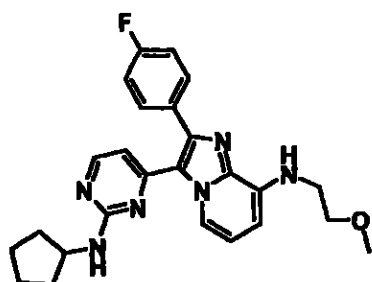


EJEMPLO 6

3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-N-(2-metoxietil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina

5



10

En una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 3, a partir de 4-[8-cloro-2-(4-fluorofenil)imidazol[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-pirimidinamina (150 mg, 0.37 mmoles) y 5 ml de metoxietilamina se obtuvo 3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-fluorofenil)-N-(2-metoxietil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina (70 mg, 42%) como un sólido. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.83 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.65 (q, 2H), 7.10 (t, 2H), 6.77 (t, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.48 (t, 1H), 5.22 (d, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.69 (q, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.4-1.9 (m, 6H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -113.9; MS m/z 447 (M+1).

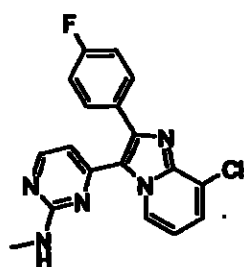
15

20

25

EJEMPLO 7**4-[8-cloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-metil-2-pirimidinamina**

5



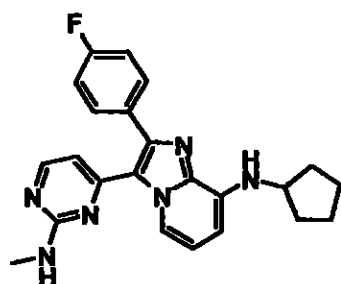
En una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 2, a
 10 partir de 1-[8-cloro-2-(4-fluorofenil)imidazol[1,2- α]piridin-3-il]-2-
 propin-1-ona (300 mg, 1.0 mmoles), clorhidrato de 1-metilguanidina
 (164 mg, 1.5 mmoles) y carbonato de potasio (210 mg, 1.5 mmoles)
 se obtuvo 4-[8-cloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-
 metil-2-pirimidinamina (270 mg, 76%) como un sólido. ^1H NMR
 15 (CDCl_3) δ 9.47 (s, 1H) 8.13 (d, s1H), 7.65 (q, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.10
 (t, 2H), 6.84 (t, 1H), 6.41 (d, 1H), 5.33 (s, 1H), 3.08 (d, 3H); ^{19}F NMR
 (CDCl_3) δ -113.0; MS m/z 354 (M+1).

EJEMPLO 8

20

N-ciclopentil-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(metilamino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2- α]piridin-8-amina

25



190 294

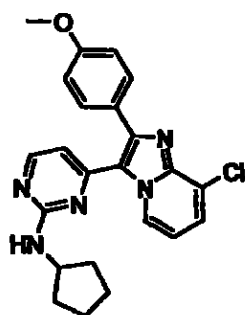
En una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 3, a partir de 4-[8-cloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-metil-2-pirimidinamina (126 mg, 0.36 mmoles) y 5 ml de ciclopentilamina se obtuvo N-ciclopentil-2-(4-fluorofenil)-3-[2-(metilamino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2- α]piridin-8-amina (70 mg, 48%) como un sólido. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.80 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.63 (q, 2H), 7.10 (t, 2H), 6.77 (t, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.24 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.09 (d, 3H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.41.9 (m, 6H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -113.9; MS m/z 403 (M+1).

10

EJEMPLO 9

4-[8-cloro-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-pirimidinamina

15



20

a) 8-cloro-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2- α]piridina

En una forma similar a la descrita en el Ejemplo 2, a partir de 2-amino-3-cloropiridina (6.0 g, 47 mmoles), 2-bromo-4'-metoxiacetofenona (11.8 g, 52 mmoles) y bicarbonato de sodio (4.34 g, 52 mmoles) en 80 ml de etanol se obtuvo, después de la

25

191 495
1'

recristalización a partir de acetato de etilo, 8-cloro-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2- α]piridina (8.9 g, 73%) como un sólido. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.04 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.96 (d, 2H), 6.69 (t, 1H), 3.85 (s, 3H); MS m/z 259 (M+1).

5

b) 8-cloro-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-carbaldehído

En una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 2, a partir de 8-cloro-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2- α]piridina (5 g, 19.4 mmoles) y oxiclورو de fósforo (2.72 ml, 29.1 mmoles) en N,N-dimetilformamida se obtuvo, después de la recristalización a partir de acetonitrilo, 8-cloro-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-carbaldehído (4.8 g, 86%) como un sólido blanco. ^1H NMR (CDCl_3) δ 10.06 (s, 1H) 9.59 (d, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.03 (m, 3H), 3.89 (s, 3H); MS m/z 287 (M+1).

