

Q T-



1000
267

Industria y Comercio

Organización CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-20515

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: "AMINO-IMIDAZOLONAS PARA LA INHIBICIÓN DE β -SECRETASA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: C07D 487/04, A61K 31/519

71. SOLICITANTE: WYETH

DOMICILIO: NUEVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. APODERADO: ALVARO CORREA ORDOÑEZ
T.P.No.20.281

22. BOGOTA, D.C., 11 de Julio de 2007

207099

BOGYMD DMS-#37266-v1-DOC

SS

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-070515- -00000-0000

Fecha: 2007-07-11 16:08:52 Dep. 2020 NUECREACIONES 3n
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 148

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE :

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒ X

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒ X

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366 de
Usaquén

TP 20.281

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: MALAMAS, Michael Sotirios; ERDEI, James Joseph; GUNAWAN, Iwan Suwandi; NOWAK, Pawel y HARRISON, Boyd Lynn

Dirección: 2443 Oleander Circle, Jamison, PA 18929, Estados Unidos de América; 304b Cherry Street, Philadelphia, PA 19016, Estados Unidos de América; 29 Rue Chagall, Somerset, NJ 08873, Estados Unidos de América; 6 Nottingham Court, Montvale, NJ 07645, Estados Unidos de América y 9 Wheatston Court, Princeton, NJ 08550, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense, Estadounidense, Estadounidense, Polaco y Canadiense y Estadounidense, respectivamente.

5 PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/000656

Fecha 09-ENE-06

Publicación Internacional No. WO/2006/076284

Fecha 20-JUL-06

6 Título (54)

AMINO-IMIDAZOLONAS PARA LA INHIBICIÓN DE β -SECRETASA

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 487/04, A61K 31/519, A61P 25/28

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI

☒ X

NO

☐

US

14-ENE-05

60/643,805

9

Comprobante de pago No. 07-31024

Fecha 17-ABR-07

10

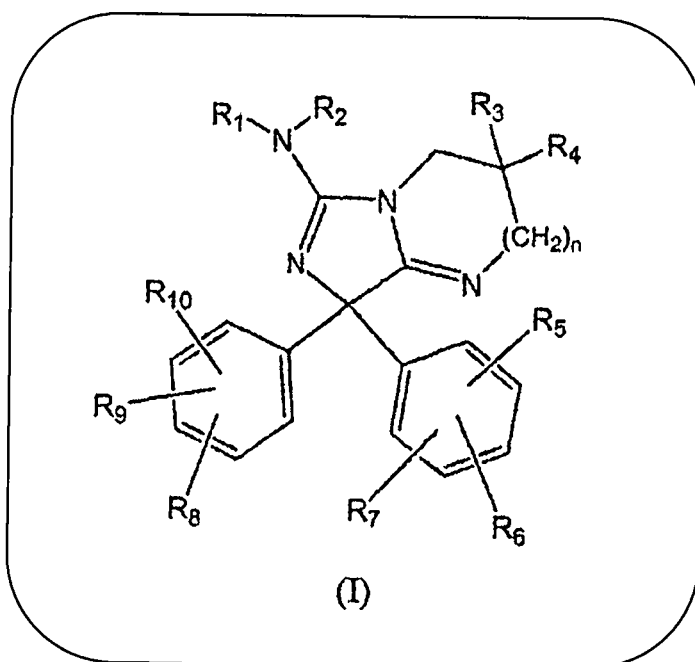
ANEXOS

00002

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Extractos, Reporte de búsqueda y notificación de presentación de documento de prioridad.

11

FIGURA CARATERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20.281

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 No. 07-070515- -00000-0000
 Fecha: 2007-07-11 16:08:52 Dep. 2020 NUECREACIONES
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 148

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 31,024
 FECHA : ABRIL 17 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
RAISBECK LARA RODRIGUEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54690755	17/04/2007	64,180,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 190607 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

PODER OTORGADO POR WYETH

APOSTILLA

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
MICHELLE L MC GOWAN
3. QUIEN ACTÚA EN CALIDAD DE NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
4. LLEVA EL SELLO DE MICHELLE L MC GOWAN, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY
6. EL 18 DE MAYO DE 2007
7. POR BRADLEY ABELOW, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. N° A292104
9. SELLO (APARECE ADHERIDO SELLO DORADO)
10. FIRMA (FIRMADO) BRADLEY ABELOW

JAIME A. GARAVITO B
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 Res 034 de Enero 11 de 1983
 MINISTERIO DE JUSTICIA

Texto en inglés y en español mediante el cual **WYETH**, domiciliada en los Estados Unidos de América otorga poder a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o OLGA GEORGETTE OTERO y/o RICARDO METKE y/o JUAN PABLO CONCHA**, todos miembros de la firma de abogados Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda domiciliada en Bogotá, Colombia.

Solicitud de Patente en Colombia titulada: "**AMINO-IMIDAZOLONAS PARA LA INHIBICIÓN DE β -SECRETASA**".

Dado y firmado el 16 de mayo de 2007

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 190607 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

(Firma ilegible)
William H. Calnan, Subsecretario


JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

Texto en inglés y en español mediante el cual el suscrito notario certifica el 16 de mayo de 2007, la existencia legal de la sociedad **WYETH**, así como las funciones y firma de su representante autorizado **William H. Calnan, Subsecretario**, para efectos de lo cual se basó en lo siguiente:

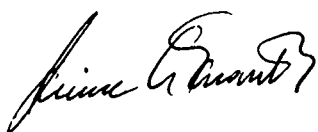
Acta de Reunión de la Junta Directiva celebrada el 26 de abril de 2006.

(Firmado) Michelle L. McGowan, Notario Público

(Sello en tinta que dice: "Michelle L. McGowan, Notario Público, Estado de Nueva Jersey. No. 2108903. Calificado en el Condado de Morris. Comisión vence el 09 de febrero de 2011")

[Sello notarial realzado que dice: "Michelle L. McGowan, Notario Público, Nueva Jersey"]

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.



Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 80814

00006

APOSTILLE

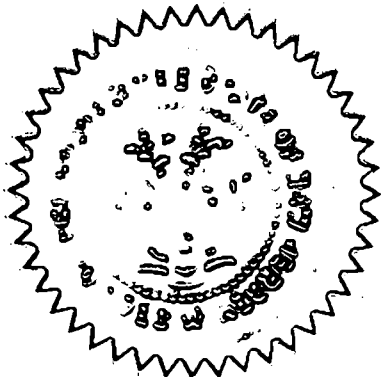
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MICHELLE L MC GOWAN
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MICHELLE L MC GOWAN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 18TH DAY OF MAY 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A292104
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

Bradley Abelow



Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor
Bogotá, Colombia

NIT: 860.068.840-3
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakernet.com

00007

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

WYETH

with offices at

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

all members of the law firm Raisbeck, Lara, Rodriguez & Rueda, with domicile at Av. 82 No. 10 – 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, and for so long as they remain members of the law firm, a full and sufficient power of attorney with respect to Colombian patent application(s) based on PCT/US2006/000656 and entitled “AMINO-IMIDAZOLONES FOR THE INHIBITION OF β -SECRETASE” and to obtain patent protection thereof, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of a patent(s) based upon said patent application(s), including filing of assignments, change of name or address, voluntary cancellation; and defending oppositions, cancellations, nullity, writ mandamus, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights.

I hereby ratify all lawful actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 16th day of May 2007

Signature of the person issuing the Power

WYETH


William H. Calnan
Assistant Secretary

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

WYETH

con oficinas en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA

Todos miembros de la firma de abogados Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda, con domicilio en la Av. 82 No. 10 – 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, y hasta tanto ellos continúen siendo miembros de la firma, poder especial amplio y suficiente con respecto a la solicitud(es) de patente en Colombia basada(s) en PCT/US2006/000656 y titulada

y para obtener la protección de patente de la misma, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de la(s) patente(s) de invención basada(s) en la mencionada solicitud de patente, incluyendo presentación de traspasos, cambio de nombre o dirección, cancelación voluntaria; y defensa en oposiciones, cancelaciones, nulidades, la tutela, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado en derecho hasta el momento en nombre de esta compañía por cualquiera de los mencionados apoderados en los casos mencionados.

Dado y firmado en

A los 16 días del mes de mayo de 2007

Firma de la persona que firma el Poder

00003

NOTARIAL CERTIFICATIONCERTIFICACION NOTARIAL

On this 16th day of May
2007, the undersigned Notary

A los 16 días del mes de mayo
de 2007, el suscrito Notario

CERTIFIES

1. That **William H. Calnan**

DA FE

1 Que **William H. Calnan**

set his hand on the foregoing document.

