

10 304

3.85 (s, 3H), 3.27 (amplia, 1H), 2.64 (d, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 159.64, 144.46, 134.12, 129.56, 124.99, 124.51, 123.03, 121.37, 119.43, 114.54, 114.13, 111.81, 111.27, 79.96, 75.03, 55.88, 55.38; MS m/z 313 (M+1); Anal. Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$: C, 65.29; H, 4.19; N, 8.96. Se encontró: C, 65.23; H, 4.34; N, 8.81.

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

En una forma similar a la descrita en el Ejemplo 2, a partir de 1-[8-cloro-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-propin-1-ol (870 mg, 2.78 mmoles) se formó 1-[8-cloro-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-propin-1-ona (680 mg, 78%) como una espuma dorada. ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.66 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.02 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.86 (s, 1H); MS m/z 311 (M+1).

e) 4-[8-cloro-2-(3-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-(3-metoxifenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-propin-1-ona (530 mg, 1.70 mmoles), clorhidrato de N-ciclopentilguanidina (557 mg, 3.41 mmoles) y carbonato de potasio en etanol, se formó 4-[8-cloro-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-pirimidinamina (390 mg, 55%) como un sólido blanco. ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.53 (amplia, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.40 (d,

201-205

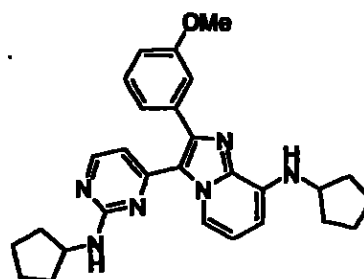
1H), 7.31 (t, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 6.85 (t, 1H), 6.44 (d, 1H), 5.18 (d, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.14-2.07 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.72-1.64 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 1161.79, 159.68, 157.90, 157.70, 148.82, 143.61, 135.54, 129.61, 126.08, 125.30, 123.18, 122.21, 114.93, 114.61, 112.43, 111.27, 110.04, 55.39, 53.06, 33.54, 23.81; MS m/z 420 (M+1); Anal. Calc. para C₂₃H₂₂ClN₅O: C, 65.79; H, 5.28; N, 16.68. Se encontró: C, 65.78; H, 5.09; N, 16.70.

10

EJEMPLO 16

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

15



20 En una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 3 a partir
de 4-[8-cloro-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-α]piridin-3-il]-N-
ciclopentil-2-pirimidinamina (162 mg, 0.39 mmoles) y
ciclopentilamina se formó N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-
pirimidinil]-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2-α]piridin-8-amina (55 mg,
25 31%) como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.90 (m, 1H), 8.08

ev 306

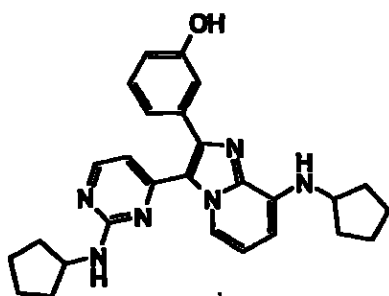
(d, 1H), 7.37-7.22 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 6.79 (t, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 5.40 (d, 1H), 5.31 (d, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.14-2.07 (m, 4H), 1.82-1.56 (m, 12H); MS m/z 469 (M+1).

5

EJEMPLO 17

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

10



15

A una solución fría (-78°C) de N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(3-metoxifenil)imidazo[1,2- α]-piridin-8-amina (42 mg, 0.09 mmoles) en 5 ml de diclorometano se agregó tribromuro de boro (0.5 ml, 1 M en diclorometano, 0.5 mmoles) gota a gota. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente durante 4 horas y se agitó durante 16 horas más. La reacción se extinguió a través de la adición de metanol seguido por dicarbonato de sodio acuoso saturado. Se agregó éter y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera. La capa acuosa se extrajo con éter y los productos orgánicos combinados se secaron

20

25

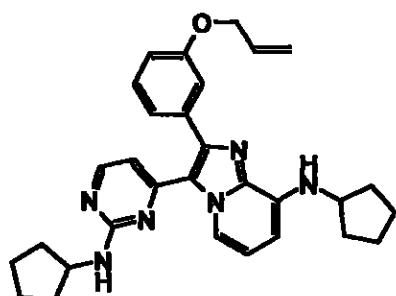
sobre sulfato de magnesio. La filtración y concentración seguida por cromatografía de vaporización instantánea (1:1 hexanos:acetato de etilo) proporcionó 3-{8-(ciclopentilamino)-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2- α]piridin-2-il}fenol (30 mg, 73%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.90 (amplia, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.81-6.75 (m, 2H), 6.38 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.53 (d, 1H), 5.28 (d, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 2.10-1.93 (m, 4H), 1.78-1.48 (m, 12H); MS m/z 455 ($M+1$).

10

EJEMPLO 18

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

15



20

A una solución de 3-{8-(ciclopentilamino)-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2- α]piridin-2-il}fenol (12 mg, 0.03 mmoles) en N,N-dimetilformamida se agregó carbonato de cesio (11 mg, 0.04 mmoles) seguido por bromuro de alilo (0.1 ml, 1.15 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se agregó éter y después agua. La capa orgánica

25

se lavó con salmuera. La capa acuosa se extrajo con éter y los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio. La filtración y concentración seguida por cromatografía de vaporización instantánea (2:1 hexanos:acetato de etilo) proporcionó

5 2-[3-(aliloxi)fenil]-N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-imidazo[1,2- α]piridin-8-amina (10 mg, 77%) como un aceite. ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.87 (amplia, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 6.78 (t, 1H); 6.38 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.03 (m, 1H), 5.43-5.24 (m, 4H), 4.54 (d, 2H), 4.34 (m, 1H), 3.91 (m, 1H),

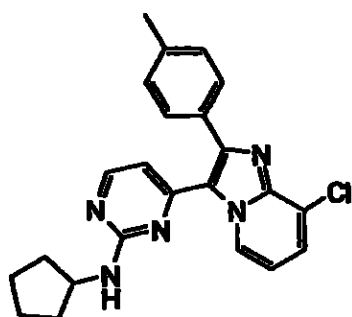
10 2.12-2.04 (m, 4H), 1.82-1.55 (m, 12H); MS m/z 495 (M+1). Este material se trató con ácido clorhídrico acuoso en éter para proporcionar la sal de clorhidrato correspondiente como un sólido amarillo.

