por la señal DMSO), 2.75 (dd, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.91 (br. s, 1H), 4.00-4.13 (m, 2H), 4.60 (br. s, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.77 (t, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.06 (dd, 1H). LC-MS (Procedimiento 1): R _t = 0.93 min; m/z = 551/553 (M+H) ⁺ .
83	(3-{{[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)-(2-fluorofenil)metanona  A partir de 2-(4-bromofenil)-3-(3,8-diazabiciclo-[3.2.1]oct-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato y 2-ácido fluorobenzoico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.64-1.81 (m, 4H), 2.24 (br. d, 1H), 2.42 (br. d, 1H), 2.47-2.60 (m, 1H, parcialmente cubierto por la señal DMSO), 2.68 (br. d, 1H), 3.66 (br. s, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.59 (br. s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.04 (dd, 1H). LC-MS (Procedimiento 1): R _t = 0.93 min; m/z = 520/522 (M+H) ⁺ .
84	(3-{{[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)-(ciclopentilo)metanona  A partir de 2-(4-bromofenil)-3-(3,8-diazabiciclo-[3.2.1]oct-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato y ácido ciclopentano carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.44-1.66 (m, 7H), 1.66-1.80 (m, 5H), 2.26 (br. dd, 2H), 2.46-2.65 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal DMSO), 2.80-2.91 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 2H), 4.28 (br. s, 1H), 4.37-4.44 (m, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.05 (dd, 1H). LC-MS (Procedimiento 1): R _t = 0.97 min; m/z = 494/496 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 85

3-{{2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il}metil}-N-(2,4-difluorofenil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxamida



5 Se colocaron 15.5 mg (0.10 mmol) de isocianato de 2,4-difluorofenilo en un pocillo de una placa multititer de 96 pocillos y se enfriaron a 0 °C. Por separado, se disolvieron 46.3 mg de 2-(4-clorofenil)-3-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato en 0.8 ml de 1,2-dicloroetano, se añadieron 0.052 ml (0.3 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y se enfrió a 8 °C. Las dos soluciones se combinaron en la placa multititer, se mezclaron con un tamiz molecular de 4 Å y se agitaron primero a 0 °C durante 1 h. Luego se llevó a temperatura ambiente y se siguió agitando a temperatura ambiente durante la noche. Luego, el disolvente se eliminó completamente por medio de secadora centrífuga. El residuo se disolvió en 0.6 ml de DMF, se filtró y el filtrado se separó por LC-MS preparativa en sus componentes por uno de los siguientes procedimientos:

10 Instrumento MS: Waters, Instrumento HPLC: Waters; columna: Phenomenex Luna 5 μ C18(2) 100A, AXIA Tech., 50 mm x 21.2 mm; eluyente A: agua, eluyente B: acetonitrilo, con gradiente de eluyente; velocidad de flujo: 38.5 ml/min + 1.5 ml/min 10 % aq. ácido fórmico; detección UV: DAD, 210-400 nm

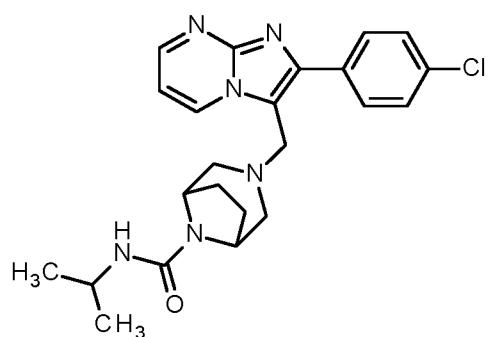
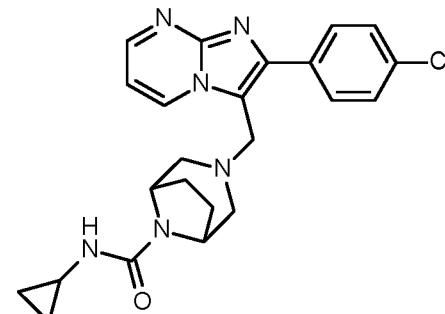
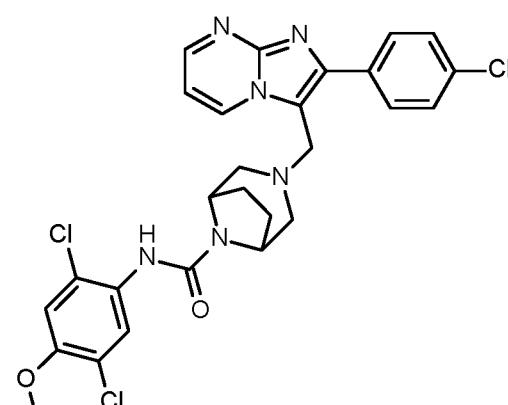
15 o

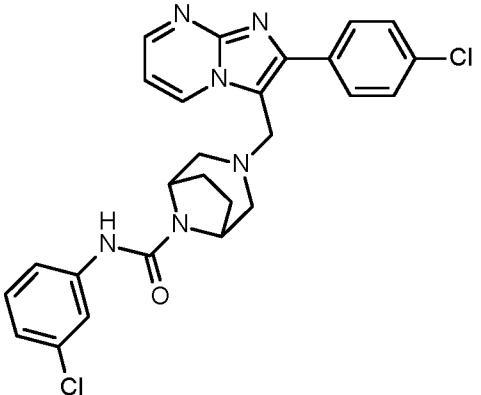
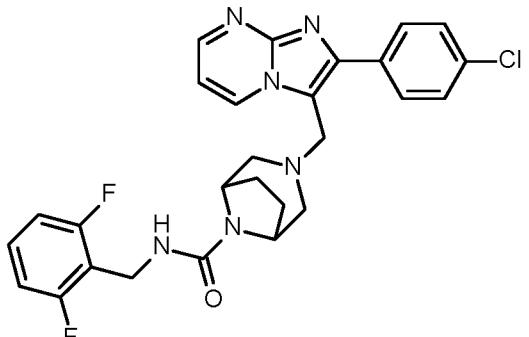
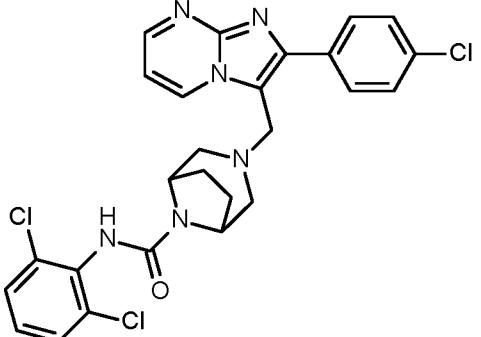
Instrumento MS: Waters, Instrumento HPLC: Waters; columna: Phenomenex Luna 5 μ C18(2) 100A, AXIA Tech., 50 mm x 21.2 mm; eluyente A: agua, eluyente B: metanol, con gradiente de eluyente; velocidad de flujo: 38.5 ml/min + 1.5 ml/min 10 % amoníaco en agua; detección UV: DAD, 210-400 nm.

Se obtuvieron así 17.9 mg (35 % del valor teórico, pureza 100 %) del compuesto del título.

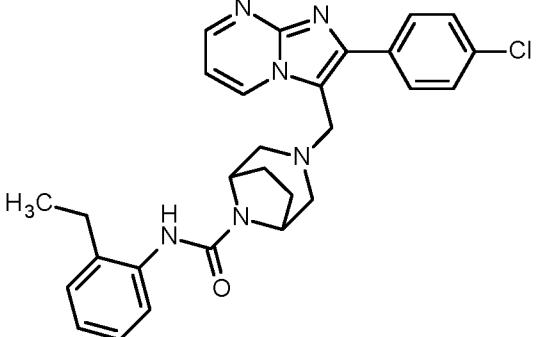
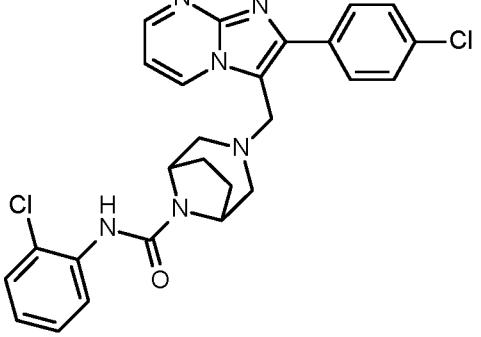
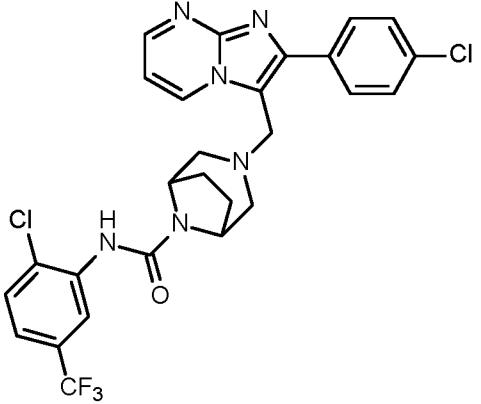
20 LC-MS (Procedimiento 7, ES1pos): $R_t = 1.14$ min; $m/z = 509$ ($M+H$)⁺.

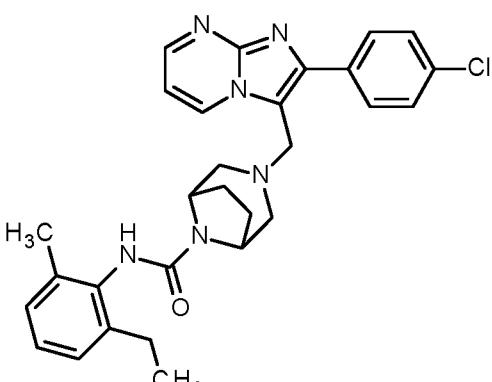
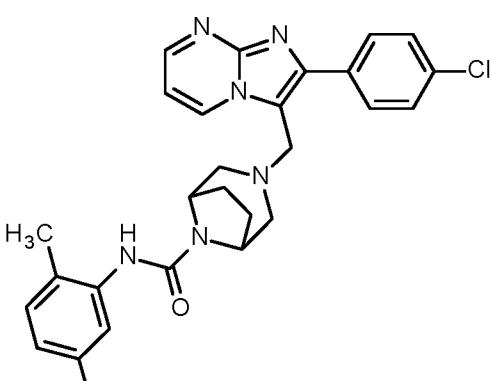
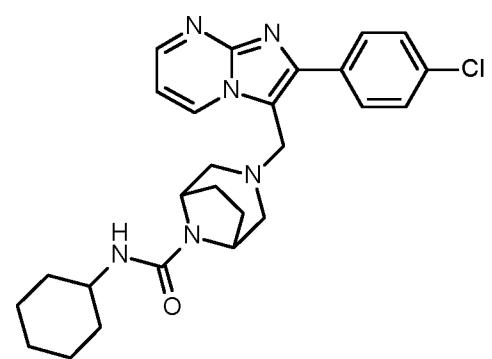
De manera análoga al Ejemplo 85, de forma sintética paralela, se prepararon los siguientes compuestos a partir de 2-(4-clorofenil)-3-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato y el correspondiente isocianato, cloruro de carbamoilo o cloroformiato:

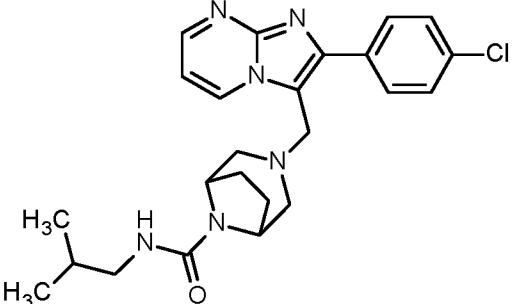
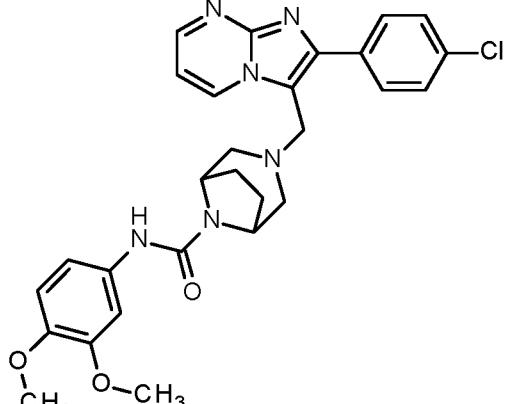
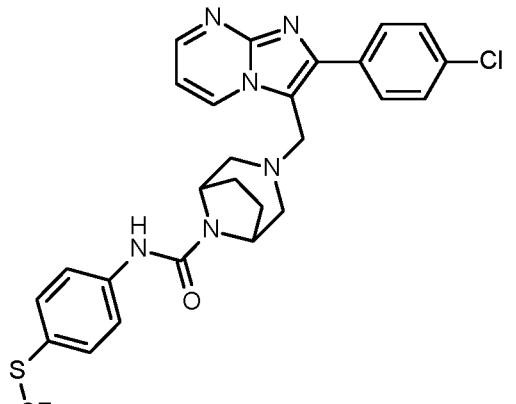
Ejemplo	Nombre/Estructura (Rendimiento, pureza)	LC-MS (Procedimiento 7)
86	3-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-N-isopropil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxamida  11.1 mg (90 % pureza, 23 % del valor teórico)}	R _t = 1.03 min; m/z = 439 [M+H] ⁺
87	3-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-N-ciclopropil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxamida  900 µg (100 % pureza, 2 % del valor teórico)	R _t = 0.99 min; m/z = 437 [M+H] ⁺
88	3-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-N-(2,5-dichlor-4-metoxifenil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxamida  8.3 mg (90 % pureza, 13 % del valor teórico)	R _t = 1.22 min; m/z = 571 [M+H] ⁺

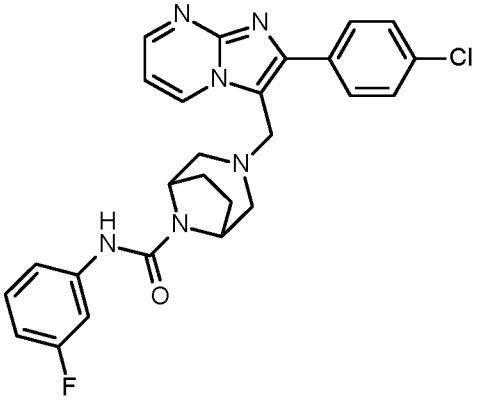
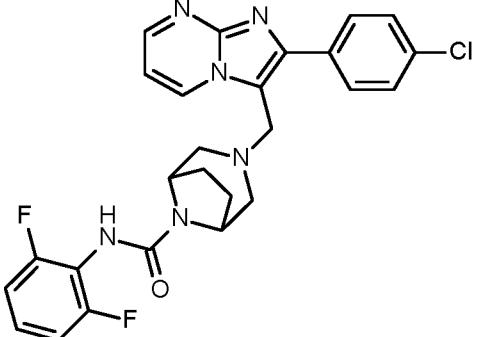
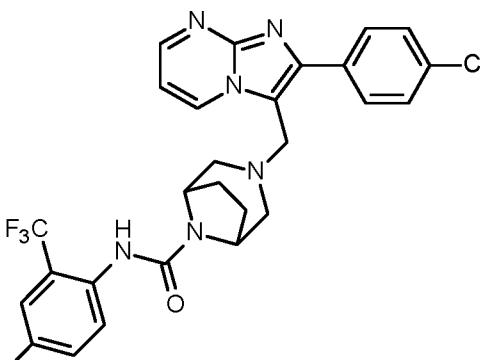
Ejemplo	Nombre/Estructura (Rendimiento, pureza)	LC-MS (Procedimiento 7)
89	<p><i>N</i>-(3-clorofenil)-3-[[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxamida</p>  <p>9.7 mg (100 % pureza, 19 % del valor teórico)</p>	$R_t = 1.19 \text{ min; } m/z = 507 [M+H]^+$
90	<p>3-[[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-<i>N</i>-(2,6-difluorobencil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxamida</p>  <p>17.2 mg (100 % pureza, 33 % del valor teórico)</p>	$R_t = 1.14 \text{ min; } m/z = 523 [M+H]^+$
91	<p>3-[[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-<i>N</i>-(2,6-diclorofenil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxamida</p>  <p>16.4 mg (98 % pureza, 30 % del valor teórico)</p>	$R_t = 1.15 \text{ min; } m/z = 541 [M+H]^+$

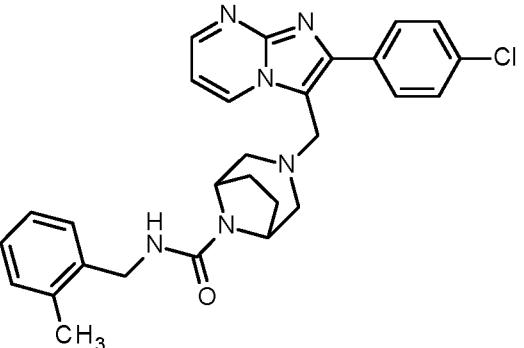
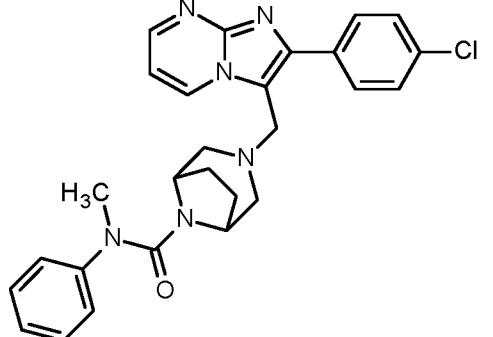
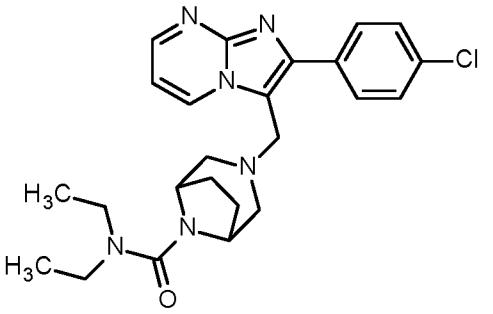
Ejemplo	Nombre/Estructura (Rendimiento, pureza)	LC-MS (Procedimiento 7)
92	3-[[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-N-(2,6-dimetilfenil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxamida 18.5 mg (99 % pureza, 37 % del valor teórico)	R _t = 1.14 min; m/z = 501 [M+H] ⁺
93	3-[[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-N-(2-fluorofenil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxamida 24.8 mg (98 % pureza, 49 % del valor teórico)	R _t = 1.13 min; m/z = 491 [M+H] ⁺
94	3-[[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-N-(2,3-diclorofenil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxamida 20.8 mg (99 % pureza, 38 % del valor teórico)	R _t = 1.24 min; m/z = 541 [M+H] ⁺

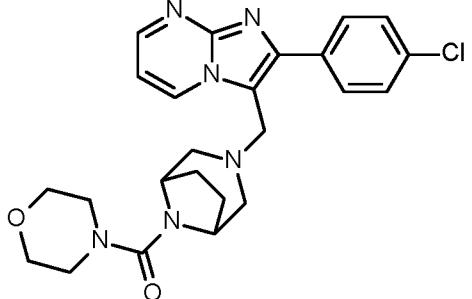
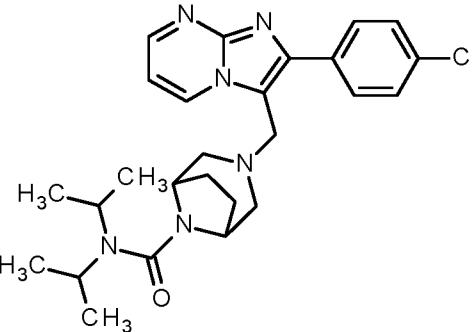
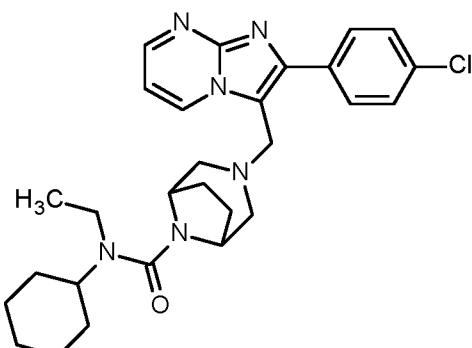
Ejemplo	Nombre/Estructura (Rendimiento, pureza)	LC-MS (Procedimiento 7)
95	3-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-N-(2-etilfenil)-3,8-diazabaciclo[3.2.1]octan-8-carboxamida  6.0 mg (100 % pureza, 12 % del valor teórico)	R _t = 1.17 min; m/z = 501 [M+H] ⁺
96	N-(2-clorofenil)-3-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3,8-diazabaciclo[3.2.1]octan-8-carboxamida  600 µg (100 % pureza, 1 % del valor teórico)	R _t = 1.17 min; m/z = 507 [M+H] ⁺
97	3-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-N-[2-chloro-5-(trifluorometil)fenil]-3,8-diazabaciclo[3.2.1]octan-8-carboxamida  26.9 mg (99 % pureza, 47 % del valor teórico)	R _t = 1.29 min; m/z = 575 [M+H] ⁺

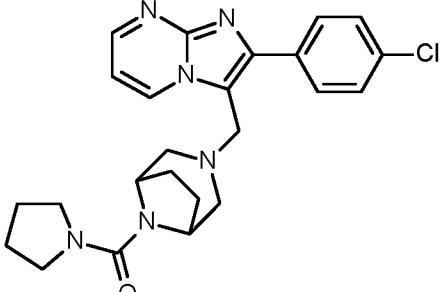
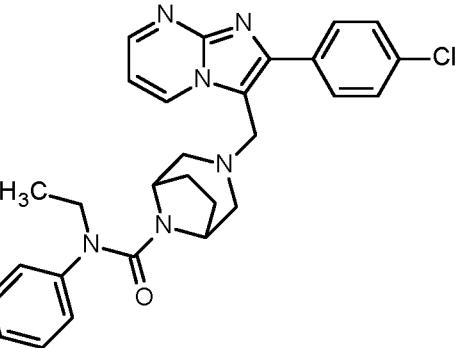
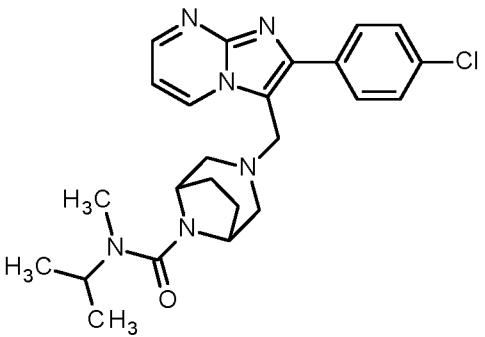
Ejemplo	Nombre/Estructura (Rendimiento, pureza)	LC-MS (Procedimiento 7)
98	3-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-N-(2-etil-6-metilfenil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxamida  7.8 mg (97 % pureza, 15 % del valor teórico)	R _t = 1.18 min; m/z = 515 [M+H] ⁺
99	3-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-N-(2,5-dimetilfenil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxamida  16.1 mg (94 % pureza, 30 % del valor teórico)	R _t = 1.17 min; m/z = 501 [M+H] ⁺
100	3-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-N-ciclohexil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxamida  27.3 mg (100 % pureza, 57 % del valor teórico)	R _t = 1.14 min; m/z = 479 [M+H] ⁺