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. That the grantor has executed the foregoing document as

3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

Assistant Secretary

Subsecretario

of the judicial person **WYETH**

de la persona jurídica **WYETH**

4. That the judicial person **WYETH**
having its home office in
Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

4 Que la persona jurídica **WYETH**
con sede en
Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

5 Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Minutes of the Board of Directors Meeting held on April 26, 2006.

Acta de la reunión de la Junta Directiva celebrada en 26 de abril de 2006

Michelle L. McGowan
Notary Public

El Notario Público

MICHELLE L. MCGOWAN
Notary Public, State of New Jersey
No. 2108903
Qualified in Morris County
Commission Expires Feb. 9, 2011

Cuadro No. VIII(ii) DECLARACIÓN: DERECHO A SOLICITAR Y A QUE SEA OTORGADA UNA PATENTE

La declaración se debe adecuar a la redacción estandarizada suministrada en la sección 212; ver notas a los cuadros Nos. VIII, VIII(i) a (v) (en general) y en las notas específicas en el cuadro No. VIII(ii). Si este cuadro no se utiliza, esta hoja no debe ser incluida en la solicitud.

Declaración del derecho del solicitante, en la fecha de presentación internacional, ha solicitar y a que le sea otorgada una patente (reglas 4.17 (ii) y 51bis. 1(a)(ii)), en caso de que la declaración bajo la regla 4.17 (iv) no sea apropiado.

En relación con esta solicitud internacional

WYETH tiene derecho a solicitar y a que le sea otorgada una patente en virtud de lo siguiente:

Una cesión de MALAMAS, Michael, Sotirios a WYETH, fechada el 5 de diciembre de 2005 (5.12.2005)

Una cesión de ERDEI, James, Joseph a WYETH, fechada el 1 de diciembre de 2005 (1.12.2005)

Una cesión de GUNAWAN, Iwan Suwandi a WYETH, fechada el 2 de diciembre de 2005 (2.12.2005)

Una cesión de NOWAK, Pawel Wojciech a WYETH, fechada el 9 de enero de 2006 (9.1.2006)

Una cesión de HARRISON, Boyd, Lynn a WYETH, fechada el 4 de enero de 2006 (4.1.2006)

Esta declaración se hace para los propósitos de todas las designaciones excepto la designación de los Estados Unidos de América.

Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51 bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

In relation to this international application

WYETH is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

An assignment from MALAMAS, Michael, Sotirios to WYETH, dated 5 December 2005 (5.12.2005)

An assignment from ERDEI, James, Joseph to WYETH, dated 1 December 2005 (1.12.2005)

An assignment from GUNAWAN, Iwan, Suwandi to WYETH, dated 2 December 2005 (2.12.2005)

An assignment from NOWAK, Pawel, Wojciech to WYETH, dated 9 January 2006 (9.1.2006)

An assignment from HARRISON, Boyd, Lynn to WYETH, dated 4 January 2006 (4.1.2006)

This declaration is made for the purposes of all designations except the designation of the United States of America

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 July 2006 (20.07.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/076284 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2006/000656

(22) International Filing Date: 9 January 2006 (09.01.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/643,805 14 January 2005 (14.01.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH /
[US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MALAMAS, Michael, Sotirios [US/US]; 2443 Oleander Circle, Jamison, PA 18929 (US). ERDEI, James, Joseph [US/US]; 304b Cherry Street, Philadelphia, PA 19016 (US). GUNAWAN, Iwan, Suwandi [US/US]; 29 Rue Chagall, Somerset, NJ 08873 (US). NOWAK, Pawel [PL/US]; 6 Nottingham Court, Montvale, NJ 07645 (US). HARRISON, Boyd, Lynn [US/US]; 9 Wheatston Court, Princeton, NJ 08550 (US).

(74) Agent: LENCES, Barbara, L.; Wyeth, Patent Law Department, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

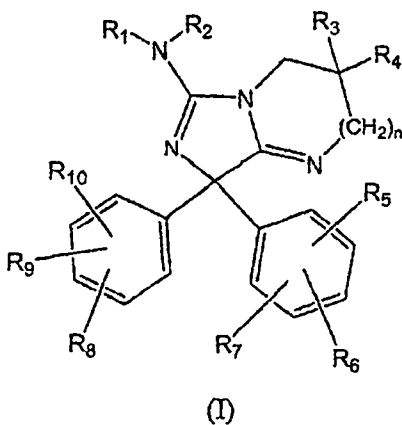
Published:

- with international search report before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:
19 April 2007

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: AMINO-IMIDAZOLONES FOR THE INHIBITION OF β -SECRETASE



(57) Abstract: The present invention provides an amino-imidazolone compound of formula I. Chemical formula should be inserted here as it appears on the abstract in paper form. Also provided are compositions and methods for the use thereof to inhibit β -secretase (BACE) and treat β -amyloid deposits and neurofibrillary tangles.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



00012

(43) International Publication Date
20 July 2006 (20.07.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/076284 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2006/000656

(22) International Filing Date: 9 January 2006 (09.01.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/643,805 14 January 2005 (14.01.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **WYETH**
[US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **MALAMAS, Michael, Sotirios** [US/US]; 2443 Oleander Circle, Jamison, PA 18929 (US). **ERDEI, James, Joseph** [US/US]; 304b Cherry Street, Philadelphia, PA 19016 (US). **GUNAWAN, Iwan, Suwandi** [US/US]; 29 Rue Chagall, Somerset, NJ 08873 (US). **NOWAK, Pawel** [PL/US]; 6 Nottingham Court, Montvale, NJ 07645 (US). **HARRISON, Boyd, Lynn** [US/US]; 9 Wheatston Court, Princeton, NJ 08550 (US).

(74) Agent: **LENCES, Barbara, L.**; Wyeth, Patent Law Department, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

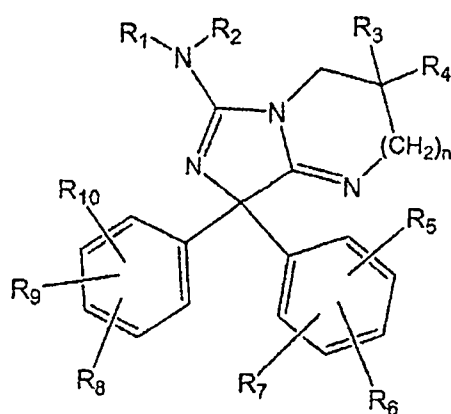
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: AMINO-IMIDAZOLONES FOR THE INHIBITION OF β -SECRETASE



(I)

(57) Abstract: The present invention provides an amino-imidazolone compound of formula I. Chemical formula should be inserted here as it appears on the abstract in paper form. Also provided are compositions and methods for the use thereof to inhibit β -secretase (BACE) and treat β -amyloid deposits and neurofibrillary tangles.

WO 2006/076284 A2

AMINO-IMIDAZOLONES FOR THE INHIBITION OF β -SECRETASE**FIELD OF THE INVENTION**

5

This invention relates to amino-imidazolones, derivatives thereof and methods for the use thereof to preferably inhibit β -secretase (BACE) and to treat β -amyloid deposits and neurofibrillary tangles.

10

BACKGROUND OF THE INVENTION

Alzheimer's disease (AD), a progressive degenerative disease of the brain primarily associated with aging, has become a more serious healthcare problem since its initial description almost a century ago (Alzheimer, A. *Centralblatt für*
15 *Nervenheilkunde und Psychiatrie*, **1907**, 30, 117-179). For example, the number of prevalent cases of AD continues to grow at an alarming rate of more than 5% annually in Japan (Citron, M. *J. Neuroscience Research*, **2002**, 70, 373-379). Clinically, AD is presented by characterization of loss of memory, cognition, reasoning, judgment, and orientation. Motor, sensory, and linguistic abilities are also
20 affected as the disease progresses until global impairment of multiple cognitive functions occurs. These cognitive losses take place gradually, but typically lead to severe impairment and eventual death in 4-12 years. Consequently, there is an urgent need for pharmaceutical agents capable of halting, preventing or reversing the progression of Alzheimer's disease.