15

EJEMPLO 19

4-[8-cloro-2-(4-metilfenil)imidazol[1,2- α]piridin-3- H]-N-ciclopentil-2-pirimidina

20



25

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

25 309

En una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 2 a partir de 2-bromo-1-(4-metilfenil)etanona (3.5 g, 16.4 mmoles) y 3-cloro-2-piridinamina (2.1 g, 16.4 mmoles) se formó 8-cloro-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2- α]piridina (4 g, 99%) como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.06 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 6.72 (t, 1H), 2.40 (s, 3H); MS m/z 243 (M+1).

b) 8-cloro-2-(4-metilfenil)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-metilfenil)imidazo[1,2- α]piridina (4 g, 16.4 mmoles) y oxiclورو de fósforo (2.29 ml, 24.6 mmoles) en 50 ml de N,N-dimetilformamida se formó 8-cloro-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-carbaldehído (1.7 g, 38%) como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃): δ 10.09 (s, 1H), 9.61 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.06 (t, 1H), 2.46 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 180.07, 158.51, 145.16, 140.34, 129.93, 129.62, 129.15, 129.01, 127.26, 123.40, 121.69, 114.81, 21.42; MS m/z 271 (M+1).

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

En una forma similar a la descrita en el Ejemplo 2, a partir de 8-cloro-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-carbaldehído (1.04 g, 3.85 mmoles) y bromuro de etinil magnesio (19.25 ml, 0.5 M en tetrahidrofurano, 9.62 mmoles) se formó 1-[8-cloro-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-propin-1-ol (1.1 g, 99%) como

206 310

un sólido blanco. ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.57 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.75 (t, 1H), 6.10 (d, 1H), 3.71 (amplia, 1H), 2.62 (d, 1H), 2.33 (s, 3H); MS m/z 297 (M+1).

5 d) 1-[8-cloro-2-(4-metilfenil)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 1-[8-cloro-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-propin-1-ol (1.10 g, 3.71 mmoles) se formó 1-[8-cloro-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-
10 α]piridin-3-il]-2-propin-1-ona (943 mg, 87%) como un sólido blanco. ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.68(d, 1H), 7.67-7.61 (m, 3H), 7.27-7.07 (m, 3H), 2.86 (s, 1H), 2.44 (s, 3H); MS m/z 295 (M+1).

e) 4-[8-cloro-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-pirimidina
15

En una forma similar a la descrita en el Ejemplo 2, a partir de 1-[8-cloro-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-propin-1-ona (743 mg, 2.52 mmoles), clorhidrato de N-ciclopentil guanidina (618 mg, 3.79 mmoles) y carbonato de potasio en etanol se formó 4-[8-
20 cloro-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-pirimidina (513 mg, 51%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.51 (amplia, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.21 (d, 2H), 6.83 (t, 1H), 6.45 (d, 1H), 5.19 (d, 1H), 4.33 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.14-2.07 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.64-
25 1.53 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 161.81, 157.91, 157.85, 149.12,

207 3-11

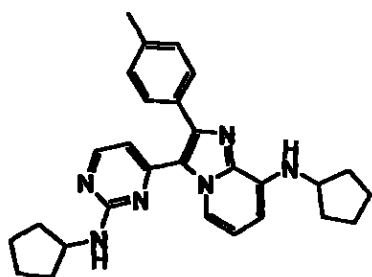
143.64, 138.64, 131.25, 129.52, 129.25, 125.97, 125.16, 123.08, 119.52, 112.26, 110.02, 53.06, 33.53, 23.80, 21.39; MS m/z 404 (M+1).

5

EJEMPLO 20

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

10

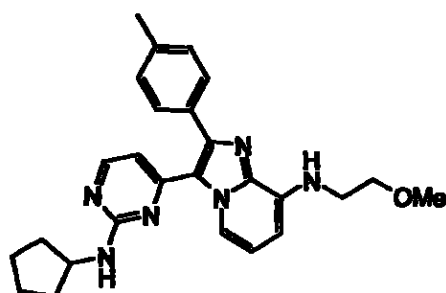


En una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 3, a
15 partir de 4-[8-cloro-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-pirimidinamina (130 mg, 0.32 mmoles) y ciclopentilamina se formó N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina (110 mg, 76%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.86 (amplia, 1H),
20 8.02 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 6.74 (t, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.28-5.26 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.12-2.04 (m, 4H), 1.80-1.53 (m, 12H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 161.79, 158.57, 157.17, 146.77, 139.94, 138.08, 136.70, 132.14, 129.29, 129.24, 119.10, 115.25, 114.18, 109.70, 99.69, 54.22, 52.98,
25 33.48, 33A7, 24.16, 23.77, 21.32; MS m/z 453 (M+1).

203 212

EJEMPLO 21

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



En una forma a aquella del Ejemplo 3, a partir de 4-[8-cloro-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-pirimidinamina (128 mg, 0.32 mmoles) y 2-metoxietilamina se formó 3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-N-(2-metoxifenil)-2-(4-metilfenil)-imidazo[1,2- α]piridin-8-amina (37 mg, 30%) como un sólido amarillo.

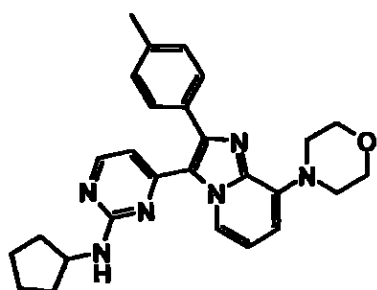
^1H NMR (CDCl_3): δ 8.88 (amplia, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 6.75 (t, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.21 (d, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.80-1.54 (m, 6 H); MS m/z 443 (M+1).