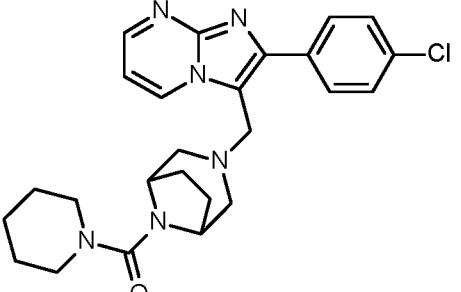
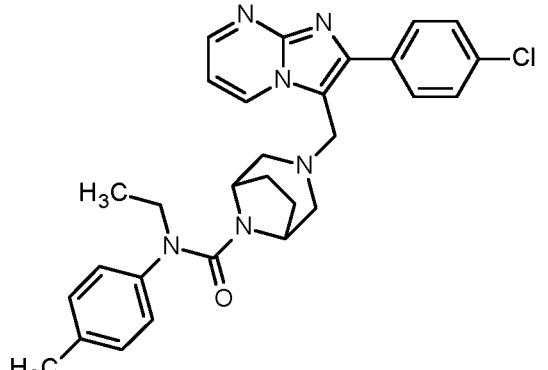
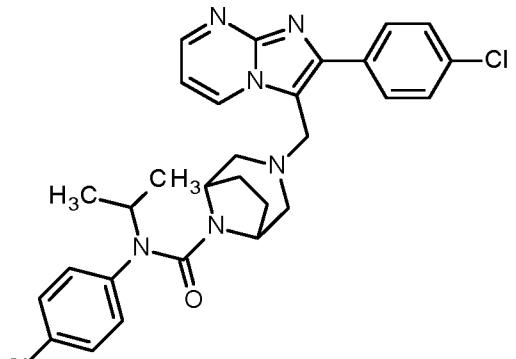
Ejemplo	Nombre/Estructura (Rendimiento, pureza)	LC-MS (Procedimiento 7)
101	3-[[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]- <i>N</i> -isobutil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxamida  5.1 mg (100 % pureza, 11 % del valor teórico)	R _t = 1.09 min; m/z = 453 [M+H] ⁺
102	3-[[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]- <i>N</i> -(3,4-dimetoxifenil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxamida  14.6 mg (90 % pureza, 25 % del valor teórico)	R _t = 1.07 min; m/z = 533 [M+H] ⁺
103	3-[[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]- <i>N</i> -{4-[(trifluorometil)sulfaniil]fenil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxamida  2.0 mg (100 % pureza, 3 % del valor teórico)	R _t = 1.27 min; m/z = 573 [M+H] ⁺

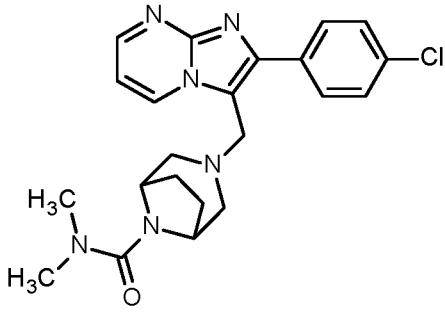
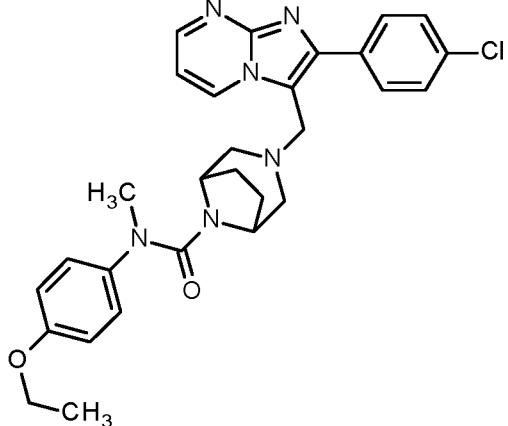
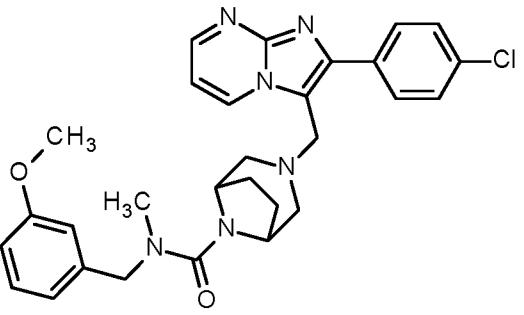
Ejemplo	Nombre/Estructura (Rendimiento, pureza)	LC-MS (Procedimiento 7)
104	3-[[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-N-(3-fluorofenil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxamida  26.2 mg (97 % pureza, 52 % del valor teórico)	R _t = 1.16 min; m/z = 491 [M+H] ⁺
105	3-[[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-N-(2,6-difluorofenil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxamida  12.8 mg (100 % pureza, 25 % del valor teórico)	R _t = 1.10 min; m/z = 509 [M+H] ⁺
106	3-[[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-N-[4-chlor-2-(trifluorometil)fenil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxamida  20.6 mg (92 % pureza, 33 % del valor teórico)	R _t = 1.25 min; m/z = 575 [M+H] ⁺

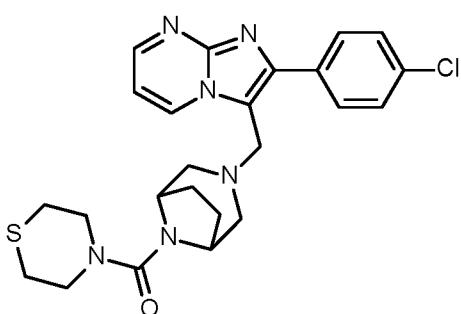
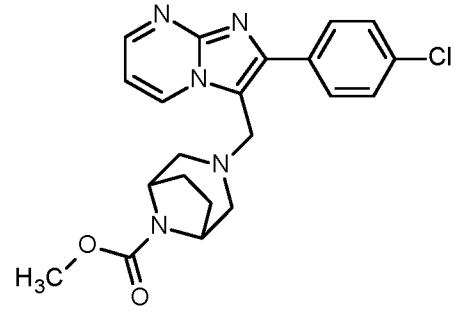
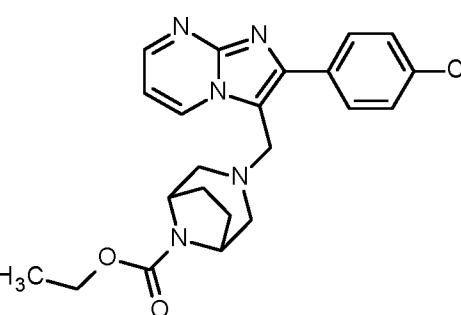
Ejemplo	Nombre/Estructura (Rendimiento, pureza)	LC-MS (Procedimiento 7)
107	3-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-N-(2-metilbencil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxamida  20.1 mg (100 % pureza, 40 % del valor teórico)	R _t = 1.16 min; m/z = 501 [M+H] ⁺
108	3-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-N-metil-N-fenil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxamida  16.6 mg (100 % pureza, 34 % del valor teórico)	R _t = 1.22 min; m/z = 487 [M+H] ⁺
109	3-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-N,N-diethyl-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxamida  21.3 mg (100 % pureza, 47 % del valor teórico)	R _t = 1.16 min; m/z = 453 [M+H] ⁺

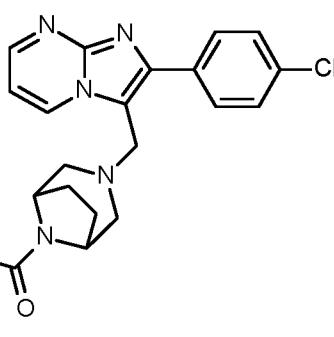
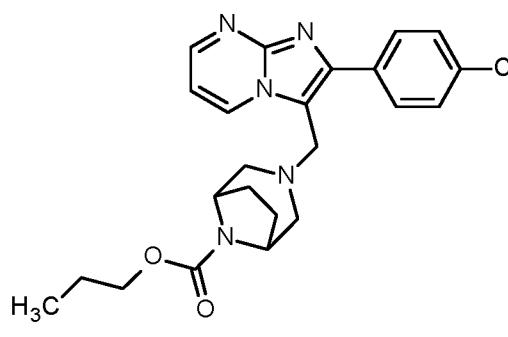
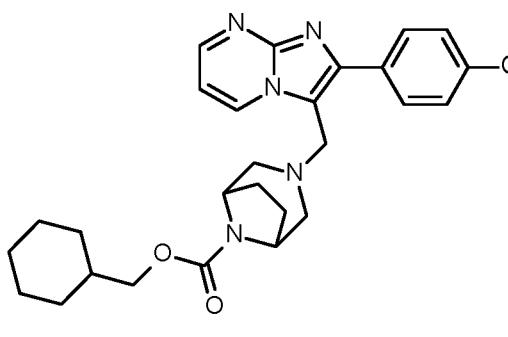
Ejemplo	Nombre/Estructura (Rendimiento, pureza)	LC-MS (Procedimiento 7)
110	(3-[(2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-3,8-diazabaciclo[3.2.1]oct-8-il)(morfolin-4-il)metanona  2.7 mg (100 % pureza, 6 % del valor teórico)	R _t = 1.03 min; m/z = 467 [M+H] ⁺
111	3-[(2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-N,N-diisopropil-3,8-diazabaciclo[3.2.1]octan-8-carboxamida  2.4 mg (100 % pureza, 5 % del valor teórico)	R _t = 1.23 min; m/z = 481 [M+H] ⁺
112	3-[(2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-N-ciclohexil-N-etil-3,8-diazabaciclo[3.2.1]octan-8-carboxamida  16.8 mg (100 % pureza, 33 % del valor teórico)	R _t = 1.30 min; m/z = 507 [M+H] ⁺