25

β -Amyloid plaques (predominately an aggregate of a peptide fragment known as A β) and neurofibrillary tangles are two major pathologic characterizations associated with Alzheimer's disease. Patients with AD display characteristic β -amyloid deposits (β -amyloid plaques) in the brain and in cerebral blood vessels (β -

00014

amyloid angiopathy) as well as neurofibrillary tangles. Amyloidogenic plaques and vascular amyloid angiopathy also characterize the brains of patients with Trisomy 21 (Down's Syndrome), Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-type (HCHWA-D), and other neurodegenerative disorders. Neurofibrillary tangles
 5 also occur in other dementia-inducing disorders (Varghese, J., et al, Journal of Medicinal Chemistry, 2003, 46, 4625-4630).

β -amyloid deposits are predominately an aggregate of A β peptide, which in turn is a product of the proteolysis of amyloid precursor protein (APP). More specifically, A β peptide results from the cleavage of APP at the C-terminus by one or
 10 more β -secretases, and at the N-terminus by β -secretase enzyme (BACE), also known as aspartyl protease, as part of the β -amyloidogenic pathway.

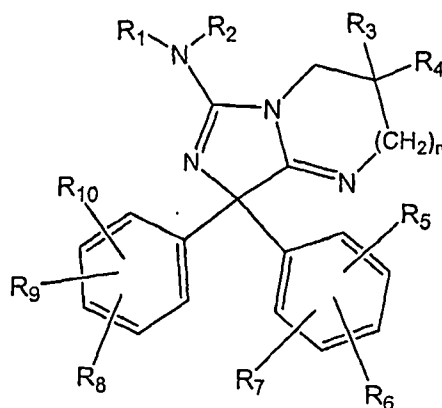
BACE activity is correlated directly to the generation of A β peptide from APP (Sinha, et al., Nature, 1999, 402:537-540), and studies increasingly indicate that the inhibition of BACE inhibits the production of A β peptide (Roberds, S. L., et al, Human
 15 Molecular Genetics, 2001, 10, 1317-1324).

Thus, based on the foregoing, it is clear that BACE inhibitors are useful, and development of new BACE inhibitors is highly desirable.

SUMMARY OF THE INVENTION

20

The present invention provides a compound of formula I



(I)

wherein

- R₁ and R₂ are each independently H or an optionally substituted C₁-C₄alkyl group;
- R₃ and R₄ are each independently H, or an optionally substituted C₁-C₄alkyl group or R₃ and R₄ may be taken together to form a 4- to 7-membered ring optionally containing one or two heteroatoms selected from O, N or S;
- R₅, R₆ and R₇ are each independently H, halogen, NO₂, CN, OR₁₁, NR₁₂R₁₃ or a C₁-C₆alkyl, C₁-C₆haloalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₃-C₈cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl or aryl(C₁-C₄)alkyl group each optionally substituted or when attached to adjacent carbon atoms R₅ and R₆ may be taken together with the atoms to which they are attached to form an optionally substituted 5- to 7-membered ring optionally containing one or two heteroatoms selected from O, N or S;
- R₈, R₉ and R₁₀ are each independently H, halogen, NO₂, CN, OR₁₄, NR₁₅R₁₆ or a C₁-C₆alkyl, C₁-C₆haloalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₃-C₈cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl or aryl(C₁-C₄)alkyl group each optionally substituted or when attached to adjacent carbon atoms R₈ and R₉ may be taken together with the atoms to which they are attached to form an optionally substituted 5- to 7-membered ring optionally containing one or two heteroatoms selected from O, N or S;
- n is 0, 1 or 2;
- R₁₁ and R₁₄ are each independently H or a C₁-C₆alkyl, C₁-C₆haloalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₃-C₈cycloalkyl or aryl group each optionally substituted; and
- R₁₂, R₁₃, R₁₅ and R₁₆ are each independently H, C₁-C₄alkyl, C₃-C₈cycloalkyl or R₁₂ and R₁₃ or R₁₅ or R₁₆ may be taken together with the atom to which they are attached to form a 5- to 7-membered ring optionally containing an additional heteroatom selected from O, N or S; or
- a tautomer thereof, a stereoisomer thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

00016

The present invention also provides a pharmaceutical composition and methods for the treatment of β -amyloid deposits and neurofibrillary tangles. Compounds and compositions of the invention are particularly useful in treating Alzheimer's disease, cognitive impairment, Down's Syndrome, HCHWA-D, cognitive
5 decline, senile dementia, cerebral amyloid angiopathy, degenerative dementia, or other neurodegenerative disorders.

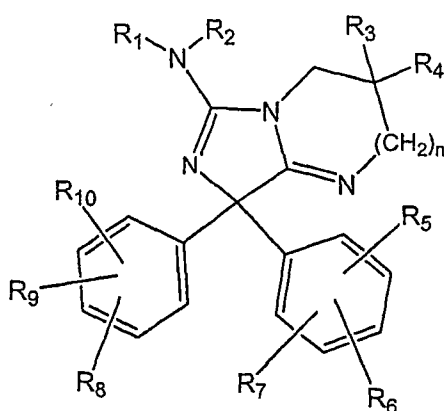
DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

10 Alzheimer's disease (AD) is a major degenerative disease of the brain which presents clinically by progressive loss of memory, cognition, reasoning, judgement and emotional stability and gradually leads to profound mental deterioration and death. The exact cause of AD is unknown, but increasing evidence indicates that amyloid beta peptide (A-beta) plays a central role in the pathogenesis of the disease.
15 (D. B. Schenk; R. E. Rydel *et al*, Journal of Medicinal Chemistry, 1995, 21,4141 and D. J. Selkoe, Physiology Review, 2001, 81, 741). Patients with AD exhibit characteristic neuropathological markers such as neuritic plaques (and in β -amyloid angiopathy, deposits in cerebral blood vessels) as well as neurofibrillary tangles detected in the brain at autopsy. A-beta is a major component of neuritic plaques in
20 AD brains. In addition, β -amyloid deposits and vascular β -amyloid angiopathy also characterize individuals with Downs Syndrome, Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch type (HCHWA-D) and other neurodegenerative and dementia-inducing disorders. Over expression of the amyloid precursor protein (APP), altered cleavage of APP to A-beta or a decrease in the clearance of A-beta
25 from a patient's brain may increase the levels of soluble or fibrillar forms of A-beta in the brain. The β -site APP cleaving enzyme, BACE1, also called memapsin-2 or Asp-2, was identified in 1999 (R. Vassar, B. D. Bennett, *et al*, Nature, 1999, 402, 537). BACE1 is a membrane-bound aspartic protease with all the known functional properties and characteristics of β -secretase. Parallel to BACE1, a second
30 homologous aspartyl protease named BACE2 was found to have β -secretase activity *in vitro*. Low molecular weight, non-peptide, non-substrate-related inhibitors of

BACE1 or β -secretase are earnestly sought both as an aid in the study of the β -secretase enzyme and as potential therapeutic agents.

Surprisingly, it has now been found that amino-imidazolone compounds of formula I demonstrate inhibition of β -secretase and the selective inhibition of BACE1.

5 Advantageously, said amino-imidazolone compounds may be used as effective therapeutic agents for the treatment, prevention or amelioration of a disease or disorder characterized by elevated β -amyloid deposits or β -amyloid levels in a patient. Accordingly, the present invention provides an amino-imidazolone compound of formula I



(I)

wherein

R₁ and R₂ are each independently H or an optionally substituted C₁-C₄alkyl group;

R₃ and R₄ are each independently H, or an optionally substituted C₁-C₄alkyl group or R₃ and R₄ may be taken together to form a 4- to 7-membered ring optionally containing one or two heteroatoms selected from O, N or S;

R₅, R₆ and R₇ are each independently H, halogen, NO₂, CN, OR₁₁, NR₁₂R₁₃ or a C₁-C₆alkyl, C₁-C₆haloalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₃-C₈cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl or aryl(C₁-C₄)alkyl group each optionally substituted or when attached to adjacent carbon atoms R₅ and R₆ may be taken together with the atoms to which they are attached to form an optionally substituted 5- to 7-membered ring optionally containing one or two heteroatoms selected from O, N or S;

00018

R₈, R₉ and R₁₀ are each independently H, halogen, NO₂, CN, OR₁₄, NR₁₅R₁₆ or a C₁-C₆alkyl, C₁-C₆haloalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₃-C₈cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl or aryl(C₁-C₄)alkyl group each optionally substituted or when attached to adjacent carbon atoms R₈ and R₉ may be taken together with the atoms to which they are attached to form an optionally substituted 5- to 7-membered ring optionally containing one or two heteroatoms selected from O, N or S;