20

25

EJEMPLO 22

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



10 En una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 3, a partir de 4-[8-cloro-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-pirimidinamina (120 mg, 0.30 mmoles) y morfolina se formó N-ciclopentil-4-[2-(4-metilfenil)-8-(4-morfolinil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina (89 mg, 66%) como un sólido amarillo.

15 ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.11 (amplia, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 6.77 (t, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 5.26 (amplia, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.97 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.80-1.51 (m, 6 H); MS m/z 455 ($\text{M}+1$).

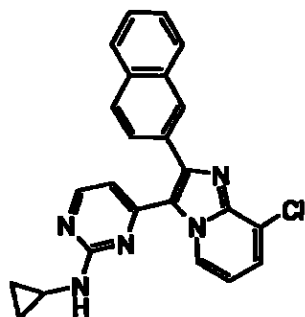
20

25

EJEMPLO 23

4-[8-cloro-2-(2-naftil)imidazo[1,2- α]piridin-3- β]-N-ciclopropil-2-pirimidinamina

5



10

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

En una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 2 a partir de 2-bromo-1-(2-naftil)etanona (2.7 g, 21.0 mmoles) y 3-cloro-2-piridinaamina (5.23 g, 21.0 mmoles) se formó 8-cloro-2-(2-naftil)imidazo[1,2- α]piridina (3.18 g, 54%) como un sólido color canela. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.65 (s, 1H), 8.55 (m, 2H), 8.09 (dd, 1H), 8.03-7.90 (m, 3H), 7.54-7.44 (m, 3H), 6.90 (t, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 145.34, 142.84, 133.92, 133.45, 131.47, 129.01, 128.89, 128.33, 127.19, 126.93, 126.83, 124.99, 124.84, 124.74, 121.82, 112.86, 112.39; MS m/z 279 (M+1); Anal. Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClN}_2$: C, 73.25; H, 3.98; N, 10.05. Se encontró: C, 72.98; H, 3.97; N, 9.92.

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

En una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 2, a

211 345

partir de 8-cloro-2-(2-naftil)imidazo[1,2- α]piridina (1.75 g, 6.3 mmoles) y oxiclورو de fósforo (0.88 ml, 9.4 mmoles) en 15 ml de N,N-dimetilformamida se formó 8-cloro-2-(2-naftil)imidazo[1,2- α]piridin-3-carbaldehído (1.92 g, 99%) como un sólido blanco. ^1H NMR (CDCl_3): δ 10.18 (s, 1H), 9.63 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.02-7.91 (m, 4H), 7.66 (d, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.08 (t, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 180.17, 158.30, 145.27, 133.90, 133.10, 130.13, 129.29, 129.24, 128.76, 128.66, 127.82, 127.30, 126.82, 126.80, 123.54, 122.03, 115.00; MS m/z 307 (M+1); Anal. Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 66.66; H, 3.39; N, 8.64. Se encontró: C, 66.32; H, 3.63; N, 8.76.

c) 1-[8-cloro-2-(2-naftil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-propin-1-ol

En una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 2 a partir de 8-cloro-2-(2-naftil)imidazo[1,2- α]piridin-3-carbaldehído (1.05 g, 3.42 mmoles) y bromuro de etinilmagnesio (17.1 ml, 0.5 M en tetrahidrofurano, 8.55 mmoles) se formó 1-[8-cloro-2-(2-naftil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-propin-1-ol (1.1 g, 99%) como un sólido blanco. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.71 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07-8.03 (m, 2H), 7.97 (m, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.61-7.56 (m, 3H), 7.08 (t, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.10 (dd, 1H), 3.67 (d, 1H); MS m/z 333 (M+1).

d) 1-[8-cloro-2-(2-naftil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-propin-1-ona

En una forma similar a la descrita en el Ejemplo 2 a partir de 1-[8-cloro-2-(2-naftil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-propin-1-ol (1.11 g,

3.34 mmoles) se formó 1-[8-cloro-2-(2-naftil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-propin-1-ona (800 mg, 72%) como un sólido. ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.72 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.94-7.82 (m, 4H), 7.69 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.13 (t, 1H), 2.68 (s, 1H); MS m/z 331 (M+1).

5

e) 4-[8-cloro-2-(2-naftil)imidazo[1,2 α]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-pirimidinamina

En una forma similar a la descrita en el Ejemplo 2 a partir de 1-[8-cloro-2-(2-naftil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-propin-1-ona (800 mg, 2.42 mmoles), sulfato de N-ciclopropilguanidina (711 mg, 2.42 mmoles) y carbonato de potasio en etanol se formó 4-[8-cloro-2-(2-naftil)imidazo[1,2 α]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-pirimidinamina (170 mg, 17%) como un sólido blanco. ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.87 (amplia, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.93-7.88 (m, 3H), 7.76 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.52 (d, 1H), 5.71 (amplia, 1H), 2.90 (m, 1H), 0.96-0.90 (m, 2H), 0.73-0.69 (m, 2H); MS m/z 412 (M+1).