15

c) 1-[8-cloro-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-propin-1-ona

En una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 2, a partir de 8-cloro-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-carbaldehído (4 g, 14 mmoles) se obtuvo 1-[8-cloro-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-propin-1-ona (2.2 g, 51% para 2 pasos) como un sólido blanco. ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.67 (d, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.08 (t, 1H), 6.97 (d, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.90 (s, 1H); MS m/z 311 (M+1).

25

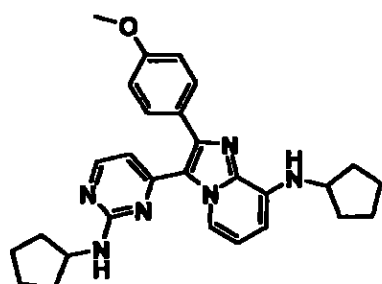
d) **4-[8-cloro-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-pirimidinamina**

En una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 2, a partir de 1-[8-cloro-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-propin-1-ona (1.6 g, 5.2 mmoles), clorhidrato de ciclopentilguanidina (1.26 g, 7.7 mmoles) y carbonato de potasio (1.26 g, 7.7 mmoles) se obtuvo **4-[8-cloro-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-pirimidinamina** (1.1 g, 50%) como un sólido blanco. ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.52 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.83 (t, 1H), 6.47 (d, 1H), 5.24 (d, 1), 4.35 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.4-1.9 (m, 6H) ; MS m/z 420 (M+1).

EJEMPLO 10

N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina

20



En una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 3, a partir de **4-[8-cloro-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-pirimidinamina** (670 mg, 1.6 mmoles) y 10 ml de

192 197

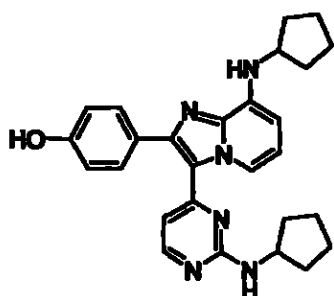
120

ciclopentilamina se obtuvo N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina (397 mg, 53%) como un sólido. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.86 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 6.76 (t, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 5.17 (d, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.0-2.1 (m, 4H), 1.4-1.9 (m, 12H); MS m/z 469 (M+1).

EJEMPLO 11

4-(8-(ciclopentilamino)-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2- α]piridin-2-il)fenol

10



15

A una solución de N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-metoxifenil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina (0.4 g, 0.9 mmoles) en 10 ml de diclorometano a -78°C se agregó tribromuro de boro (2.6 ml, 1.0 M en diclorometano, 2.6 mmoles) gota a gota. La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 15 horas a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió a 0°C y se extinguió a través de la adición de agua y bicarbonato de sodio acuoso. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio, se filtró y se

20

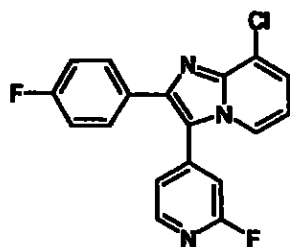
25

concentró para dar un residuo sólido, el cual se purificó a través de cromatografía de gel de sílice (95:5 cloroformo-metanol) para dar 4-(8-(ciclopentilamino)-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2- α]piridin-2-il}fenol como un sólido. (280 mg, 70%). ^1H N MR (DMSO- d_6): δ 9.63 (s, 1H), 8.86 (amplia s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 6.80 (m, 3H), 6.30 (m, 2H), 5.60 (d, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 1.9-2.1 (m, 4H), 1.4-1.9 (m, 12H); MS m/z 455 (M+1).

10

EJEMPLO 12**8-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(2-fluoro-4-piridinil)imidazo(1,2- α]piridina**

15

**a) 8-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-yodoimidazo[1,2- α]piridin**

20

Se disolvió 8-cloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridina (2 g, 8.1 mmoles) en 30 ml de diclorometano. A esta solución se le agregó N-yodosuccinimida (2.7 g, 12.1 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó diclorometano adicional a la mezcla de reacción y esta solución se extrajo con 1 M de hidróxido de sodio (2 x 80 ml) y agua, se secó

25

195 199

(sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a un sólido. La
recristalización a partir de acetonitrilo proporcionó 8-cloro-2-(4-
fluorofenil)-3-yodoimidazo[1.2- α]piridin (2.4 g, 80%) como un sólido
blanco. ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.22 (d, 1H), 8.11 (q, 2H), 7.41 (d, 1H),
5 7.20 (t, 2H), 6.94 (t, 1H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -113.2; MS m/z 373
($M+1$).

b) ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico

A una solución agitada de litio N-butilico (3.2 ml, 2.5 M, 8.0
10 mmoles) en 20 ml de éter dietílico seco a -78°C se agregó una
solución de 2-fluoro-4-yodopiridina (1.5 g, 6.7 mmoles) en 10 ml de
éter seco y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 10
minutos. Se agregó borato de tributilo (2.4 ml, 2.01 g, 8.7 mmoles) y
la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente
15 durante 2 horas. Se agregaron 5 ml de agua seguido por 2 N de una
solución de hidróxido de sodio acuoso (10 ml) para disolver los
sólidos. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se acidificó a un
pH de 3 utilizando 6 N de ácido clorhídrico y el sólido blanco
resultante se recogió a través de filtración y se secó bajo vacío para
20 dar el compuesto del título, 0.74 g (79%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.65
(br s, 2H), 8.21 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.37 (d, 1H).

c) 8-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(2-fluoro-4-piridinil)imidazo[1,2- α]-
piridina

25 Se disolvió 8-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-yodoimidazo[1.2- α]-

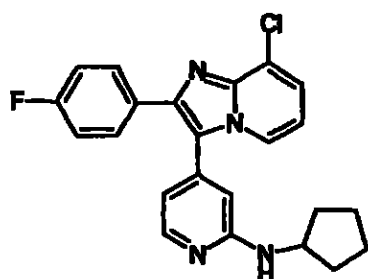
piridina (0.15 g, 0.4 mmoles) en 5 ml de N,N-dimetilformamida. A esta solución se agregó ácido 2-fluoro-4-piridinilborónico (120 mg, 0.8 mmoles), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (60 mg, 0.08 mmoles) y carbonato de sodio acuoso (170 mg, 1.6 mmoles). La solución resultante se calentó a 100°C durante la noche. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a un sólido. La purificación a través de cromatografía de gel de sílice (1:1 acetato de etilo:hexano) proporcionó 8-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(2-fluoro-4-piridinil)imidazo[1,2- α]piridin (110 mg, 81%) como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.41 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.62 (q, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.07 (m, 3H), 6.87 (t, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -65.46 y -112.94; MS m/z 342 (M+1).

15

EJEMPLO 13

4-[8-cloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-Il]-N-ciclopentil-2-piridinamina

20



Se disolvió 8-cloro-2-(4-fluorofenil)-3-(2-fluoro-4-piridinil)imidazo[1,2- α]piridina (0.10 g, 0.29 mmoles) en 5 ml de

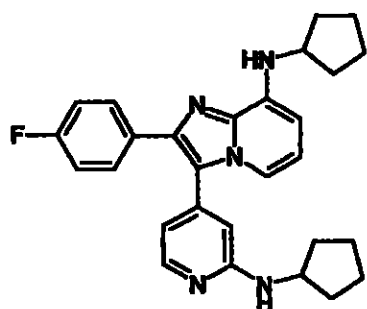
25

197 207

ciclopentilamina. Esta solución se calentó en un tubo de vidrio a 150°C durante 72 horas. Se agregaron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a un sólido. Este sólido se purificó mediante cromatografía de gel de sílice 1:1 acetato de etilo:hexano) para dar 4-[8-cloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-piridinamina (90 mg, 76%) como una espuma blanca. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.26 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.73 (q, 2H); 7.34 (d, 1H), 7.05 (t, 2H), 6.77 (t, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.4 (s, 1H), 4.85 (d, 1H), 3.92 (m, 1H), 2.0-1.4 (m, 8H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -114.07; MS m/z 407 (M+1).

EJEMPLO 14

N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-piridinil]-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina

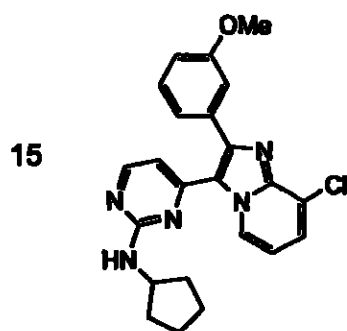


En una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 3, a partir de 4-[8-cloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-piridinamina (80 mg, 0.2 mmoles) y ciclopentilamina se

obtuvo, después de cromatografía de gel de sílice (1:1 acetato de etilo:hexano), N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-piridinil]-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina (25 mg, 27%) como un sólido. ^1H NMR (CDCl_3): δ 3.8.21 (d, 1H), 7.67 (q, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.05 (t, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.19 (d, 1H), 5.34 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.00-3.8 (m, 2H), 1.3-2.2 (m, 16H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -115.10; MS m/z 457 (M+1).

EJEMPLO 15

10 4-[8-cloro-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-
ciclopentil-2-pirimidinamina



a) 8-cloro-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2- α]piridina

20 En una forma similar a la descrita en el Ejemplo 2, a partir de 3-cloro-2-piridinamina (4.8 g, 37.4 mmoles) y 2-bromo-1-(3-metoxifenil)etanona (8.56 g, 37.4 mmoles) se obtuvo 8-cloro-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2- α]piridina (6.7 g, 70%) como un polvo de color canela. ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.03 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.71 (t, 1H), 3.89

25