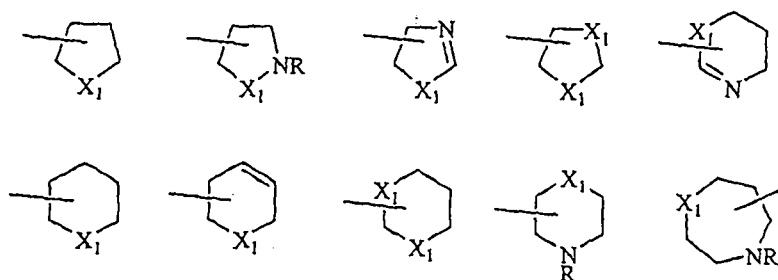
n is 0, 1 or 2;

R₁₁ and R₁₄ are each independently H or a C₁-C₆alkyl, C₁-C₆haloalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₃-C₈cycloalkyl or aryl group each optionally substituted; and

R₁₂, R₁₃, R₁₅ and R₁₆ are each independently H, C₁-C₄alkyl, C₃-C₈cycloalkyl or R₁₂ and R₁₃ or R₁₅ or R₁₆ may be taken together with the atom to which they are attached to form a 5- to 7-membered ring optionally containing an additional heteroatom selected from O, N or S; or

a tautomer thereof, a stereoisomer thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

As used in the specification and claims, the term halogen designates F, Cl, Br or I and the term cycloheteroalkyl designates a five- to seven-membered cycloalkyl ring system containing 1 or 2 heteroatoms, which may be the same or different, selected from N, O or S, optionally containing one double bond and the nitrogen being optionally substituted. Exemplary of the cycloheteroalkyl ring systems included in the term as designated herein are the following rings wherein X₁ is NR, O or S; and R is H or an optional substituent as described hereinbelow:



Similarly, as used in the specification and claims, the term aryl designates a carbocyclic aromatic ring system e.g., of 6-14 carbon atoms such as phenyl, naphthyl, anthracenyl or the like. The term aryl(C₁-C₄)alkyl designates an aryl group as defined hereinabove attached to a C₁-C₄alkyl group which may be straight or
5 branched. Said aryl(C₁-C₄)alkyl groups include benzyl, phenethyl, naphthylmethyl, or the like, preferably benzyl. The term haloalkyl as used herein designates a C_nH_{2n+1} group having from one to 2n+1 halogen atoms which may be the same or different and the term haloalkoxy as used herein designates an OC_nH_{2n+1} group having from one to 2n+1 halogen atoms which may be the same or different. Preferably the term
10 haloalkyl designates CF₃ and the term haloalkoxy designates OCF₃.

In the specification and claims, when the terms C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₃-C₇cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl or aryl(C₁-C₄)alkyl are designated as being optionally substituted, the substituents which are optionally present may be one or more of those customarily employed in the development of
15 pharmaceutical compounds or the modification of such compounds to influence their structure/activity, persistence, absorption, stability or other beneficial property. Specific examples of such substituents include halogen atoms, nitro, cyano, thiocyanato, cyanato, hydroxyl, alkyl, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, formyl, alkoxycarbonyl, carboxyl, alkylcarbonyl, alkylthio,
20 alkylsulphinyl, alkylsulphonyl, carbamoyl, alkylamido, phenyl, phenoxy, benzyl, benzyloxy, heterocyclyl (e.g., cycloheteroalkyl or an aromatic heteroaryl of 5-10 ring atoms including 1-3 heteroatoms selected from O, N and S) or cycloalkyl (eg of 3-8 carbon atoms) groups, preferably halogen atoms or lower alkyl or lower alkoxy groups. Typically, 0-3 substituents may be present. When any of the foregoing
25 substituents represents or contains an alkyl substituent group, this may be linear or branched and may contain up to 12, preferably up to 6, more preferably up to 4 carbon atoms. Typical substituents include halogen (such as fluorine), alkyl (such as methyl, ethyl, propyl and t-butyl), alkoxy (such as methoxy, ethoxy and propoxy).

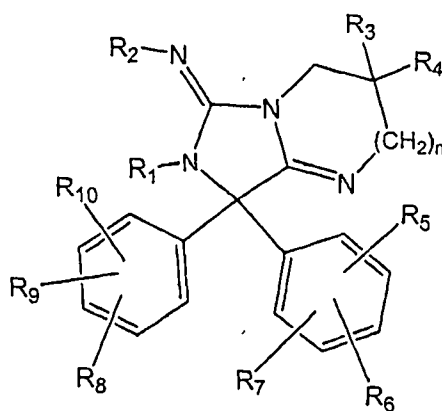
Pharmaceutically acceptable salts may be any acid addition salt formed by a
30 compound of formula I and a pharmaceutically acceptable acid such as phosphoric, sulfuric, hydrochloric, hydrobromic, citric, maleic, malonic, mandelic, succinic, fumaric, acetic, lactic, nitric, sulfonic, p-toluene sulfonic, methane sulfonic acid or the like.

00000

Compounds of the invention include esters, carbamates or other conventional prodrug forms, which in general, are functional derivatives of the compounds of the invention and which are readily converted to the inventive active moiety *in vivo*.

Correspondingly, the method of the invention embraces the treatment of the various conditions described hereinabove with a compound of formula I or with a compound which is not specifically disclosed but which, upon administration, converts to a compound of formula I *in vivo*. Also included are metabolites of the compounds of the present invention defined as active species produced upon introduction of these compounds into a biological system.

Compounds of the invention may exist as one or more tautomers. One skilled in the art will recognize that compounds of formula I may also exist as the tautomer (It) as shown below.



(It)

Tautomers often exist in equilibrium with each other. As these tautomers interconvert under environmental and physiological conditions, they provide the same useful biological effects. The present invention includes mixtures of such tautomers as well as the individual tautomers of Formula I and Formula It.

The compounds of the invention may contain one or more asymmetric carbon atoms or one or more asymmetric (chiral) centers and may thus give rise to optical isomers and diastereomers. Thus, the invention includes such optical isomers and diastereomers; as well as the racemic and resolved, enantiomerically pure stereoisomers; as well as other mixtures of the R and S stereoisomers. One skilled in the art will appreciate that one stereoisomer may be more active or may exhibit beneficial effects when enriched relative to the other stereoisomer(s) or when

separated from the other stereoisomer(s). Additionally, the skilled artisan knows how to separate, enrich or selectively prepare said stereoisomers. Accordingly, the present invention comprises compounds of Formula I, the stereoisomers thereof, the tautomers thereof and the pharmaceutically acceptable salts thereof. The

5 compounds of the invention may be present as a mixture of stereoisomers, individual stereoisomers, or as an optically active or enantiomerically pure form. While shown without respect to stereochemistry in Formula I, the present invention includes such optical isomers and diastereomers; as well as the racemic and resolved, enantiomerically pure R and S stereoisomers; as well as other mixtures of the R and

10 S stereoisomers and pharmaceutically acceptable salts thereof. Where a stereoisomer is preferred, it may in some embodiments be provided substantially free of the corresponding enantiomer. Thus, an enantiomer substantially free of the corresponding enantiomer refers to a compound that is isolated or separated via separation techniques or prepared free of the corresponding enantiomer.

15 "Substantially free", as used herein, means that the compound is made up of a significantly greater proportion of one stereoisomer, preferably less than about 50%, more preferably less than about 75%, and even more preferably less than about 90%.

Preferred compounds of the invention are those compounds of formula I

20 wherein R_1 and R_2 are H. Another group of preferred compounds are formula I compounds wherein n is 1. In some embodiments n is 0. Also preferred are those compounds of formula I wherein R_5 is a C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 haloalkyl or benzyl group each optionally substituted. Also preferred are those compounds of formula I wherein R_8 is H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 haloalkyl or benzyl group each

25 optionally substituted. In some embodiments R_6 , R_7 and R_{10} are H. In some embodiments R_9 is H or C_1 - C_3 alkyl.

R_5 is t-butyl, CF_3 , C_1 - C_3 alkoxy or an optionally substituted benzyl group.

More preferred compounds of the invention are those compounds of formula I wherein R_1 and R_2 are H and n is 1. Another group of more preferred formula I

30 compounds are those compounds wherein R_1 , R_2 , R_3 and R_4 are H; n is 1; R_5 is t-butyl, CF_3 , C_1 - C_3 alkoxy or an optionally substituted benzyl group; R_8 is H or C_1 - C_3 alkoxy; and R_9 is H or C_1 - C_3 alkyl.