20

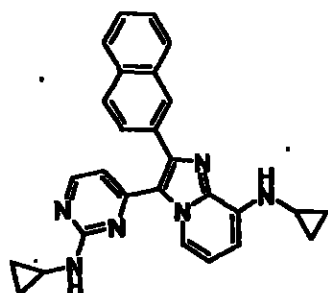
25

213 219

EJEMPLO 24

N-ciclopropil-3-[2-(ciclopropilamino)-4-pirimidinil]-2-(2-naftil)imidazo[1,2- α]piridin-8-amina

5



10

En una forma similar a la descrita en el Ejemplo 3 a partir de 4-[8-cloro-2-(2-naftil)imidazo[1,2 α]piridin-3-il]-N-ciclopropil-2-pirimidinamina (83 mg, 0.20 mmoles) y ciclopropilamina se formó N-ciclopropil-3-[2-(ciclopropilamino)-4-pirimidinil]-2-(2-naftil)imidazo-

15 [1,2- α]piridin-8-amina (25 mg, 30%) como un sólido blanco. ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.19 (amplia, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.88-7.84 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 6.82 (t, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 0.91-0.86 (m, 2H), 0.83-0.79 (m, 2H), 0.66 (m, 4H); ^{13}C NMR

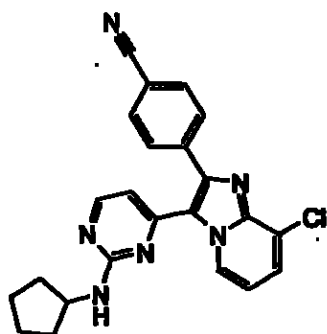
20 (CDCl_3): δ 163.03, 158.41, 157.31, 147.00, 139-99, 137.51, 133.48, 133.20, 132.60, 128.62, 128.37, 128.18, 127.70, 127.25, 126.37, 126.20, 119.40, 116.73, 114.31, 110.34, 101.19, 24.48, 24.08, 7.44, 7.03; MS m/z 433 (M+1).

25

EJEMPLO 25

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

5



10

a) 4-(8-cloroimidazo[1,2-α]piridin-2-il)benzonitrilo

En una forma similar a la descrita en el Ejemplo 2 a partir de 4-(bromoacetil)benzonitrilo (3.68 g, 16.4 mmoles) y 3-cloro-2-piridinamina (2.1 g, 16.4 mmoles) se formó 4-[8-cloroimidazo[1,2α]piridin-2-il]benzonitrilo (1.5 g, 36%) como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.09-8.07 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 6.77 (t, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 144.23, 143.38, 137.64, 132.51, 126.65, 124.49, 124.33, 123.64, 118.95, 112.63, 111.42, 110.97; MS m/z 254 (M+1); Anal. Calc. para C₁₄H₈ClN₃·1/3H₂O: C, 64.61, H, 3.07; N, 16.15. Se encontró: C, 64.34; H, 3.02; N, 15.93.

b) 4-(8-cloro-3-formilimidazo[1,2α]piridin-2-il)benzonitrilo

En una forma similar a la descrita en el Ejemplo 2 a partir de 4-(8-cloroimidazo[1,2-α]piridin-2-il)benzonitrilo (1.47 g, 5.81 mmoles) y

25

oxicloruro de fósforo (0.81 ml, 8.71 mmoles) en 15 ml de N,N-dimetilformamida se formó 4-(8-cloro-3-formilimidazo[1,2- α]piridin-2-il)benzonitrilo (1.63 g, 99%) como un sólido blanco. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10.09 (s, 1H), 9.55 (d, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.06 (d, 2H), 8.00 (d, 1H), 7.37 (t, 1H),); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 179.83, 153.83, 144.13, 136.27, 132.76, 130.52, 130.13, 127.29, 122.04, 121.88, 118.50, 116.31, 112.28; MS m/z 282 (M+1).

c) 4-(8-cloro-3-(1-hidroxi-2-propinil)imidazo[1,2- α]piridin-2-il)-
10 benzonitrilo

En una forma similar a la descrita en el Ejemplo 2 a partir de 4-(8-cloro-3-formilimidazo[1,2- α]piridin-2-il)benzonitrilo (830 mg, 2.95 mmoles) y bromuro de etinilmagnesio (7.08 ml, 0.5 M en tetrahidrofurano, 3.54 mmoles) se formó 4-(8-cloro-3-(1-hidroxi-2-
15 propinil)imidazo[1,2- α]piridin-2-il)benzonitrilo (910 mg, 99%) como un sólido blanco. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.71 (d, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.04 (m, 1H), 3.68 (d, 1H); MS m/z 308 (M+1).

20 d) 4-(8-cloro-3-propiololimidazol[1,2- α]piridin-2-il)benzonitrilo

En una forma similar a la descrita en el Ejemplo 2 a partir de 4-(8-cloro-3-(1-hidroxi-2-propinil)imidazo[1,2- α]piridin-2-il)benzonitrilo (832 mg, 2.71 mmoles) se formó 4-(8-cloro-3-
propiololimidazol[1,2- α]piridin-2-il)benzonitrilo (800 mg, 96%) como
25 un sólido blanco. ^1H NMR (CDCl $_3$): δ 9.68 (d, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.77

216 220

(d, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.17 (m, 1H), 2.90 (m, 1H); MS m/z 306 (M+1).

e) 4-{8-cloro-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2 α]-piridin-2-il}benzonitrilo

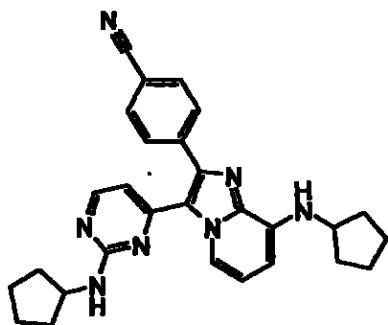
5 En una forma similar a la descrita en el Ejemplo 2 a partir de 4-(8-cloro-3-propiloilimidazol[1,2 α]piridin-2-il)benzonitrilo (690 mg, 2.26 mmoles) clorhidrato de N-ciclopentil guanidina (553 mg, 3.39 mmoles) y etóxido de sodio en etanol se formó 4-{8-cloro-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2 α]piridin-2-il}benzonitrilo
10 (300 mg, 32%) como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃): δ 9.30 (amplia, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.37 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 4.32 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 2H), 1.80-1.53 (m, 6 H); MS m/z 415 (M+1).