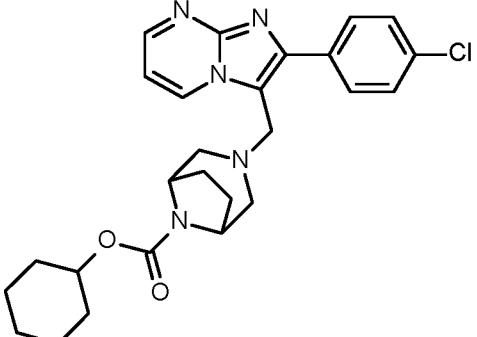
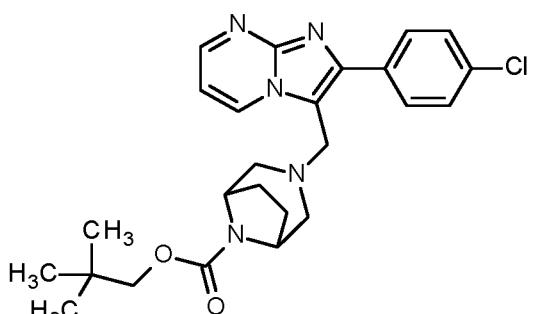
Ejemplo	Nombre/Estructura (Rendimiento, pureza)	LC-MS (Procedimiento 7)
113	(3-[[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)(pirrolidin-1-il)metanona  22.8 mg (98 % pureza, 50 % del valor teórico)	R _t = 1.10 min; m/z = 451 [M+H] ⁺
114	3-[[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-N-etil-N-fenil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxamida  14.9 mg (100 % pureza, 30 % del valor teórico)	R _t = 1.25 min; m/z = 501 [M+H] ⁺
115	3-[[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-N-isopropil-N-metil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxamida  4.3 mg (100 % pureza, 9 % del valor teórico)	R _t = 1.14 min; m/z = 453 [M+H] ⁺

Ejemplo	Nombre/Estructura (Rendimiento, pureza)	LC-MS (Procedimiento 7)
116	(3-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il}(piperidin-1-il)metanona  3.0 mg (100 % pureza, 6 % del valor teórico)	R _t = 1.16 min; m/z = 465 [M+H] ⁺
117	3-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-N-etil-N-(4-metilfenil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxamida  5.2 mg (98 % pureza, 10 % del valor teórico)	R _t = 1.30 min; m/z = 515 [M+H] ⁺
118	N-(4-clorofenil)-3-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-N-isopropil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxamida  3.4 mg (100 % pureza, 6 % del valor teórico)	R _t = 1.33 min; m/z = 549 [M+H] ⁺

Ejemplo	Nombre/Estructura (Rendimiento, pureza)	LC-MS (Procedimiento 7)
119	3-[[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-N,N-dimetil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxamida  6.6 mg (100 % pureza, 16 % del valor teórico)	R _t = 1.05 min; m/z = 425 [M+H] ⁺
120	3-[[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-N-(4-etoxifenil)-N-metil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxamida  35.4 mg (100 % pureza, 67 % del valor teórico)	R _t = 1.26 min; m/z = 531 [M+H] ⁺
121	3-[[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-N-(3-metoxibencil)-N-metil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxamida  35.0 mg (96 % pureza, 63 % del valor teórico)	R _t = 1.23 min; m/z = 531 [M+H] ⁺

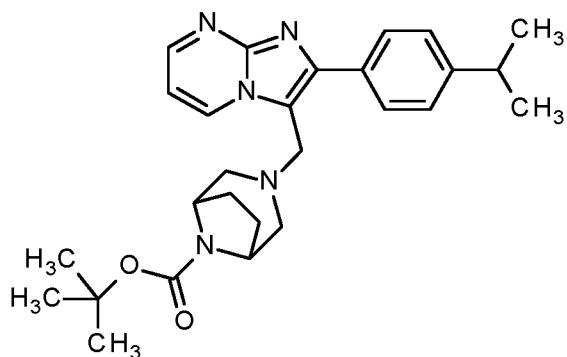
Ejemplo	Nombre/Estructura (Rendimiento, pureza)	LC-MS (Procedimiento 7)
122	(3-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)(tiomorfolin-4-il)metanona  5.4 mg (100 % pureza, 11 % del valor teórico)	$R_t = 1.13 \text{ min; } m/z = 483 [M+H]^+$
123	metil-3-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato  20.7 mg (100 % pureza, 50 % del valor teórico)	$R_t = 1.10 \text{ min; } m/z = 412 [M+H]^+$
124	etil-3-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato  17.8 mg (98 % pureza, 41 % del valor teórico)	$R_t = 1.15 \text{ min; } m/z = 426 [M+H]^+$

Ejemplo	Nombre/Estructura (Rendimiento, pureza)	LC-MS (Procedimiento 7)
125	ciclopentilo-3-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato  19.7 mg (100 % pureza, 42 % del valor teórico)	R _t = 1.26 min; m/z = 466 [M+H] ⁺
126	propilo-3-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato  22.5 mg (98 % pureza, 50 % del valor teórico)	R _t = 1.21 min; m/z = 440 [M+H] ⁺
127	ciclohexilmethyl-3-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato  11.7 mg (92 % pureza, 22 % del valor teórico)	R _t = 1.35 min; m/z = 494 [M+H] ⁺

Ejemplo	Nombre/Estructura (Rendimiento, pureza)	LC-MS (Procedimiento 7)
128	ciclohexilo-3-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato  4.0 mg (91 % pureza, 8 % del valor teórico)	R _t = 1.30 min; m/z = 480 [M+H] ⁺
129	2,2-dimetilpropil-3-{{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato  10.9 mg (96 % pureza, 22 % del valor teórico)	R _t = 1.29 min; m/z = 468 [M+H] ⁺

Ejemplo 130

terc-butilo-3-{{[2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato



- 5 En atmósfera de argón y a temperatura ambiente se disolvieron 2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-carbaldehído (700 mg, 2.64 mmol) en 14 ml de THF y se agregaron *terc*-butilo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato (672 mg, 3.17 mmol). Posteriormente, se añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (839 mg, 3.96 mmol) y la solución de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego se agregó agua lentamente y con cuidado gota a gota (precaución: generación de gas) y luego se agregó acetato de etilo. La fase orgánica

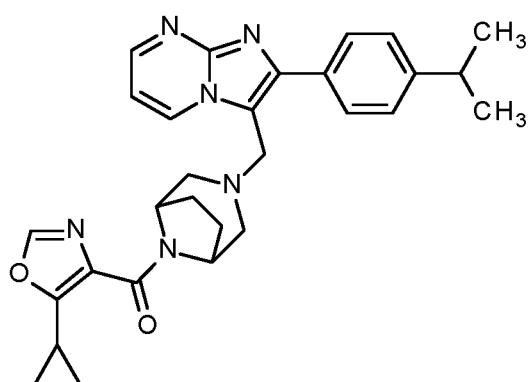
resultante se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a sequedad a vacío en un evaporador rotatorio. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (Biotage Isolera, Biotage columna SNAP-KP-NH, eluyente gradiente ciclohexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 896 mg (1.94 mmol, 74 % del valor teórico) del compuesto diana.

5 LC-MS (Procedimiento 2): $R_t = 2.14$ min; $m/z = 462$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.25 (d, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.65 (br. s, 4H), 2.26 (br. d, 2H), 2.47-2.60 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal DMSO), 2.95 (quin, 1H), 3.98 (s, 2H), 4.02 (br. s, 2H), 7.12 (dd, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.56 (dd, 1H), 8.99 (dd, 1H).

10 Ejemplo 131

(5-ciclopropilo-1,3-oxazol-4-il)(3-[2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)metanona



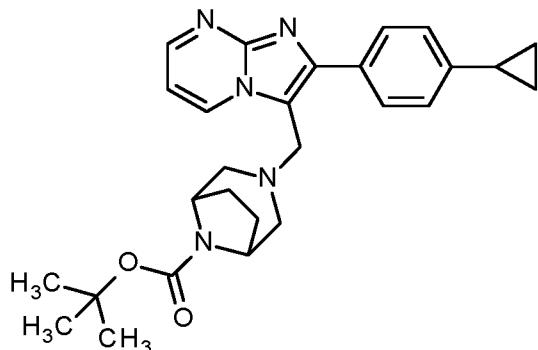
15 Se disolvieron 5-ciclopropilo-1,3-oxazol-4-ácido carboxílico (39 mg, 0.26 mmol) en 1.5 ml de DMF, se mezcló con 2-(7-Aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-hexafluorofosfato de tetrametiluronio (HATU) (121 mg, 0.32 mmol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Luego se añadió 3-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato (100 mg) así como *N,N*-diisopropiletilamina (190 μ L, 1.06 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se separó directamente mediante HPLC preparativa (Procedimiento 9) en sus componentes. Se obtuvieron 65 mg (0.13 mmol, 61 % del valor teórico) del compuesto del título.

20 LC-MS (Procedimiento 2): $R_t = 1.81$ min; MS (ESIpos): $m/z = 497$ [$M+H$]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.85-0.99 (m, 2H), 1.01-1.13 (m, 2H), 1.25 (d, 6H), 1.63-1.85 (m, 4H), 2.35-2.45 (m, 2H), 2.60-2.74 (m, 3H), 2.88-3.01 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 4.53-4.64 (m, 1H), 5.12 (br. s, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.57 (dd, 1H), 9.03 (dd, 1H).

25 Ejemplo 132

terc-butilo-3-[2-(4-ciclopropil-fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato



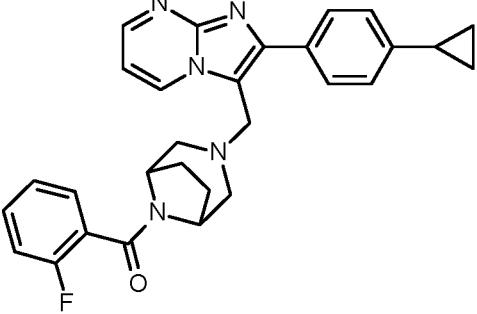
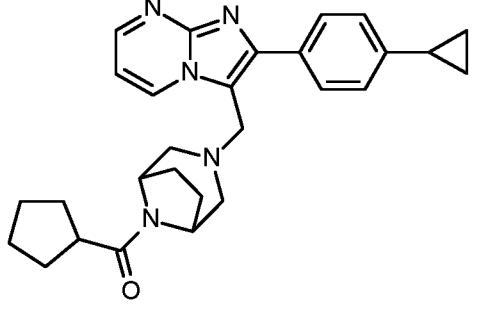
30 En atmósfera de argón y a temperatura ambiente se cargaron 1090 mg (2.19 mmol) de terc-butilo-3-[2-(4-bromofenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-carboxilato en 15 ml de tolueno y 3 ml de agua en un recipiente de microondas de 30 ml y luego se mezcló con ácido ciclopropilo borónico (376 mg, 4.37 mmol), fosfato de

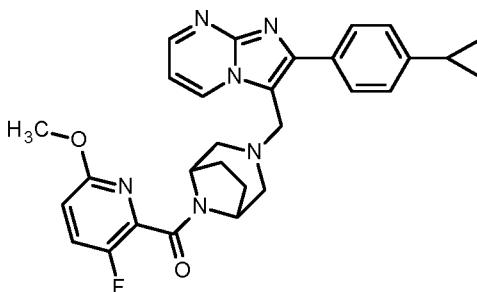
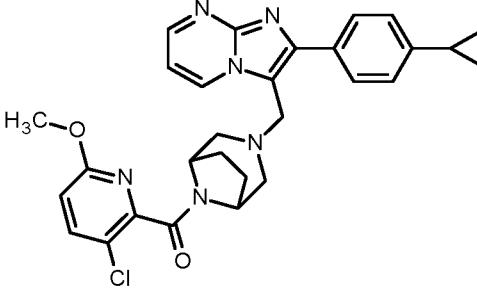
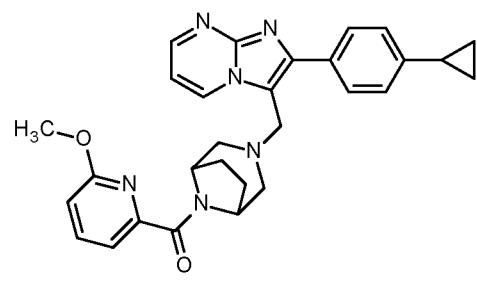
potasio (1625 mg, 7.65 mmol), acetato de paladio (II) (49 mg, 0.22 mmol) y triciclohexilfosfina (123 mg, 0.44 mmol). Luego el recipiente de microondas se cerró, y la mezcla se calentó a 120 °C y se agitó durante la noche a esta temperatura. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de kieselguhr y el residuo se lavó en porciones con acetato de etilo. Al filtrado resultante, se añadió una cantidad adicional de acetato de etilo y agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio y se concentró a sequedad. El residuo se agitó luego con dietil éter. Después de la filtración, el sólido resultante se secó durante la noche bajo alto vacío. Se obtuvieron 667 mg (1.36 mmol, 62 % del valor teórico) del compuesto diana.