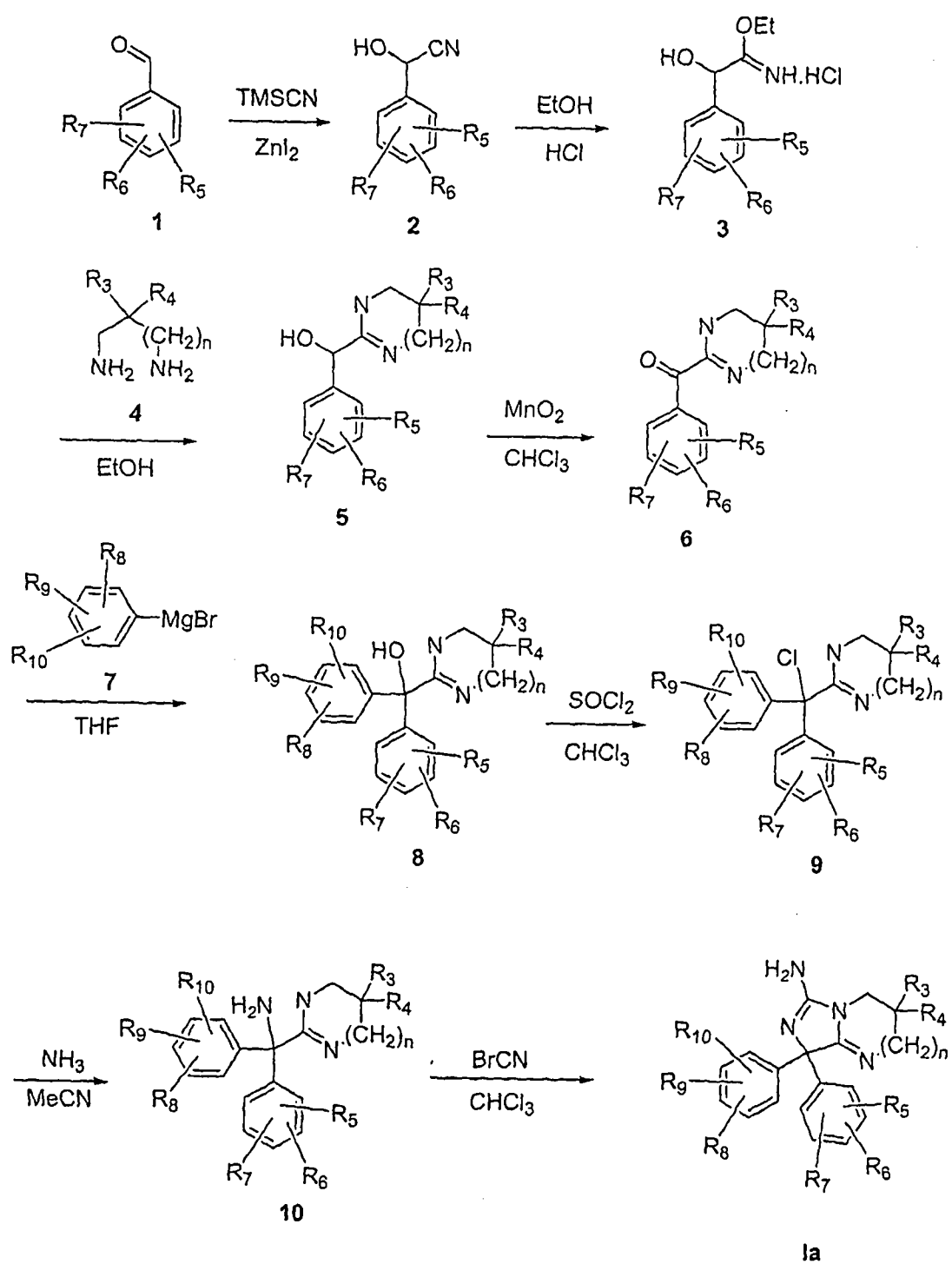
Preferred compounds of the invention include:

- 8-(4-tert-butylphenyl)-8-phenyl-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-6-amine;
- 8-(3-benzylphenyl)-8-phenyl-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-6-amine;
- 5 8-[3-(4-fluorophenoxy)phenyl]-8-phenyl-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-6-amine;
- 8-[3-(4-methoxybenzyl)phenyl]-8-phenyl-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-6-amine;
- 10 8-[3-(4-fluorobenzyl)phenyl]-8-phenyl-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-6-amine;
- 8-phenyl-8-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-6-amine;
- 8-(3-methoxyphenyl)-8-phenyl-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-6-amine;
- 15 7-(4-methoxy-3-methylphenyl)-7-(3-propoxyphenyl)-2,7-dihydro-3H-imidazo[1,5-a]imidazol-5-amine;
- 8-(4-methoxy-3-methylphenyl)-8-(3-propoxyphenyl)-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-6-amine;
- 8-(4-methoxy-3-methylphenyl)-3,3-dimethyl-8-(3-propoxyphenyl)-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-6-amine;
- 20 8,8-diphenyl-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-6-amine;
- 8-[3-(2-cyclopropyl-ethyl)-phenyl]-8-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-6-ylamine;
- 8-(3-allylphenyl)-8-(4-trifluoromethoxyphenyl)-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-6-ylamine;
- 25 8-(3-propyl-phenyl)-8-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-6-ylamine;
- 3-[6-amino-8-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-8-yl]-N-ethyl-benzamide;
- 30 *N*-{3-[6-amino-8-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-8-yl]-phenyl}-propionamide hydrochloride;
- the tautomers thereof, the stereoisomers thereof; or the pharmaceutically acceptable salts thereof.

Compounds of the invention may be readily prepared according to the following reaction scheme, or modification thereof, using readily available starting materials, reagents and conventional synthetic methods. It is also possible to make use of variants of these synthetic methods. For example compounds of formula I

5 wherein R_1 and R_2 are H (Ia) may be prepared as shown in Scheme I. Owing to the symmetry of the final molecule the values R_5 - R_7 and R_8 - R_{10} may be interchanged in the formulae shown.

SCHEME 1



In Scheme I, benzaldehyde 1 is reacted with trimethylsilyl cyanide (TMSCN) in the presence of zinc iodide to produce cyanohydrine 2. Treatment of 2 with ethanol under acidic conditions gives imidate 3. Cyclization of 3 with diamine 4 gives compound 5. Oxidation of 5 with manganese dioxide yields ketone 6. Treatment of 6 with Grignard reagent 7 affords alcohol 8, which is converted to chloride 9 with thionyl chloride. Chloride 9 is reacted with ammonia to give amine 10. Subsequent treatment of 10 with cyanogen bromide gives the desired compound of formula Ia.

Advantageously, the compounds of the invention are useful for the treatment, prevention or amelioration of a disease or disorder characterized by elevated β -amyloid deposits or β -amyloid levels in a patient, including Alzheimer's disease, Downs Syndrome, Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch type (HCHWA-D) or other neurodegenerative or dementia-inducing disorders. Accordingly, the present invention also provides methods for the treatment of a disease or disorder associated with excessive BACE activity in a patient in need thereof which comprises providing said patient an effective amount a compound of formula I. Representative diseases include Alzheimer's disease, cognitive impairment, Down's Syndrome, HCHWA-D, cognitive decline, senile dementia, cerebral amyloid angiopathy, degenerative dementia, or other neurodegenerative disorders. Certain of these diseases are characterized by production of β -amyloid deposits or neurofibrillary tangles.

The present invention also provides a method for modulating, preferably inhibiting, the activity of BACE which comprises administering to a patient or contacting a receptor thereof with an effective amount of a compound of formula I.

The present invention also provides a method of ameliorating or preventing β -amyloid deposits in a mammal comprising administering to said mammal an effective amount of a compound of formula I. Further provided is a method for the amelioration or prevention of neurofibrillary tangles in a mammal which comprises administering to said mammal an effective amount of a compound of formula I.

Also provided is a method of ameliorating or preventing Alzheimer's disease, cognitive impairment, Down's Syndrome, HCHWA-D, cognitive decline, senile dementia, cerebral amyloid angiopathy, degenerative dementia, or a neurodegenerative disorder in a mammal comprising administering to said mammal an effective amount of a compound of formula I.

00000

As used in accordance with this invention, the term "providing," with respect to providing a compound or substance covered by this invention, means either directly administering such a compound or substance, or administering a prodrug, derivative, or analog which will form the effective amount of the compound or substance within the body.

The terms "administer", "administering", or "administration", as used herein, refer to either directly administering a compound or composition to a patient, or administering a prodrug derivative or analog of the compound to the patient, which will form an equivalent amount of the active compound or substance within the patient's body.