15

EJEMPLO 26

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

20



25

En una forma similar a aquella descrita en el Ejemplo 3 a partir

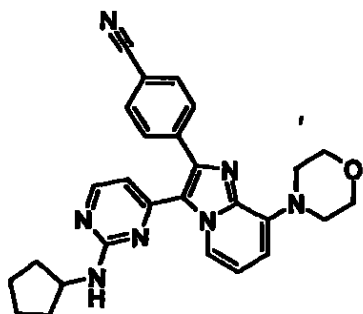
de 4-{8-cloro-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2 α]-
 piridin-2-il}benzonitrilo (73 mg, 0.18 mmoles) y ciclopentilamina se
 formó 4-{8-(ciclopentilamino)-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-
 imidazo[1,2- α]piridin-2-il}benzonitrilo (30 mg, 37%) como un sólido
 5 blanco. ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.65 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.86 (d, 2H),
 7.71 (d, 2H), 6.82 (t, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 5.33 (d, 1H),
 5.25 (d, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.96 (m, 1H) 2.19-2.08 (m, 4H), 1.84-1.56
 (m, 12H); IR (neto) 2225 (cm^{-1}); MS m/z 464 (M+1).

10

EJEMPLO 27

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

15



20

En una forma similar a la descrita en el Ejemplo 3 a partir de 4-
 {8-(ciclopentilamino)-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-
 α]piridin-2-il}benzonitrilo (88 mg, 0.21 mmoles) y morfolina se formó
 4-[3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2-
 α]piridin-2-il]benzonitrilo (30 mg, 31%) como un sólido blanco. ^1H

25

NMR (CDCl_3): δ 8.90 (amplia, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.70

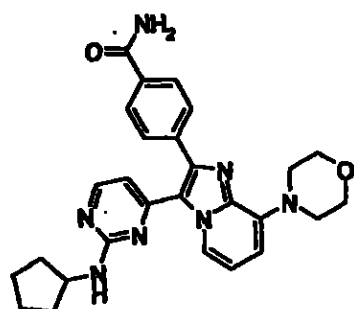
(d, 2H), 6.86 (t, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 5.28 (amplia, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 4H), 3.633.59 (m, 4H), 2.20-2.08 (m, 2H), 1.86-1.58 (m, 6 H); MS m/z 466 (M+1).

5

EJEMPLO 28

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

10



15

A una solución fría (0°C) de 4-[3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-8-(4-morfolinil)-imidazo[1,2- α]piridin-2-il]benzonitrilo (16 mg, 0.03 mmoles) en 2 ml de metanol y 2 ml de tetrahidrofurano se agregó hidróxido de amonio concentrado (1 ml, 28%) seguido por peróxido de hidrógeno (0.1 ml, 30%). El baño frío se removió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, en ese tiempo se agregaron 0.1 ml adicionales de peróxido de hidrógeno al 30%. Después de 14 horas más, la reacción se extinguió a través de la adición de tiosulfato de sodio acuoso saturado. Se agregó éter y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera. La capa acuosa se extrajo con éter y los productos orgánicos

25

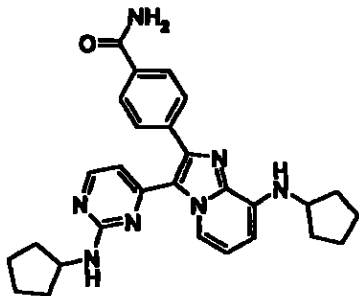
combinados se secaron sobre sulfato de magnesio. La filtración y concentración seguido por cromatografía de vaporización instantánea (3% a 10% metanol en diclorometano) proporcionó 4-[3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-8-(4-morfolinil)imidazo[1,2- α]piridin-2-il]benzamida (17 mg, 99%) como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃): δ 9.03 (amplia, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.89-7.82 (m, 4H), 6.85 (t, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.22-5.94 (amplia, 2H), 5.36 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.02 (m, 4H), 3.61 (m, 4H), 2.20-2.11 (m, 2H), 1.84-1.57 (m, 6 H); MS m/z 484 (M+1).

10

EJEMPLO 29

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

15



20

En una forma similar a la descrita en el Ejemplo 28 a partir de 4-{8-(ciclopentilamino)-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2- α]piridin-2-il}benzonitrilo (15 mg, 0.03 mmoles), hidróxido de amonio y peróxido de hidrógeno en tetrahidrofurano/metanol se formó 4-{8-(ciclopentilamino)-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo-

25

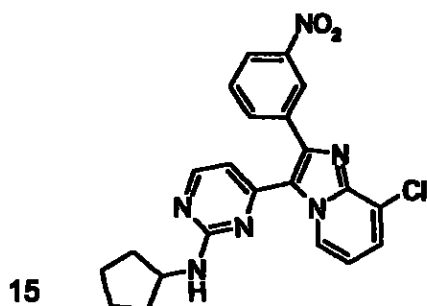
22 229

[1,2- α]piridin-2-il}benzamida (8 mg, 52%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.76 (amplia, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 6.82 (t, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 5.27 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 4H), 1.84-1.58 (m, 12H); MS m/z 5 482 (M+1).

EJEMPLO 30

N-{4-[8-cloro-2-(3-nitrofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinil}-N-ciclopentilamina

10



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

En una forma similar a la descrita en el Ejemplo 2 a partir de 2-bromo-1-(3-nitrofenil)etanona (4.27 g, 17.5 mmoles) y 3-cloro-2-
20 piridinamina (2.25 g, 17.5 mmoles) se formó 8-cloro-2-(3-nitrofenil)imidazo[1,2- α]piridina (2.80 g, 59%) como un sólido blanco. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.76 (m, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.79 (t, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 148.65, 144.03, 143.35, 135.11, 132.26, 129.72, 124.51,
25 124.33, 123.66, 122.82, 120.97, 112.64, 110.56; MS m/z 274 (M+1);

Anal. Calc. para $C_{13}H_8ClN_3O_2$: C, 57.05; H, 2.95; N, 15.35. Se encontró: C, 57.13; H, 3.01; N, 15.20.