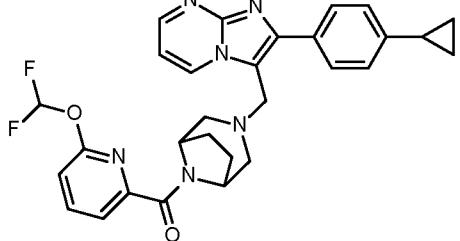
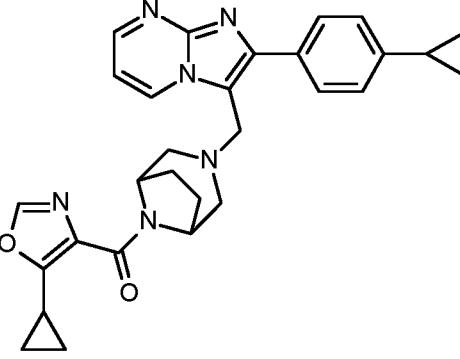
LC-MS (Procedimiento 2): $R_t = 2.00$ min; $m/z = 460$ ($M+H$)⁺.

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.69-0.77 (m, 2H), 0.95-1.03 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.65 (br. s, 4H), 1.93-2.03 (m, 1H), 2.24 (br. d, 2H), 2.45-2.61 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal DMSO), 3.97 (s, 2H), 4.02 (br. s, 2H), 7.11 (dd, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 8.55 (dd, 1H), 8.99 (dd, 1H).

Análogamente a los ejemplos 13-29 se prepararon los siguientes compuestos a partir de los eductos indicados:

Ejemplo	Nombre/Estructura/Eductos	Datos analíticos
133	(3-[(2-(4-ciclopropil-fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il)metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)(2-fluorofenil)metanona  A partir de 2-(4-ciclopropil-fenil)-3-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato y 2-ácido fluorobenzoico	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.70-0.77 (m, 2H), 0.95-1.02 (m, 2H), 1.65-1.79 (m, 4H), 1.93-2.02 (m, 1H), 2.24 (br. d, 1H), 2.41 (br. d, 1H), 2.56 (dd, 1H), 2.68 (dd, 1H), 3.66 (br. s, 1H), 4.03 (s, 2H), 4.59 (br. s, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.25-7.32 (br. s, 1H), 7.41-7.53 (m, 2H), 7.78 (d, 2H), 8.55 (dd, 1H), 9.00 (dd, 1H). LC-MS (Procedimiento 1): $R_t = 0.87$ min; $m/z = 482$ ($M+H$) ⁺ .
134	ciclopentilo(3-[(2-(4-ciclopropil-fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il)metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metanona  A partir de 2-(4-ciclopropil-fenil)-3-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato y ácido ciclopentano carboxílico	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.68-0.79 (m, 2H), 0.94-1.03 (m, 2H), 1.44-1.68 (m, 7H), 1.68-1.78 (m, 5H), 1.97 (tt, 1H), 2.18-2.30 (m, 2H), 2.53-2.65 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 1H), 3.94-4.03 (m, 2H), 4.28 (br. s, 1H), 4.41 (br. d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 8.56 (dd, 1H), 9.01 (dd, 1H). LC-MS (Procedimiento 1): $R_t = 0.90$ min; $m/z = 456$ ($M+H$) ⁺ .

Ejemplo	Nombre/Estructura/Eductos	Datos analíticos
135	(3-[[2-(4-ciclopropil-fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-3,8-diazabaciclo[3.2.1]octan-8-il)(3-fluor-6-metoxipiridin-2-il)metanona  A partir de 2-(4-ciclopropil-fenil)-3-(3,8-diazabaciclo[3.2.1]octan-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato y 3-flúor-6-metoxipiridin-2-ácido carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.69-0.78 (m, 2H), 0.95-1.04 (m, 2H), 1.63-1.84 (m, 4H), 1.93-2.02 (m, 1H), 2.43 (br. t, 2H), 2.52-2.57 (m, 1H), 2.76 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.91 (br. s, 1H), 3.99-4.09 (m, 2H), 4.61 (br. s, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.73-7.81 (m, 3H), 8.56 (dd, 1H), 9.01 (dd, 1H). LC-MS (Procedimiento 1): R _t = 0.86 min; m/z = 513 (M+H) ⁺ .
136	(3-cloro-6-metoxipiridin-2-il)(3-[[2-(4-ciclopropil-fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-3,8-diazabaciclo[3.2.1]octan-8-il)metanona  A partir de 2-(4-ciclopropil-fenil)-3-(3,8-diazabaciclo[3.2.1]octan-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato y 3-cloro-6-metoxipiridin-2-ácido carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.68-0.78 (m, 2H), 0.94-1.03 (m, 2H), 1.62-1.83 (m, 4H), 1.93-2.02 (m, 1H), 2.33-2.44 (m, 2H), 2.45-2.56 (m, 1H, parcialmente cubierto por la señal DMSO), 2.75 (dd, 1H), 3.62 (br. s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.99-4.10 (m, 2H), 4.60 (br. s, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.87 (d, 1H), 8.56 (dd, 1H), 9.00 (dd, 1H). LC-MS (Procedimiento 1): R _t = 0.90 min; m/z = 529/531 (M+H) ⁺ .
137	(3-[[2-(4-ciclopropil-fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-3,8-diazabaciclo[3.2.1]octan-8-il)(6-metoxipiridin-2-il)metanona  A partir de 2-(4-ciclopropil-fenil)-3-(3,8-diazabaciclo[3.2.1]octan-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato y 6-metoxipiridina-2-ácido carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.65-0.79 (m, 2H), 0.94-1.04 (m, 2H), 1.65-1.82 (m, 4H), 1.93-2.01 (m, 1H), 2.43 (br. d, 1H), 2.55-2.64 (m, 2H), 2.73 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.98-4.09 (m, 2H), 4.63 (br. s, 1H), 4.69 (br. s, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.75-7.85 (m, 3H), 8.56 (dd, 1H), 9.02 (dd, 1H). LC-MS (Procedimiento 1): R _t = 0.87 min; m/z = 495 (M+H) ⁺ .

Ejemplo	Nombre/Estructura/Eductos	Datos analíticos
138	(3-[[2-(4-ciclopropil-fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)[6-(difluorometoxi)piridin-2-il]metanona  A partir de 2-(4-ciclopropil-fenil)-3-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato y 6-(difluorometoxi)piridin-2-ácido carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.68-0.76 (m, 2H), 0.94-1.02 (m, 2H), 1.67-1.83 (m, 4H), 1.92-2.01 (m, 1H), 2.42 (br. d, 1H), 2.53-2.59 (m, 1H), 2.60-2.66 (m, 1H), 2.72 (dd, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.57 (br. s, 1H), 4.64 (br. s, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.16-7.24 (m, 3H), 7.44 (s, 0.25H), 7.56-7.64 (m, 1.5H), 7.73 (s, 0.25H), 7.79 (d, 2H), 8.05 (t, 1H), 8.57 (dd, 1H), 9.03 (dd, 1H). LC-MS (Procedimiento 1): R _t = 0.91 min; m/z = 531 (M+H) ⁺ .
139	(5-ciclopropilo-1,3-oxazol-4-il)(3-[[2-(4-ciclopropil-fenil)imidazo[1,2-a]pirimidina-3-il]metil]-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metanona  A partir de 2-(4-ciclopropil-fenil)-3-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-ilmetil)imidazo[1,2-a]pirimidina-diclorhidrato y 5-ciclopropilo-1,3-oxazol-4-ácido carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.69-0.77 (m, 2H), 0.87-1.01 (m, 4H), 1.02-1.12 (m, 2H), 1.61-1.85 (m, 4H), 1.92-2.01 (m, 1H), 2.39 (br. t, 2H), 2.60-2.74 (m, 3H), 4.01 (s, 2H), 4.59 (br. d, 1H), 5.11 (br. s, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.56 (dd, 1H), 9.02 (dd, 1H). LC-MS (Procedimiento 1): R _t = 0.87 min; m/z = 495 (M+H) ⁺ .

B. Evaluación de la eficacia farmacológica

La actividad farmacológica de los compuestos de la invención puede demostrarse mediante estudios *in vitro* e *in vivo*, tal como conoce el experto en la técnica. Los ejemplos de aplicación que siguen a continuación describen la acción biológica de los compuestos de la invención, sin restringir la invención a dichos ejemplos.

5

B-1. Análisis electrofisiológico *in vitro* de los canales TASK-1 y TASK-3 humanos a través de una técnica de fijación de voltaje con dos electrodos en ovocitos de *Xenopus laevis*

Los ovocitos *Xenopus laevis* se seleccionaron tal como se describe en otras partes a modo de ejemplo [Decher *et al.*, *FEBS Lett.* 492, 84-89 (2001)]. Posteriormente, los ovocitos fueron inyectados con 0.5-5 ng de una solución de ARNc que codifica TASK-1 o TASK-3. Para el análisis electrofisiológico de las proteínas de canal expresadas en los ovocitos, se usa la técnica de fijación de voltaje con dos electrodos [Stühmer, *Methods Enzymol.* 207, 319-339 (1992)]. Las mediciones se llevaron a cabo tal como se describe [Decher *et al.*, *FEBS Lett.* 492, 84-89 (2001)] a temperatura ambiente (21-22 °C) usando amplificador Turbo-TEC-10CD (NPI), registrado a 2 kHz y filtrado con 0.4 kHz. La administración de la sustancia se llevó a cabo usando un sistema de perfusión impulsado por gravitación. Aquí, el ovocito se ubica en una cámara de medición y se expone al flujo de solvente de 10 ml/min. El nivel en la cámara de medición se monitorea y regula mediante la succión de la solución utilizando una bomba peristáltica.