The term "patient", as used herein, refers to a mammal, preferably a human.

The terms "effective amount", "therapeutically effective amount" and "effective dosage" as used herein, refer to the amount of a compound that, when administered to a patient, is effective to at least partially ameliorate (and, in preferred embodiments, cure) a condition from which the patient is suspected to suffer. The therapeutically effective amount provided in the treatment of a specific disease or disorder may vary according to the specific condition(s) being treated, the size, age and response pattern of the patient, the severity of the disorder, the judgment of the attending physician and the like. In general, effective amounts for daily oral administration may be about 0.01 to 1,000 mg/kg, preferably about 0.5 to 500 mg/kg and effective amounts for parenteral administration may be about 0.1 to 100 mg/kg, preferably about 0.5 to 50 mg/kg.

In actual practice, the compounds of the invention are provided by administering the compound, or a precursor thereof, in a solid or liquid form, either neat or in combination with one or more conventional pharmaceutical carriers or excipients. Accordingly, the present invention provides a pharmaceutical composition which comprises a pharmaceutically acceptable carrier and an effective amount of a compound of formula I as described hereinabove.

The term "carrier", as used herein, shall encompass carriers, excipients, and diluents. Examples of carriers are well known to those skilled in the art and are prepared in accordance with acceptable pharmaceutical procedures, such as, for example, those described in Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, ed. Alfonoso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985).

Pharmaceutically acceptable carriers are those that are compatible with the other ingredients in the formulation and are biologically acceptable.

The compositions of the invention may be administered orally or parenterally, neat or in combination with conventional pharmaceutical carriers. Applicable solid carriers can include one or more substances which may also act as flavoring agents, lubricants, solubilizers, suspending agents, fillers, glidants, compression aids, binders or tablet-disintegrating agents or encapsulating materials. They are formulated in conventional manner, for example, in a manner similar to that used for known antihypertensive agents, diuretics and β -blocking agents. Oral formulations containing the active compounds of this invention may comprise any conventionally used oral forms, including tablets, capsules, buccal forms, troches, lozenges and oral liquids, suspensions or solutions. In powders, the carrier is a finely divided solid, which is an admixture with the finely divided active ingredient. In tablets, the active ingredient is mixed with a carrier having the necessary compression properties in suitable proportions and compacted in the shape and size desired. The powders and tablets preferably contain up to 99% of the active ingredient.

Capsules may contain mixtures of the active compound(s) with inert fillers and/or diluents such as the pharmaceutically acceptable starches (e.g. corn, potato or tapioca starch), sugars, artificial sweetening agents, powdered celluloses, such as crystalline and microcrystalline celluloses, flours, gelatins, gums, etc.

Useful tablet formulations may be made by conventional compression, wet granulation or dry granulation methods and utilize pharmaceutically acceptable diluents, binding agents, lubricants, disintegrants, surface modifying agents (including surfactants), suspending or stabilizing agents, including, but not limited to, magnesium stearate, stearic acid, sodium lauryl sulfate, talc, sugars, lactose, dextrin, starch, gelatin, cellulose, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, carboxymethylcellulose calcium, polyvinylpyrrolidone, alginic acid, acacia gum, xanthan gum, sodium citrate, complex silicates, calcium carbonate, glycine, sucrose, sorbitol, dicalcium phosphate, calcium sulfate, lactose, kaolin, mannitol, sodium chloride, low melting waxes and ion exchange resins. Preferred surface modifying agents include nonionic and anionic surface modifying agents. Representative examples of surface modifying agents include, but are not limited to, poloxamer 188, benzalkonium chloride, calcium stearate, cetostearyl alcohol,

00000

cetomacrogol emulsifying wax, sorbitan esters, collidol silicon dioxide, phosphates, sodium dodecylsulfate, magnesium aluminum silicate, and triethanolamine. Oral formulations herein may utilize standard delay or time release formulations to alter the absorption of the active compound(s). The oral formulation may also consist of
5 administering the active ingredient in water or fruit juice, containing appropriate solubilizers or emulsifiers as needed.

Liquid carriers may be used in preparing solutions, suspensions, emulsions, syrups and elixirs. The active ingredient of this invention can be dissolved or suspended in a pharmaceutically acceptable liquid carrier such as water, an organic
10 solvent, a mixture of both or pharmaceutically acceptable oils or fat. The liquid carrier can contain other suitable pharmaceutical additives such as solubilizers, emulsifiers, buffers, preservatives, sweeteners, flavoring agents, suspending agents, thickening agents, colors, viscosity regulators, stabilizers or osmo-regulators. Suitable examples of liquid carriers for oral and parenteral administration include
15 water (particularly containing additives as above, e.g., cellulose derivatives, preferably sodium carboxymethyl cellulose solution), alcohols (including monohydric alcohols and polyhydric alcohols, e.g., glycols) and their derivatives, and oils (e.g., fractionated coconut oil and arachis oil). For parenteral administration the carrier can also be an oily ester such as ethyl oleate and isopropyl myristate. Sterile liquid
20 carriers are used in sterile liquid form compositions for parenteral administration. The liquid carrier for pressurized compositions can be halogenated hydrocarbon or other pharmaceutically acceptable propellant.

Liquid pharmaceutical compositions, which are sterile solutions or suspensions, can be utilized by, for example, intramuscular, intraperitoneal or
25 subcutaneous injection. Sterile solutions can also be administered intravenously. Compositions for oral administration may be in either liquid or solid form.

Preferably the pharmaceutical composition is in unit dosage form, e.g., as tablets, capsules, powders, solutions, suspensions, emulsions, granules, or suppositories. In such form, the composition is sub-divided in unit dose containing
30 appropriate quantities of the active ingredient; the unit dosage forms can be packaged compositions, for example, packeted powders, vials, ampoules, prefilled syringes or sachets containing liquids. The unit dosage form can be, for example, a capsule or tablet itself, or it can be the appropriate number of any such compositions

in package form. Such unit dosage form may contain from about 1 mg/kg to about 250 mg/kg, and may given in a single dose or in two or more divided doses. Such doses may be administered in any manner useful in directing the active compounds herein to the recipient's bloodstream, including orally, via implants, parenterally
5 (including intravenous, intraperitoneal and subcutaneous injections), rectally, vaginally, and transdermally. Such administrations may be carried out using the present compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof, in lotions, creams, foams, patches, suspensions, solutions, and suppositories (rectal and vaginal).

When administered for the treatment or inhibition of a particular disease state
10 or disorder, it is understood that the effective dosage may vary depending upon the particular compound utilized, the mode of administration, the condition, and severity thereof, of the condition being treated, as well as the various physical factors related to the individual being treated. In therapeutic application, compounds of the present invention are provided to a patient already suffering from a disease in an amount
15 sufficient to cure or at least partially ameliorate the symptoms of the disease and its complications. An amount adequate to accomplish this is defined as a "therapeutically effective amount". The dosage to be used in the treatment of a specific case must be subjectively determined by the attending physician. The variables involved include the specific condition and the size, age and response
20 pattern of the patient.

In some cases it may be desirable to administer the compounds directly to the airways in the form of an aerosol. For administration by intranasal or intrabrochial inhalation, the compounds of this invention may be formulated into an aqueous or partially aqueous solution.

25 The compounds of this invention may be administered parenterally or intraperitoneally. Solutions or suspensions of these active compounds as a free base or pharmaceutically acceptable salt may be prepared in water suitably mixed with a surfactant such as hydroxyl-propylcellulose. Dispersions may also be prepared in glycerol, liquid polyethylene glycols and mixtures thereof in oils. Under
30 ordinary conditions of storage and use, these preparations contain a preservative to inhibit the growth of microorganisms.

The pharmaceutical forms suitable for injectable use include sterile aqueous solutions or dispersions and sterile powders for the extemporaneous preparation of

00000

sterile injectable solutions or dispersions. In all cases, the form must be sterile and must be fluid to the extent that easy syringability exists. It must be stable under the conditions of manufacture and storage and must be preserved against the contaminating action of microorganisms such as bacteria and fungi. The carrier can be a solvent or dispersion medium containing, for example, water, ethanol, polyol (e.g., glycerol, propylene glycol and liquid polyethylene glycol), suitable mixtures thereof, and vegetable oils.

The compounds of this invention can be administered transdermally through the use of a transdermal patch. For the purposes of this disclosure, transdermal administrations are understood to include all administrations across the surface of the body and the inner linings of bodily passages including epithelial and mucosal tissues. Such administrations may be carried out using the present compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof, in lotions, creams, foams, patches, suspensions, solutions, and suppositories (rectal and vaginal).