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

5 En una forma similar a la descrita en el Ejemplo 2 a partir de 8-cloro-2-(3-nitrofenil)imidazo[1,2- α]piridina (2.40 g, 8.79 mmoles) y oxiclورو de f6rforo (1.23 ml, 13.18 mmoles) en 25 ml de N,N-dimetilformamida se form6 8-cloro-2-(3-nitrofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-carbaldehído (1.7 g, 38%) como un s6lido blanco. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10.11 (s, 1H), 9.54 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.43-8.40 (m, 10 2H), 7.98 (d, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.36 (t, 1H); MS m/z 302 (M+1).

c) 1-[8-cloro-2-(3-nitrofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-propin-1-ol

15 En una forma similar a la descrita en el Ejemplo 2 a partir de 8-cloro-2-(3-nitrofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-carbaldehído (2.70 g, 8.97 mmoles) y bromuro de etnil magnesio (54 ml, 0.5 M en tetrahidrofurano, 26.9 mmoles) se form6 1-[8-cloro-2-(3-nitrofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-propin-1-ol (2.60 g, 89%) como 20 un s6lido blanco. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.73 (d, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.09 (m, 1H), 3.67 (d, 1H); MS m/z 328 (M+1).

d) 1-[8-cloro-2-(3-nitrofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-propin-1-ona

25

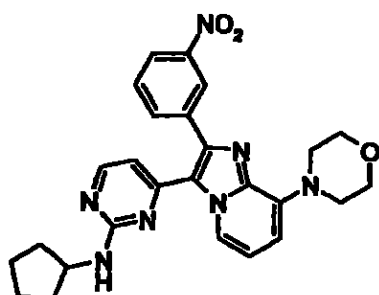
En una forma similar a la descrita en el Ejemplo 2 a partir de 1-[8-cloro-2-(3-nitrofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-propin-1-ol (2.5 g, 7.64 mmoles) se formó 1-[8-cloro-2-(3-nitrofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-propin-1-ona (2.20 g, 88%) como un sólido café. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.54 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.37 (t, 1H), 4.46 (s, 1H); MS m/z 326 (M+1).

e) N-{4-[8-cloro-2-(3-nitrofenil)imidazol[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinil}-N-ciclopentilamina

En una forma similar a la descrita en el Ejemplo 2 a partir de 1-[8-cloro-2-(3-nitrofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-propin-1-ona (1.95 g, 6.0 mmoles) y clorhidrato de N-ciclopentil guanidina (1.46 g, 9.0 mmoles) y etóxido de sodio en etanol se formó N-{4-[8-cloro-2-(3-nitrofenil)imidazol[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinil}-N-ciclopentilamina (1.0 g, 38%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (CDCl₃): δ 9.38-9.20 (amplia, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.29-8.24 (m, 2H), 8.10 (d, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.47 (amplia, 1H), 4.18 (amplia, 1H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.75-1.53 (m, 6 H); MS m/z 435 (M+1).

EJEMPLO 31**N-ciclopentil-4-[8-(4-morfolinil)-2-(3-nitrofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina**

5



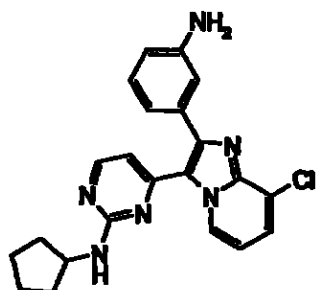
10

Un tubo de vidrio de pared gruesa se cargó con N-{4-[8-cloro-2-(3-nitrofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinil}-N-ciclopentilamina (44 mg, 0.10 mmoles) y 4 ml de morfolina. El recipiente se selló y se calentó a 150°C durante 4 días. La mezcla se concentró al vacío y se purificó a través de cromatografía de vaporización instantánea sobre gel de sílice (2:1 a 1:1 hexano:acetato de etilo) para proporcionar N-ciclopentil-4-[8-(4-morfolinil)-2-(3-nitrofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina (3 mg, 6%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.92 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.53 (t, 1H), 6.83 (t, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.00 (m, 4H), 3.58 (m, 4H), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.83-1.54 (m, 6 H); MS m/z 486 (M+1).

25

EJEMPLO 32**4[2-(3-aminofenil)-8-cloroimidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-pirimidinamina**

5



10 A una solución de N-{4-[8-cloro-2-(3-nitrofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-pirimidinil}-N-ciclopentilamina (744 mg, 1.71 mmoles) en 25 ml de etanol se agregó dihidrato de cloruro de estaño (II) (1.62 g, 8.57 mmoles). La mezcla se calentó a 80°C durante 4 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se extinguió a través de

15 la adición gota a gota de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se agregó diclorometano y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa acuosa se extrajo con diclorometano y los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio. La filtración y concentración seguidas por cromatografía de vaporización

20 instantánea (1:1 a 1:2 hexanos:acetato de etilo) proporcionó 4[2-(3-aminofenil)-8-cloroimidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-pirimidinamina (690 mg, 99%) como una espuma. ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.54 (amplia, 1H), 8.10 (d, 1H) 7.39 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.84 (t, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.51 (d, 1H), 5.18 (d,

25 1H), 4.33 (m, 1H), 3.72 (amplia, 2H), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.82-1.54

(m, 6 H); MS m/z 405 (M+1).