La Tabla 1 a continuación muestra la inhibición media máxima, determinada en esta prueba, de los canales TASK-1 y

TASK-3 humanos (IC_{50}) mediante los ejemplos de trabajo representativos de la invención:

Tabla 1

Ejemplo Nr.	TASK-1 IC_{50} [nM]	TASK-3 IC_{50} [nM]
19	239.4 ± 2.7	774.2 ± 67.1
21	19.2 ± 4.3	32.9 ± 6.0
26	31.2 ± 5.8	140.0 ± 34.6
27	17.9 ± 2.2	367.1 ± 67.6
28	20.5 ± 2.7	6.6 ± 0.8
29	21.0 ± 4.1	42.7 ± 8.4
41	44.4 ± 4.4	71.8 ± 15.5
51	21.7 ± 4.6	35.9 ± 8.2

- 5 De los datos de la Tabla 1 se puede observar que se puede alcanzar un bloqueo tanto en TASK-1 como también en TASK-3. Por consiguiente, los resultados de la Tabla 1 demuestran el mecanismo de acción de los compuestos de acuerdo con la invención como inhibidores dobles de TASK-1/3.

B-2. Inhibición de TASK-1 y TASK-3 recombinantes *in vitro*

10 Las investigaciones relativas a la inhibición de los canales TASK-1 y TASK-3 recombinantes se llevaron a cabo usando células CHO transfectadas de forma estable. Aquí, los compuestos de acuerdo con la invención se probaron con la administración de 40 mM de cloruro de potasio en presencia de un tinte sensible al voltaje usando el procedimiento descrito en detalle en las siguientes referencias [Whiteaker *et al.*, Validation of FLIPR membrane potential dye for high-throughput screening of potassium channel modulators, *J. Biomol. Screen.* 6 (5), 305-312 (2001); Molecular Devices FLIPR Application Note: Measuring membrane potential using the FLIPR® membrane potential assay kit on Fluorometric Imaging Plate Reader (FLIPR®) systems, <http://www.moleculardevices.com/reagents-supplies/assay-kits/ion-channels/flipr-membrane-potential-assay-kits>]. La actividad de las sustancias de prueba se determinó como su capacidad para inhibir una despolarización inducida en las células recombinantes mediante 40 mM de cloruro de potasio. La concentración que puede bloquear la mitad de esta despolarización se denomina IC_{50} .

15 En la Tabla 2 se muestran los valores IC_{50} de este ensayo determinados para las realizaciones individuales de la invención (en parte como promedios de varias determinaciones individuales independientes):

20 Tabla 2

Ejemplo Nr.	TASK-1 IC_{50} [nM]	TASK-3 IC_{50} [nM]
1	1700	400
4	470	97
5	17000	1300
6	1400	41
7	8600	570
10	2200	130
11	2500	16
12	220	13
13	1500	33

Ejemplo Nr.	TASK-1 IC_{50} [nM]	TASK-3 IC_{50} [nM]
14	7600	170
15	1100	19
16	670	12
17	1200	33
18	910	8.6
19	22000	59
20	160	38
21	140	4.2
22	340	5.2
23	1600	100

ES 2 985 167 T3

Ejemplo Nr.	TASK-1 IC ₅₀ [nM]	TASK-3 IC ₅₀ [nM]
24	410	102
25	1100	71
26	1400	16
27	1200	10
28	290	3.2
29	280	1.8
30	3500	85
31	7100	140
32	370	29
33	190	130
34	76	29
35	6700	1500
36	310	80
37	1500	140
38	9600	320
39	1400	160
40	5700	210
41	1500	100
42	1000	340
43	1000	320
44	1000	190
45	1800	120
46	7600	140
47	2800	110
48	400	23
49	260	12
50	3300	430
51	250	8.7
52	1300	52
53	620	19
54	860	13
55	2900	170
56	5600	54
57	6400	57

Ejemplo Nr.	TASK-1 IC ₅₀ [nM]	TASK-3 IC ₅₀ [nM]
58	1600	17
59	3000	39
60	670	430
61	3000	640
62	6900	70
63	1700	15
64	1100	8.4
65	3500	670
66	3700	20
67	1200	17
68	9400	87
69	2800	22
70	1900	20
71	14000	110
72	2100	29
73	9100	81
74	3400	61
75	3800	51
76	13000	56
77	720	4.9
78	3800	24
81	820	21
82	670	37
83	250	14
84	93	4.6
85	30000	1000
86	7700	430
89	30000	850
91	20000	410
92	15000	270
93	12000	260
94	30000	160
95	3000	41
97	31000	450

ES 2 985 167 T3

Ejemplo Nr.	TASK-1 IC ₅₀ [nM]	TASK-3 IC ₅₀ [nM]
98	9000	160
99	30000	750
100	19000	630
101	19000	510
103	30000	690
104	19000	460
106	30000	89
107	30000	750
108	7000	90
109	24	1.5
110	13000	230
111	6300	290
112	15000	130
113	1100	62
114	6700	140
115	7400	330
116	2700	65
118	19000	220
119	5300	210
120	15000	230
121	12000	120
122	5000	120
123	14000	230
124	790	17
125	230	27
126	280	14
128	2000	110
130	1700	210
131	3500	410
132	1700	410
133	1600	180
134	770	97
135	420	34
136	320	41

Ejemplo Nr.	TASK-1 IC ₅₀ [nM]	TASK-3 IC ₅₀ [nM]
137	1100	180
138	3200	290
139	4500	470

De los datos de la Tabla 2 se puede observar que se puede alcanzar un bloqueo tanto en TASK-1 como también en TASK-3. Por consiguiente, los resultados de la Tabla 2 demuestran el mecanismo de acción de los compuestos de acuerdo con la invención como inhibidores dobles de TASK-1/3.

B-3. Modelo animal de apnea obstructiva del sueño en el cerdo

5 Utilizando presión negativa es posible inducir el colapso y por lo tanto la obstrucción de las vías respiratorias superiores en cerdos anestesiados que respiran de forma espontánea [Wirth et al., Sleep 36, 699-708 (2013)].

Para el modelo se usan cerdos Deutsche Landschweine. Los cerdos son anestesiados y traqueotomizados. Se inserta una cánula en cada una de las partes rostral y caudal de la tráquea. Utilizando un conector en T, se conecta la cánula rostral por un lado a un dispositivo que genera presiones negativas y por otro lado a la cánula caudal. Utilizando un conector en T, la cánula caudal se conecta a la cánula rostral y a un tubo que permite que la respiración espontánea circunvalle el tracto respiratorio superior. Al cerrar y abrir los tubos de forma apropiada es posible por lo tanto hacer que el cerdo cambie de una respiración nasal normal a respirar a través de la cánula caudal durante el tiempo en el que el tracto respiratorio superior esté aislado y conectado al dispositivo para generar presiones negativas. La actividad muscular del músculo geniogloso (*Musculus genioglossus*) se registra mediante un electromiograma (EMG).

10 15 En determinados momentos en el tiempo, se analiza la colapsabilidad del tracto respiratorio superior haciendo que el cerdo respire a través de la cánula caudal y aplicando presiones negativas de -50, -100 y -150 cm de cabezal de agua (cm H₂O) al tracto respiratorio superior. Esto tiene como resultado el colapso del tracto respiratorio superior, que se manifiesta como una interrupción del flujo de aire y una caída de la presión en el sistema del tubo. Esta prueba se lleva a cabo antes de la administración de la sustancia de prueba y en determinados intervalos luego de la administración de la sustancia de prueba. Una sustancia de prueba adecuadamente efectiva puede evitar este colapso del tracto respiratorio en la fase inspiratoria.

20 25 Luego del cambio de la respiración nasal a respirar a través de la cánula de caudal no es posible medir ninguna actividad del EMG del músculo geniogloso (*Musculus genioglossus*) en el cerdo anestesiado. Como prueba adicional, se determina la presión negativa en la cual comienza la actividad del EMG. Si la sustancia de prueba es efectiva, este valor de umbral se pasa a valores más positivos. La prueba se lleva a cabo asimismo antes de la administración de la sustancia de prueba y en determinados intervalos luego de la administración de la sustancia de prueba. La administración de la sustancia de prueba puede ser intranasal, intravenosa, subcutánea, intraperitoneal o intragástrica.

C. Formas de realización de composiciones farmacéuticas

Los compuestos de la invención pueden convertirse en formulaciones farmacéuticas de la siguiente forma:

30 **Comprimido:**

Composición:

100 mg del compuesto de la invención, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg of polivinilpirrolidona (PVP 25) (BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

El comprimido pesa 212 mg, tiene un diámetro de 8 mm y un radio de curvatura de 12 mm.

35 Preparación:

La mezcla del compuesto de la invención, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (p/p) del PVP en agua. Los gránulos se secan y luego se mezclan con el estearato de magnesio durante 5 minutos. La mezcla se comprime en un proceso convencional de formación de comprimidos (véase lo mencionado anteriormente sobre el formato del comprimido). El valor guía de la presión es una fuerza de presión de 15 kN.

40 **Suspensión para administración oral:**

Composición:

1000 mg del compuesto de la invención, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg of Rhodigel® (goma xantana de FMC, Pensilvania, EUA) y 99 g de agua.

10 ml suspensión oral corresponden con una única dosis de 100 mg del compuesto de la invención.

45 Preparación:

El Rhodigel se suspende en etanol, el compuesto de acuerdo con la invención se agrega a la suspensión. Mientras se agita, se agrega agua. Hasta que se completa la hinchazón de Rhodigel, se agita durante aproximadamente 6 h.

Solución para administración oral:

Composición:

500 mg del compuesto de la invención, 2.5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. 20 g de solución oral corresponden con una única dosis de 100 mg del compuesto de la invención.

Preparación:

5 El compuesto de la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. La agitación se continúa hasta la disolución completa del compuesto según la invención.

Solución i.v.:

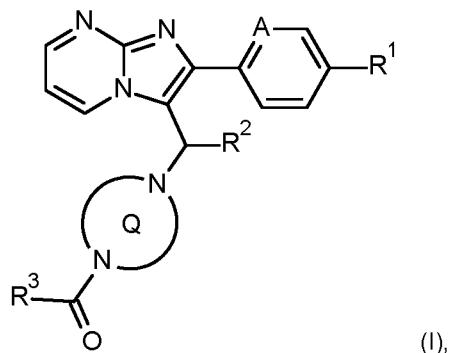
10 El compuesto de la invención se disuelve en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un solvente fisiológicamente aceptable (por ejemplo, solución salina isotónica, solución de glucosa 5 % y/o solución de PEG 400 30 %). La solución se somete a filtración estéril y se dispensa en recipientes de inyección estériles y libres de pirógenos.

Solución para administración nasal:

15 El compuesto de la invención se disuelve en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un solvente fisiológicamente aceptable (por ejemplo, agua purificada, amortiguador de fosfato, amortiguador de citrato). La solución puede contener aditivos adicionales para la isotonización, para la preservación, para ajustar el pH, para mejorar la solubilidad y/o para la estabilización.