Transdermal administration may be accomplished through the use of a transdermal patch containing the active compound and a carrier that is inert to the active compound, is non-toxic to the skin, and allows delivery of the agent for systemic absorption into the blood stream via the skin. The carrier may take any number of forms such as creams and ointments, pastes, gels and occlusive devices. The creams and ointments may be viscous liquid or semisolid emulsions of either the oil-in-water or water-in-oil type. Pastes comprised of absorptive powders dispersed in petroleum or hydrophilic petroleum containing the active ingredient may also be suitable. A variety of occlusive devices may be used to release the active ingredient into the blood stream, such as a semi-permeable membrane covering a reservoir containing the active ingredient with or without a carrier, or a matrix containing the active ingredient. Other occlusive devices are known in the literature.

The compounds of this invention may be administered rectally or vaginally in the form of a conventional suppository. Suppository formulations may be made from traditional materials, including cocoa butter, with or without the addition of waxes to alter the suppository's melting point, and glycerin. Water soluble suppository bases, such as polyethylene glycols of various molecular weights, may also be used.

In certain embodiments, the present invention is directed to prodrugs. Various forms of prodrugs are known in the art, for example, as discussed in, for

example, Bundgaard, (ed.), Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), Methods in Enzymology, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al. (ed.), "Design and Application of Prodrugs", Textbook of Drug Design and Development, Chapter 5, 113-191 (1991), Bundgaard, et al., Journal of Drug Deliver
5 reviews, 8:1-38 (1992), Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 et seq. (1988); and Higuchi and Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975).

It is understood that the dosage, regimen and mode of administration of these compounds will vary according to the malady and the individual being treated and will
10 be subject to the judgment of the medical practitioner involved. It is preferred that the administration of one or more of the compounds herein begin at a low dose and be increased until the desired effects are achieved.

For a more clear understanding of the invention, and in order to illustrate the invention more clearly, specific examples thereof are set forth hereinbelow. The
15 following examples are merely illustrative and are not to be understood as limiting the scope and underlying principles of the invention in any way. Various modifications of the invention, in addition to those described herein, will be apparent to those skilled in the art from the foregoing description. Such modifications are also intended to fall within the scope of the appended claims.

20 Unless otherwise stated, all parts are parts by weight. The following abbreviations are used: EtOH is ethanol, MeOH is methanol, EtOAc is ethyl acetate, IPA is isopropanol, Et₃N is triethylamine, DMSO is dimethylsulfoxide, HPLC is high performance liquid chromatography, NMR is proton nuclear magnetic resonance, and MS is mass spectroscopy with (+) referring to the positive mode which generally
25 gives a M+1 (or M+H) absorption where M designates the molecular mass.

00032

EXAMPLE 1**Preparation of 8-(4-tert-Butylphenyl)-8-phenyl-2,3,4,8-tetrahydroimidazol[1, 5-a]pyrimidin-6-amine****Step a) Ethyl-mandelimide hydrochloride**

5 Under a nitrogen atmosphere, into a cold (0°C) solution of benzaldehyde cyanohydrin (100 g, 0.75 mol) and ethanol in ether was added dropwise a freshly prepared ether-HCl solution (0.5 mol, 150 mL) over 30 minutes. The reaction mixture was stirred at 0°C for 6 hours and then kept at 40°C for 18 hours. The resulting suspension was diluted with hexanes and filtered. The filtercake was dried to give
10 ethyl-mandelimide hydrochloride as a light yellow solid (110 g, 82% yield, mp 116°C). MS m/e (M+H)⁺ 180.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.22 (t, 3H), 3.64 (bs, 2H), 4.41 (m, 2H), 5.51 (s, 1H), 7.41 (m, 5H).

Step b) 2-(4,5,6,Tetrahydropyrimidyl) phenyl methanol

Under a nitrogen atmosphere, into a cold (0°C) suspension of ethyl-
15 mandelimide hydrochloride (52 g, 0.241 mol) in ethanol was added dropwise diaminopropane (18.1 g, 0.241 mol) over 10 minutes. The suspension was heated at reflux temperature for 18 h, cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. Crystallization of the resultant residue from ethanol and isopropanol gave 2-
(4,5,6,tetrahydropyrimidyl) phenyl methanol hydrochloride. The hydrochloride salt
20 was dissolved in water and filtered. The filtrate was basified, with cooling, with NaOH (2.5 N, 30 mL) and filtered. The filtercake was air-dried to give 2-
(4,5,6,tetrahydropyrimidyl) phenyl methanol as a white solid (36.5 g, 80 % yield, mp 180°C). MS m/e (M+H)⁺ 191; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.57 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 4.78 (s, 1H), 6.20 (bs, 2H), 7.30, (m, 3H), 7.38 (m, 2H).

25 Step c) 2-(4,5,6, Tetrahydropyrimidyl) phenyl ketone

Into a stirred suspension of 2-(4, 5, 6 tetrahydropyrimidyl) phenyl methanol
(28.2 g, 0.148 mol) in methylene chloride was added all at once manganese oxide
(50 mol). The mixture was stirred at room temperature for 48 h and filtered through
solka floc. The filtercake was washed with chloroform. The filtrates were combined
30 and concentrated. The resultant residue was crystallized from chloroform, ether and hexanes to afford 2-(4,5,6,-tetrahydropyrimidyl) phenyl ketone as a light yellow solid
(26.1 g, 85 % yield, mp 80°C). MS m/e (M+H)⁺ 189; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.68 (m, 2H), 3.31 (m, 4H), 7.09 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.60, (m, 1H), 8.04 (m, 2H).

Step d) (4-tert-Butylphenyl)(phenyl)-1,4,5,6,-tetrahydropyrimidin-2-ylmethanol

Under a nitrogen atmosphere, CuI (50 mg) was added at room temperature to a freshly prepared 4-tert-butyl phenyl magnesium bromide [made by refluxing Mg
5 (0.96 g, 39.31 mmol) and 1-bromo-tert-butylbenzene (8.49 g, 39.83 mmol) in THF (40 mL) for 4 hours] followed by a solution of 2-(4,5,6,tetrahydropyrimidinyl) phenyl ketone (example 1, step c, 3 g, 15.9 mmol) in THF (20 mL). The reaction mixture was heated at reflux temperature for 20 h, cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. The resultant residue was dispersed in aqueous NH₄Cl, acidified with HCl
10 (6N, 16 mL) and extracted with ether. Under cooling, the aqueous phase was basified with NH₄OH (30%, 50 mL) and extracted with chloroform. The chloroform extracts were combined, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Crystallization of this residue from isopropanol, gave (4-tert-butylphenyl)(phenyl)-1,4,5,6,-tetrahydropyrimidin-2-ylmethanol as a white solid (1.55 g, 30% yield, mp
15 151°C). MS m/e (M+H)⁺ 323.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.27 (s, 9H), 1.64 (m, 2H) 3.24 (m, 4H), 6.4 (bs, 2H), 7.23-7.34 (m, 9H).

Step e) 2-[(4-tert-Butylphenyl)(chloro)phenylmethyl]-1,4,5,6,-tetrahydropyrimidine.

Under a nitrogen atmosphere, into a cold (0°C) solution of (4-tert-butylphenyl)(phenyl)-1, 4, 5, 6, -tetrahydropyrimidin-2-ylmethanol (2.7 g, 8.37 mmol)
20 in CHCl₃ was added SOCl₂ (1.9 mL) over 10 minutes. The reaction mixture was heated at reflux temperature for 4 h and concentrated *in vacuo*. The resultant residue was dissolved in benzene and concentrated *in vacuo* to dryness twice. The final residue was crystallized from chloroform and ether to afford 2-[(4-tert-butyl-
25 phenyl)(chloro)phenylmethyl]-1,4,5,6,-tetrahydropyrimidine as an off white solid (2.4 g, 84 % yield, mp 79°C). MS m/e (M+H)⁺ 341; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.26 (s, 9H), 1.90 (m, 2H) 3.43 (m, 4H), 7.26 (d, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.48 (m, 5H), 9.42 (bs, 1H).

Step f) (4-tert-Butylphenyl)(phenyl)-1,4,5,6,-tetrahydropyrimidin-2-ylmethylamine.