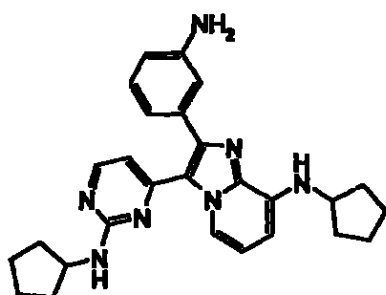
EJEMPLO 33

2-(3-aminofenil)-N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-

5

pirimidinil]imidazo[1,2- α]piridin-8-amina

10



En una forma similar a la descrita en el Ejemplo 3 a partir de
4[2-(3-aminofenil)-8-cloroimidazo[1,2- α]piridin-3-il]-N-ciclopentil-2-
15 pirimidinamina (100 mg, 0.25 mmoles) y ciclopentilamina se formó 2-
(3-aminofenil)-N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-
imidazo[1,2- α]piridin-8-amina (40 mg, 36%) como un sólido amarillo.
¹H NMR (CDCl₃): δ 8.89 (amplia, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.16 (m, 1H),
6.97-6.95 (m, 2H), 6.76-6.68 (m, 2H), 6.43 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.28
20 (amplia, 2H), 4.33 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.72 (amplia, 2H), 2.09-
2.03 (m, 4H), 1.82-1.54 (m, 12H); MS m/z 454 (M+1).

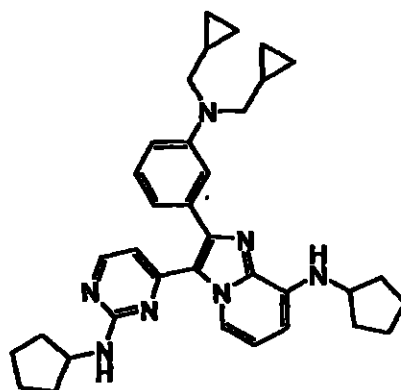
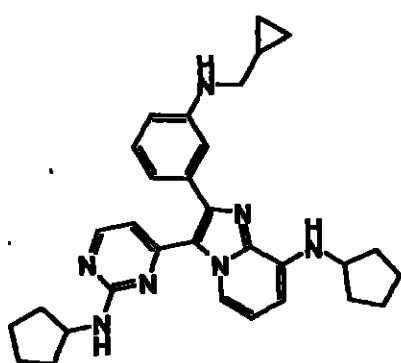
EJEMPLO 34

N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-{3-[(ciclopropilmetil)amino]fenil}imidazo[1,2- α]piridin-8-amina y

EJEMPLO 35

2-{3-[bis(ciclopropilmetil)amino]fenil}-N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2- α]piridin-8-amina

10



15

A una solución de 2-(3-aminofenil)-N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2- α]piridin-8-amina (26 mg, 0.06 mmoles) en 3 ml de 1,2-dicloroetano se agregó ciclopropan carboxaldehído (5.3 μ l, 0.08 mmoles), dos gotas de ácido acético, y triacetoxiborohidruro de sodio (25 mg, 0.11 mmoles). La mezcla se

20 agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se extinguió a través de la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se agregó éter y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera. La capa acuosa se extrajo con éter y los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio. La

25 filtración y concentración seguidos por cromatografía de vaporización

22x 221

Instantánea (3:1 a 2:1 hexanos:acetato de etilo) eluyó primero 2-{3-[bis(ciclopropilmetil)amino]fenil}-N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2- α]piridin-8-amina (3.5 mg, 10%) (Ejemplo 35) como un aceite, seguido por N-ciclopentil-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-{3-
5 [(ciclopropilmetil)amino]fenil}imidazol[1,2- α]piridin-8-amina (11.5 mg, 40%) (Ejemplo 34) como un sólido amarillo. Para Ejemplo 34: ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.96 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.95-6.92 (m, 2H), 6.80 (t, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 5.32 (m, 1H) 5.21 (m,
10 1H) 4.39 (m, 1H), 3.95 (m, 1H) 3.00 (d, 2H) 2.17-2.09 (m, 4H), 1.82-1.59 (m, 12H), 1.12 (m, 1H), 0.57 (m, 2H), 0.26 (m, 2H); MS m/z 508 (M+1). Para Ejemplo 35: ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.91 (amplia, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.76 (t, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.28 (d, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.34
15 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.23 (d, 4H), 2.14-2.04 (m, 4H), 1.82-1.53 (m, 12H), 0.99 (m, 2H), 0.45 (m, 4H), 0.17 (m, 4H); MS m/z 562 (M+1). Para el Ejemplo 35, este material se trató con ácido clorhídrico anhidro en éter para proporcionar la sal de clorhidrato correspondiente como un sólido amarillo.

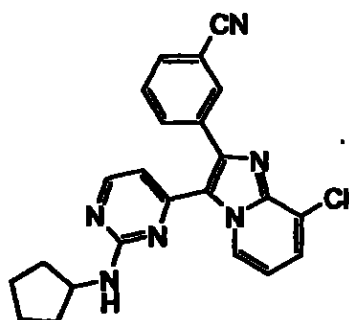
20

25

EJEMPLO 36

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

5



10

a) 3-(8-cloroimidazo[1,2-]piridin-2-il)benzonitrilo

En una forma similar a la descrita en el Ejemplo 2 a partir de 3-(bromoacetil)benzonitrilo (2.45 g, 10.9 mmoles) y 3-cloro-2-piridinamina (1.40 g, 10.9 mmoles) se formó 3-(8-cloroimidazo[1,2-]
15]piridin-2-il)benzonitrilo (1.67 g, 61%) como un sólido color canela. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.67 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.93 (t, 1H); M S M/z 254 (M+1).