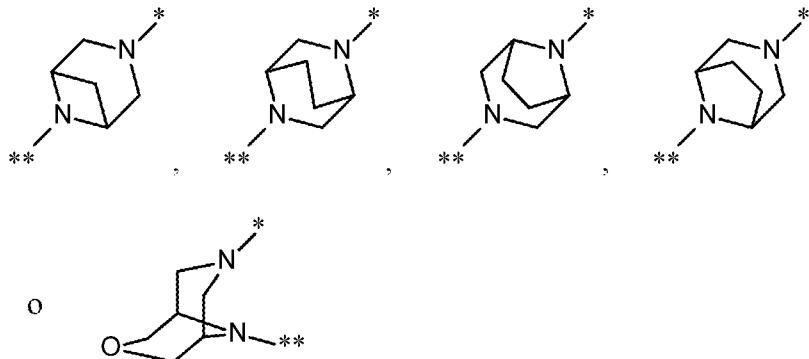
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (I)



en la que

5 el anillo Q es un diaza-heterobiciclo de la fórmula

en el cual * señala el enlace al grupo CHR^2 adyacente y ** señala el enlace al grupo carbonilo,

A es CH o N,

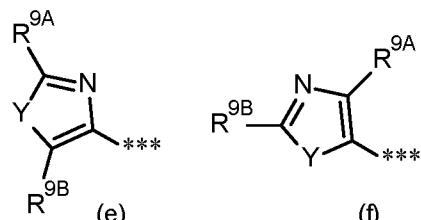
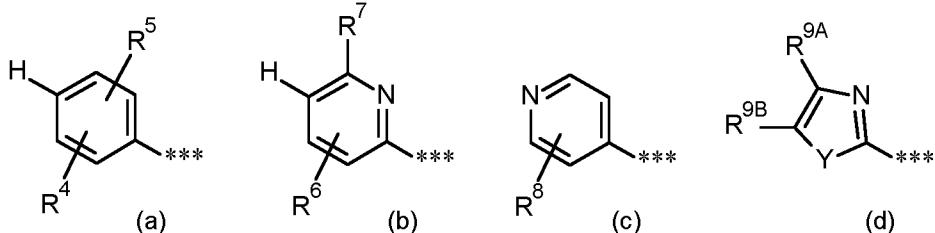
R¹ es halógeno, ciano, ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-alquilo, ciclopropilo o ciclobutilo, donde ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-alquilo puede estar sustituido

10 hasta tres veces con flúor y ciclopropilo y ciclobutilo pueden estar sustituido hasta dos veces con flúor,

R² es hidrógeno o metilo,

y R³ es ($\text{C}_4\text{-C}_6$)-cicloalquilo, en el que un grupo CH_2 de anillo puede reemplazarse por -O-

o R³ es un grupo fenilo de la fórmula (a), un grupo piridilo de la fórmula (b) o (c) o un grupo azol de la fórmula (d), (e) o (f)



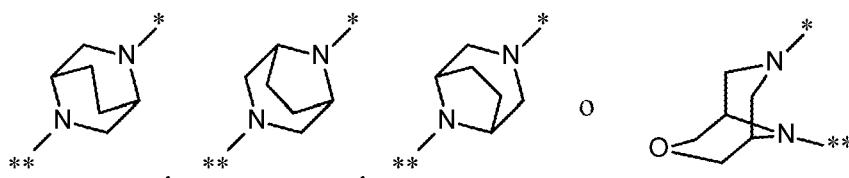
15 donde *** señala el enlace con el grupo carbonilo adyacente y

R⁴ significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o metilo,

5 R⁵ significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, (C₁-C₃)-alquilo o (C₁-C₃)-alcoxi, donde (C₁-C₃)-alquilo y (C₁-C₃)-alcoxi pueden estar sustituidos hasta tres veces con flúor,
 R⁶ significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o metilo,
 R⁷ significa hidrógeno, (C₁-C₃)-alcoxi, ciclobutiloxi, oxetan-3-iloxi, tetrahidrofurano-3-iloxi, tetrahidro-2H-piran-4-iloxi, mono-(C₁-C₃)-alquilamino, di-(C₁-C₃)-alquilamino o (C₁-C₃)-alquilsulfanilo, donde (C₁-C₃)-alcoxi puede estar sustituido hasta tres veces con flúor,
 R⁸ significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, (C₁-C₃)-alquilo o (C₁-C₃)-alcoxi,
 R^{9A} y R^{9B} son iguales o diferentes y significan independientemente uno de otro hidrógeno, flúor, cloro, bromo, (C₁-C₃)-alquilo, ciclopropilo o (C₁-C₃)-alcoxi, donde (C₁-C₃)-alquilo y (C₁-C₃)-alcoxi pueden estar sustituidos hasta tres veces con flúor,
 e Y significa O o S,
 o
 R³ es un grupo -OR¹⁰ o -NR¹¹R¹², donde
 R¹⁰ significa (C₁-C₆)-alquilo, (C₄-C₆)-cicloalquilo o [(C₃-C₆)-cicloalquil]metilo,
 R¹¹ significa hidrógeno o (C₁-C₃)-alquilo
 y
 R¹² significa (C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₆)-cicloalquilo, fenilo o bencilo, donde (C₁-C₆)-alquilo puede estar sustituido hasta tres veces con flúor y en el que fenilo y el grupo fenilo en bencilo pueden estar sustituidos hasta tres veces igual o diferente, con un radical seleccionado del grupo que comprende flúor, cloro, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi y (trifluorometilo)sulfanilo,
 o
 R¹¹ y R¹² están unidos entre sí y junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de pirrolidina, de piperidina, de morfolina o de tiomorfolina,

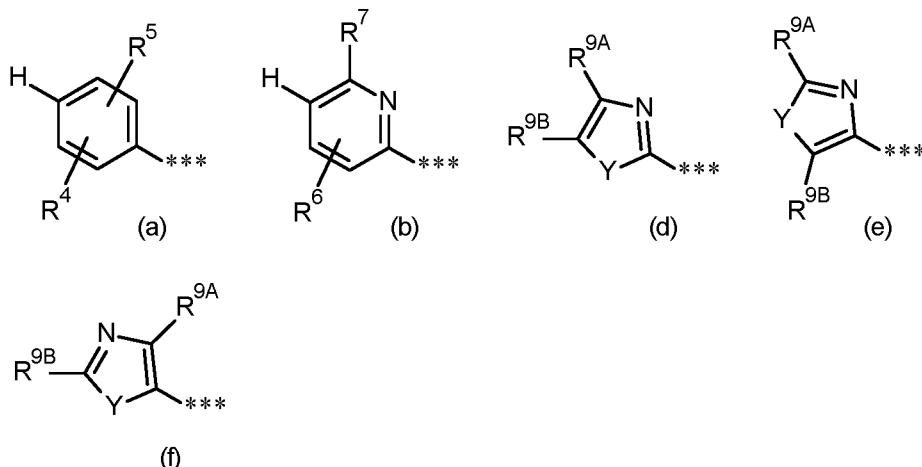
y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

25 2. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que
 el anillo Q es un diaza-heterobiciclo de la fórmula



donde * señala el enlace al grupo CHR² adyacente y ** señala el enlace al grupo carbonilo,

30 A es CH,
 R¹ es flúor, cloro, bromo, metilo, isopropilo, *terc*-butilo, ciclopropilo o ciclobutilo,
 R² es hidrógeno,
 y
 R³ es ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo
 o R³ es un grupo fenilo de la fórmula (a), un grupo piridilo de la fórmula (b) o un grupo azol de la fórmula (d), (e) o
 (f)



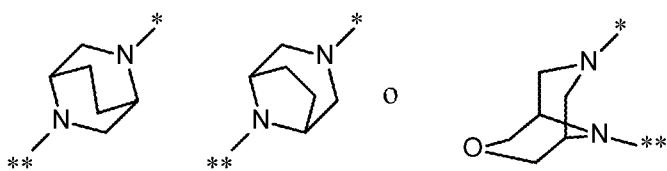
donde *** señala el enlace con el grupo carbonilo adyacente y
 R⁴ significa hidrógeno, flúor o cloro,

- R⁵ significa flúor, cloro, ciano, (C₁-C₃)-alquilo, (C₁-C₃)-alcoxi o trifluorometoxi,
 R⁶ significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o metilo,
 R⁷ significa (C₁-C₃)-alcoxi, ciclobutiloxi o (C₁-C₃)-alquilsulfanilo, donde (C₁-C₃)-alcoxi puede estar sustituido hasta tres veces con flúor,
 5 R^{9A} y R^{9B} son iguales o diferentes y significan independientemente uno de otro hidrógeno, cloro, bromo, (C₁-C₃)-alquilo o ciclopropilo, donde (C₁-C₃)-alquilo puede estar sustituido hasta tres veces con flúor, e

Y significa O o S,

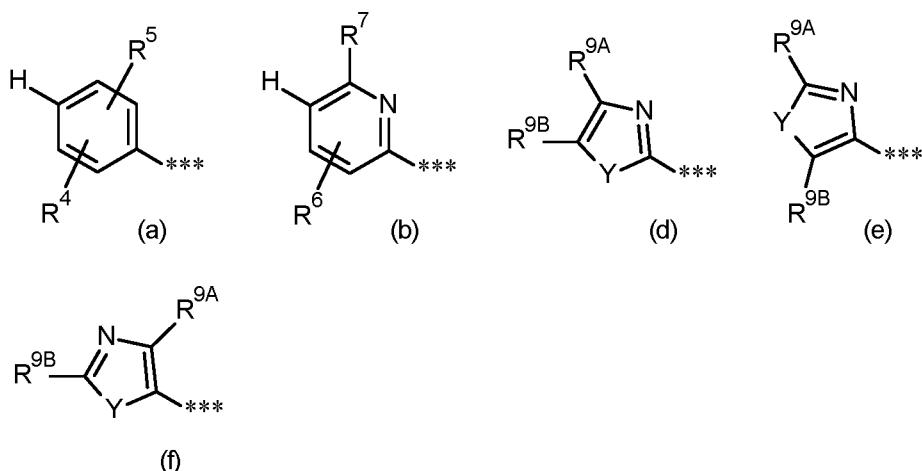
y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

- 10 3. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que
 el anillo Q es un diaza-heterobiciclo de la fórmula



donde * señala el enlace al grupo CHR² adyacente y ** señala el enlace al grupo carbonilo,

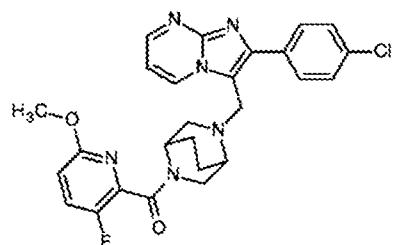
- 15 A es CH,
 R¹ es cloro, bromo, isopropilo o ciclopropilo,
 R² es hidrógeno, y
 R³ es ciclopentilo o ciclohexilo o
 R³ es un grupo fenilo de la fórmula (a), un grupo piridilo de la fórmula (b) o un grupo azol de la fórmula (d), (e) o (f)



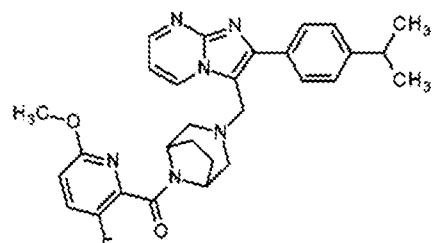
- 20 donde *** señala el enlace con el grupo carbonilo adyacente y
 R⁴ significa hidrógeno, flúor o cloro,
 R⁵ significa flúor, cloro, metilo, isopropilo, metoxi o etoxi,
 R⁶ significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o metilo,
 25 R⁷ significa metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, isopropoxi, ciclobutiloxi o metilsulfanilo,
 R^{9A} y R^{9B} son iguales o diferentes y significan independientemente uno de otro hidrógeno, metilo, trifluorometilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo
 e
 Y significa O o S,