20 **b) 3-(8-cloro-3-formilimidazo[1,2- α]piridin-2-il)benzonitrilo**

En una forma similar a la descrita en el Ejemplo 2 a partir de 3-(8-cloroimidazo[1,2-]piridin-2-il)benzonitrilo (1.65 g, 6.52 mmoles) y oxicloruro de fósforo (0.91 ml, 9.78 mmoles) en 20 ml de N,N-dimetilformamida se formó 3-(8-cloro-3-formilimidazo[1,2- α]piridin-il-
25 2)benzonitrilo (1.80 g, 98%) como un sólido blanco. ¹H NMR (DMSO-

d₆): δ 10.07 (s, 1H), 9.53 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.35 (t, 1H); MS m/z 282 (M+1).

c) 3-[8-cloro-3-(1-hidroxi-2-propinil)imidazo[1,2- α]piridin-2-il)-benzonitrilo

En una forma similar a la descrita en el Ejemplo 2 a partir de 3-(8-cloro-3-formilimidazol[1,2- α]piridin-2-il)benzonitrilo (1.79 g, 6.34 mmoles) y bromuro de etinilmagnesio (15.23 ml, 0.5 M en tetrahidrofurano, 7.62 mmoles) se formó 3-[8-cloro-3-(1-hidroxi-2-propinil)imidazo[1,2- α]piridin-2-il)benzonitrilo (1.94 g, 99%) como un sólido blanco. ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.62 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.84 (t, 1H), 6.02 (d, 1H), 3.72 (amplia, 1H), 2.69 (d, 1H); MS m/z 308 (M+1).

d) 3-(8-cloro-3-propiololimidazo[1,2- α]piridin-2-il)benzonitrilo

En una forma similar a la descrita en el Ejemplo 2 a partir de 3-[8-cloro-3-(1-hidroxi-2-propinil)imidazo[1,2- α]piridin-2-il)benzonitrilo (1.0 g, 3.25 mmoles) se formó 3-(8-cloro-3-propiololimidazo[1,2- α]piridin-2-il)benzonitrilo (950 mg, %) como un sólido café. ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.72 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 2.95 (s, 1H); MS m/z 306 (M+1).

e) 3-{8-cloro-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2- α]piridin-2-il}benzonitrilo

En una forma similar a la descrita en el Ejemplo 2 a partir de 3-

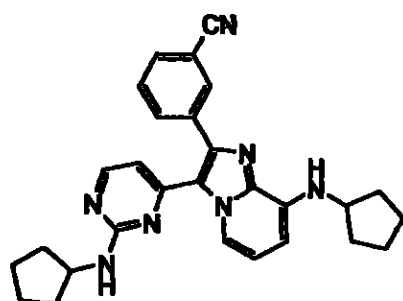
(8-cloro-3-propiololimidazo[1,2- α]piridin-2-il)benzonitrilo (950 mg, 3.11 mmoles) y clorhidrato de N-ciclopentil guanidina (1.01 g, 6.23 mmoles) y carbonato de potasio en etanol se formó 3-[8-cloro-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2- α]piridin-2-il}benzonitrilo (170 mg, 13%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.39 (amplia, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.38 (d, 1H), 5.39 (amplia, 1H), 4.36 (m, 1H), 2.22-2.07 (m, 2H), 1.84-1.58 (m, 6 H); MS m/z 415 (M+1).

10

EJEMPLO 37

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

15



20

En una forma similar a la descrita en el Ejemplo 3 a partir de 3-{8-cloro-3-[2-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2- α]piridin-2-il}benzonitrilo (125 mg, 0.30 mmoles) y ciclopentilamina se formó 3-{8-(ciclopentilamino)-3-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil}imidazo[1,2- α]piridin-2-il}benzonitrilo (60 mg, 43%) como un sólido amarillo. ^1H

25

235
23

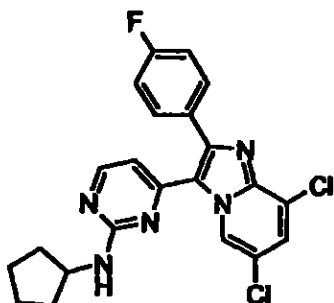
NMR (CDCl₃): δ 8.62 (amplia, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 6.78 (t, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.26 (d, 1H), 5.20 (d, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 4H), 1.80-1.51 (m, 12H); MS m/z 464 (M+1).

5

EJEMPLO 38

N-ciclopentil-4-[6,8-dicloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2α]piridin-3-il]-2-pirimidinamina

10



15

a) 2-amino-3,5-dicloropiridina

Se colocó 2,3,5-tricloropiridina (20 g, 0.11 moles) en una bomba de acero y se trató con 300 ml de hidróxido de amonio a 190°C en una forma similar a la descrita en el Ejemplo 2 para dar 2-amino-3,5-dicloropiridina (15 g) como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.92 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 5.1 (amplia s, 2H); MS m/z 163 (M+H).

b) 6,8-dicloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2α]piridina

En una forma similar a la descrita en el Ejemplo 2 a partir de 2-

25

32 236

amino-3,5-dicloropiridina (7.0 g, 43 mmoles), 2-bromo-4'-fluoroacetofenona (9.6 g, 44 mmoles) y bicarbonato de sodio (4.0 g, 44 mmoles) se obtuvo, después de la recristalización a partir de metanol, 6,8-dicloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridina (8 g, 67%)
5 como un sólido. ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.10 (s, 1H), 7.94 (q, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.12 (t, 2H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -113.4; MS m/z 282 (M+1).

c) 6,8-dicloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-carbaldehído

10 Se trató 6,8-dicloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridina (6 g, 0.021 moles) con oxicloruro de fósforo (3.0 ml, 33 mmoles) en N,N-dimetilforamida en una forma similar a la descrita en el Ejemplo 2 para dar 6,8-dicloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-carbaldehído (4.9 g, 75%) como un sólido blanco. ^1H NMR (CDCl_3): δ
15 10.05 (s, 1H), 9.69 (d, 1H), 7.86 (q, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.25 (t, 2H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -110.3; MS m/z 309 (M+1).

d) 1-[6,8-dicloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-propil-1-ona

20 En una forma similar a la descrita en el Ejemplo 2 a partir de 6,8-dicloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-carbaldehído (6 g, 0.019 mmoles) se obtuvo 1-[6,8-dicloro-2-(4-fluorofenil)imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-2-propil-1-ona (1.6 g, 25%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.74 (d, 1H), 7.7 (m, 3H), 7.15 (t, 2H), 2.92 (s,
25 1H); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -111.1; MS m/z 333 (M+1).