- 30 y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

4. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, con el nombre sistemático (5{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]metil}-2,5-diazabiciclo[2.2.2]-oct-2-il)(3-fluoro-6-metoxipiridin-2-il)metanona (enantiómero 2) y la fórmula estructural

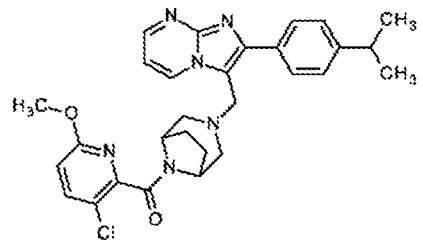


5. Compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la reivindicación 1, con el nombre sistemático (3-fluoro-6-metoxipirimidin-2-il)(3-{[2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]metil}-3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)metanona y la fórmula estructural

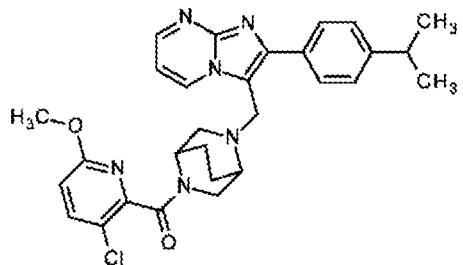


5

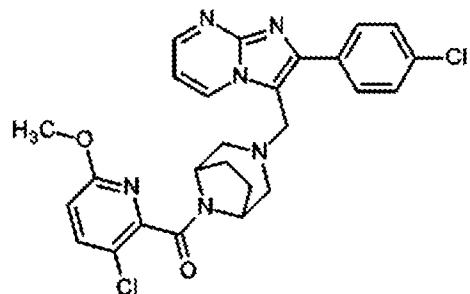
6. Compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la reivindicación 1, con el nombre sistemático ((3-cloro-6-metoxipirimidin-2-il)(3-{[2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)metanona y la fórmula estructural



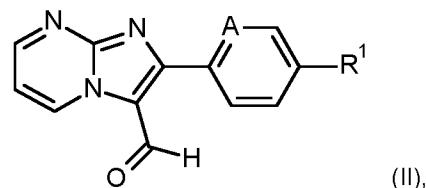
10 7. Compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la reivindicación 1, con el nombre sistemático (3-cloro-6-metoxipirimidin-2-il)(5-{[2-(4-isopropilfenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-yl]methyl}-2,5-diazabiciclo[2.2.2]oct-2-yl)metanona (enantiómero 2) y la fórmula estructural



15 8. Compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la reivindicación 1, con el nombre sistemático (3-cloro-6-metoxipirimidin-2-il)(3-{[2-(4-clorofenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-yl]methyl}-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)metanona y la fórmula estructural

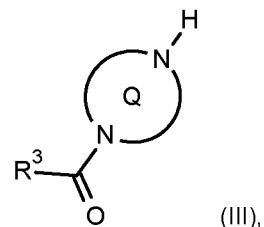


9. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), como se define en las reivindicaciones 1 a 3, en la que el radical R² es hidrógeno, **caracterizado por que** un compuesto de la fórmula (II)



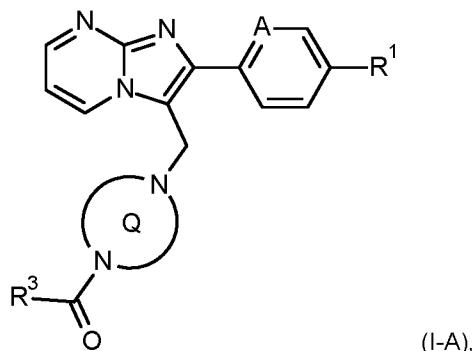
- 5 en la que A y R¹ tienen los significados dados en las reivindicaciones 1 a 3,
se hace reaccionar en presencia de un agente adecuado de reducción ya sea

[A] con un compuesto de la fórmula (III)



en la que R³ y el anillo Q tienen los significados dados en las reivindicaciones 1 a 3,

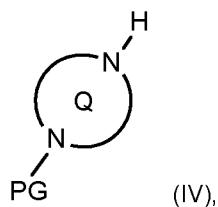
- 10 a un compuesto de la fórmula (I-A)



en la que A, R¹, R³ y el anillo Q tienen el significado dado anteriormente,

o

[B] con un diaza-heterobiciclo protegido de fórmula (IV)

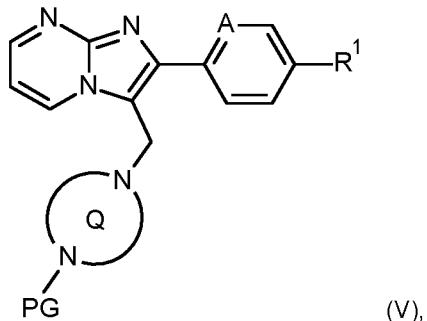


en la que el anillo Q tiene el significado dado en las reivindicaciones 1 a 3

y

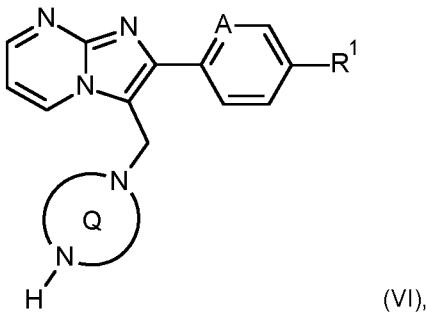
5 PG es un grupo protector amino adecuado tal como, por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o (9*H*-fluoreno-9-ilmetoxi)carbonilo,

para hacer reaccionar inicialmente a un compuesto de la fórmula (V)



en la que A, PG, R¹ y el anillo Q tienen el significado dado anteriormente,

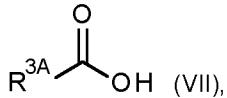
10 para posteriormente escindir el grupo protector PG y hacer reaccionar luego el compuesto resultante de la fórmula (VI)



en la que A, R¹ y el anillo Q tienen el significado dado anteriormente,

dependiendo del significado específico del radical R³

[B-1] con un ácido carboxílico de la fórmula (VII)

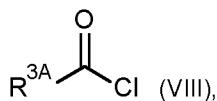


15

en la que

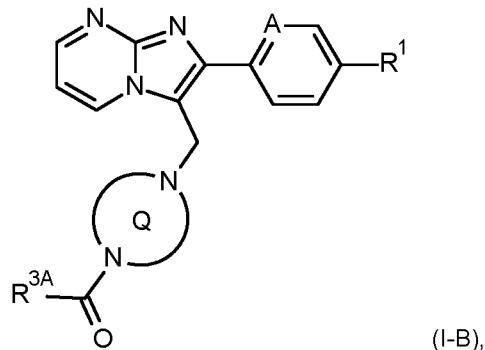
R^{3A} es (C₄-C₆)-cicloalquilo, donde un grupo de anillo CH₂ puede estar reemplazado por -O-, o es un grupo fenilo de la fórmula (a), un grupo piridilo de la fórmula (b) o (c) o un grupo azol de la fórmula (d), (e) o (f), como se describe en las reivindicaciones 1 a 3,

20 con activación de la función del ácido carboxílico en (VII) o se hace reaccionar con el cloruro de ácido correspondiente de la fórmula (VIII)



en la que R^{3A} tiene el significado dado anteriormente,

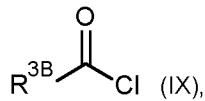
a un compuesto de la fórmula (I-B)



5 en la que A, R^1 , R^{3A} y el anillo Q tienen el significado dado anteriormente,

o

[B-2] con un cloroformiato o cloruro de carbamoilo de la fórmula (IX)



en la que

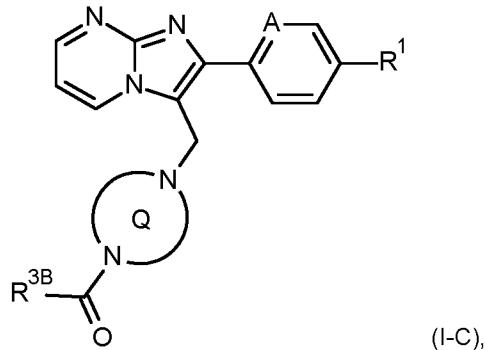
10 R^{3B} es el grupo $-\text{OR}^{10}$ o $-\text{NR}^{11A}\text{R}^{12}$, donde

R^{10} y R^{12} tienen los significados dados en las reivindicaciones 1 a 3

y

R^{11A} tiene el significado de R^{11} dado en las reivindicaciones 1 a 3, pero no es igual hidrógeno,

a un compuesto de la fórmula (I-C)

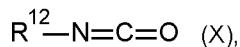


15

en la que A, R^1 , R^{3B} y el anillo Q tienen el significado dado anteriormente,

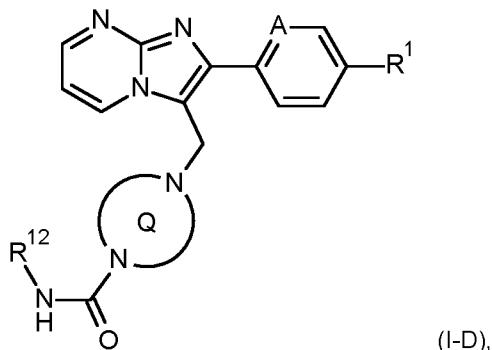
o

[B-3] se hace reaccionar con un isocianato de la fórmula (X)



en la que R^{12} tiene el significado dado en las reivindicaciones 1 a 3,

a un compuesto de la fórmula (I-D)



5 en la que A, R^1 , R^{12} y el anillo Q tienen el significado dado anteriormente,

y los compuestos resultantes de las fórmulas (I-A), (I-B), (I-C) o (I-D) se separan eventualmente en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o se convierten opcionalmente con los correspondientes (i) solventes y/o (ii) ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

- 10 10. Compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 8 para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.
11. Compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 8, para uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de trastornos respiratorios, trastornos respiratorios relacionados con el sueño, apnea obstrutiva del sueño, apnea central del sueño, ronquido, arritmias cardíacas, arritmias, trastornos neurodegenerativos, neuroinflamatorios y neuroinmunológicos.
- 15 12. Uso de un compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 8 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de trastornos respiratorios, trastornos respiratorios relacionados con el sueño, apnea obstrutiva del sueño, apnea central del sueño, ronquido, arritmias cardíacas, arritmias, trastornos neurodegenerativos, neuroinflamatorios y neuroinmunológicos.
- 20 13. Medicamento que comprende un compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 8, en combinación con uno o más excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables.
- 25 14. Medicamento que comprende un compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 8 en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales que se seleccionan del grupo que consiste en estimulantes respiratorios, compuestos psicoestimulantes, inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos noradrenérgicos, serotoninérgicos y tricíclicos, estimuladores sGC, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, agentes antiinflamatorios, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores y agentes citotóxicos.
15. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 13 o 14 para el tratamiento y/o la prevención de trastornos respiratorios, trastornos respiratorios relacionados con el sueño, apnea obstrutiva del sueño, apnea central del sueño, ronquido, arritmias cardíacas, arritmias, trastornos neurodegenerativos, neuroinflamatorios y neuroinmunológicos.