A solution of 2-[(4-tert-butylphenyl)(chloro)phenylmethyl]-1,4,5,6,-tetrahydropyrimidin (1 g, 2.65 mmol) in EtOH and a freshly prepared EtOH-NH₃ saturated solution (10 mL) was heated in a sealed vessel, at 60°C for 24 h. The

00002

volatiles were removed *in vacuo* and the residue was dissolved in NaOH (2.5 N) and extracted with chloroform. The combined chloroform extracts were dried over K₂CO₃ and concentrated *in vacuo* to give (4-tert-butylphenyl)(phenyl)-1,4,5,6,-tetrahydropyrimidin-2-ylmethylamine as a brown thick oil (0.76 g, 89 %). MS m/e (M+H)⁺ 322.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.23 (s, 9H), 1.60 (m, 2H) 3.20 (m, 4H), 3.35 (bs, 3H), 7.18-7.38 (m, 9H).

Step g) 8-(4-tert-Butylphenyl)-8-phenyl-2,3,4,8-tetrahydroimidazol[1,5-a]pyrimidin-6-amine

Under a nitrogen atmosphere, a solution of (4-tert-butylphenyl)(phenyl)-1,4,5,6,-tetrahydropyrimidin-2-ylmethylamine (0.76 g, 2.36 mmol) and cyanogen bromide (1.1 g, 9.45 mmol) in CHCl₃ was heated at reflux temperature for 40 h, cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. The resultant residue was dispersed in aqueous NH₄Cl, basified with NaOH (2.5 N) and extracted with chloroform. The organic extracts were combined, dried over K₂CO₃ and concentrated *in vacuo*. Purification of this residue by flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/EtOAc/MeOH/Et₃N, 2/2/5.9/0.1) gave the title compound as a white solid (0.075 g, 9.1 % yield); mp 139 °C; MS m/e (M-H)⁻ 345; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.22 (s, 9H), 1.66 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 6.15 (bs, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.22 (m, 4H), 7.40 (d, 2H), 7.52 (d, 2H).

EXAMPLE 2

Preparation of 8-(3-Benzylphenyl)-8-phenyl-2,3,4,8-tetrahydroimidazol[1,5-a]pyrimidin-6-amine

Step a) 1-Benzyl-3-bromobenzene

Under a nitrogen atmosphere, into a cold (10°C) solution of trifluoroacetic acid (240 mL) was added a solution of 3-bromobenzophenone (11 g, 42.1 mmol) in CH₂Cl₂ (120 mL) over 10 minutes, followed by slow addition of NaBH₄-pellets (19 g) over 1 hour. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 h, poured into ice, basified with NaOH (50%) to pH 8 and extracted with ether. The organic extracts were combined, dried over MgSO₄, treated with charcoal and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give 1-benzyl-3-bromobenzene as an oil (9.65 g,

92% yield) MS m/e (M+H)⁺ 248; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.89 (s, 2H), 7.19-7.39 (m, 9H).

Step b) (3-Benzylphenyl)phenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylmethanol

5 Using essentially the same procedure described in Example, 1 step d, and employing 3-benzylphenyl(bromo)magnesium and 2-(4,5,6-tetrahydropyrimidinyl)phenyl ketone, a residue is obtained. Purification of this residue by flash chromatography on silica gel (CHCl₃/MeOH/Et₃N 1.9/8/0.1), and crystallization from isopropanol gave (3-benzylphenyl)phenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylmethanol
10 as a white solid (1.2 g, 19 % yield); m.p. 86°C; MS m/e (M+H)⁺ 357.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.60 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 6.71 (bs, 2H), 7.19-7.29 (m, 14H).

Step c) 2-[(3-Benzylphenyl)(chloro)phenylmethyl]-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine

15 Using essentially the same procedure described in Example, 1 step e, and employing (3-benzylphenyl)(phenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylmethanol, 2-[(3-benzylphenyl)(chloro)phenylmethyl]-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine was obtained as a light brown solid (1.3 g, 91 % yield, m.p. 70°C). MS m/e (M+H)⁺ 375.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.90 (m, 2H), 3.43 (m, 4H), 3.99 (s, 2H), 7.21-7.48 (m, 14H), 9.44
20 (s, 2H).

Step d) (3-Benzylphenyl)(phenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylmethylamine

Using essentially the same procedure described in Example, 1 step f, and employing 2-[(3-benzylphenyl)(chloro)phenylmethyl]-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine,
25 (3-benzylphenyl)(phenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylmethylamine was obtained as a brown thick oil (0.85 g, 89 % yield).); MS m/e (M+H)⁺ 356.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.55 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 6.15 (bs, 3H), 7.18-7.26 (m, 14H).

Step e) 8-(3-benzylphenyl)-8-phenyl-2,3,4,8-tetrahydroimidazol[1,5-a]pyrimidin-6-amine

30 Using essentially the same procedure described in Example, 1 step g, and employing [(3-benzylphenyl)(phenyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylmethylamine, and purifying by flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/EtOAc/MeOH/Et₃N,

00030

2/2/5.9/0.1), the title compound is obtained as a white solid (0.07 g, 8 % yield, mp 80°C); MS m/e (M-H)⁻ 379; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.65 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 6.50 (bs, 2H), 7.00 (m, 1H), 7.15 (m, 5H), 7.22 (m, 4H), 7.31 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.44 (m, 2H).

5

EXAMPLE 3

Preparation of 8-[3-(4-Fluorophenoxy)phenyl]-8-phenyl-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-6-amine

10 Step a) [3-(4-Methoxybenzyl)phenyl](phenyl)1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylmethanol

Using essentially the same procedure described in Example, 1 step d, and employing bromo[3-(4-fluorophenoxy)phenyl]magnesium and purifying by flash chromatography on silica gel (CHCl₃/MeOH/Et₃N 1.9/8/0.1) and then by
15 crystallization from isopropanol, [3-(4-methoxybenzyl)phenyl](phenyl)1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylmethanol is obtained as a white solid (3.56 g, 71 % yield, m.p. 64°C.); MS m/e (M-H)⁻ 375.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.61 (m, 2H), 3.23 (bs, 4H), 6.89 (dd, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.04 (m, 3H), 7.19 (d, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.32 (m, 6H).

20 Step b) 2-{Chloro[3-(4-fluorophenoxy)phenyl]phenylmethyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine

Using essentially the same procedure described in Example, 1 step e, and employing [3-(4-methoxybenzyl)phenyl](phenyl)1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylmethanol, 2-{chloro[3-(4-fluorophenoxy)phenyl]phenylmethyl}-1,4,5,6-
25 tetrahydropyrimidine is obtained as a light brown solid (1.4 g, 79 % yield, m.p. 109°C.); MS m/e (M+H)⁺ 395.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.90 (m, 2H), 3.44 (bs, 4H), 6.90 (t, 1H), 7.09 (m, 4H), 7.24 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.49 (m, 3H), 9.50 (s, 2H).

30 Step c) [3-(4-Fuorophenoxy)phenyl](phenyl)1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylmethylamine

Using essentially the same procedure described in Example, 1 step f, and employing 2-{chloro[3-(4-fluorophenoxy)phenyl]phenylmethyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine, afforded [3-(4-fuorophenoxy)phenyl](phenyl)1,4,5,6-

tetrahydropyrimidin-2-ylmethylamine as an off white solid (0.635 g, 53 % yield, mp 78°C). MS m/e (M+H)⁺ 376; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.53 (m, 2H), 2.62 (bs, 2H), 3.17 (bs, 4H), 6.0 (bs, 1H), 6.82 (m, 1H), 7.01 (m, 4H), 7.19 (m, 3H), 7.21 (m, 3H), 7.29 (m, 2H).

5 **Step d) 8-[3-(4-Fluorophenoxy)phenyl]-8-phenyl-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-6-amine**

Using essentially the same procedure described in Example, 1 step g and employing 3-(4-fluorophenoxy)phenyl](phenyl)1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylmethylamine and purifying by flash chromatography on silica gel
10 (CH₂Cl₂/EtOAc/MeOH/Et₃N, 2/2/5.9/0.1), the title product is obtained as a white solid (0.09 g, 13% yield, mp 165°C); MS m/e (M+H)⁺ 401; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.74 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 6.85 (dd, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.18-7.32 (m, 7H), 7.40 (d, 2H), NH₂ is very broad resonance.

15

EXAMPLE 4

Preparation of 8-[3-(4-Methoxybenzyl)phenyl]-8-phenyl-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-6-amine

Step a) 1-Bromo-3-(4-methoxybenzyl)benzene

20 Using essentially the same procedure described in Example 2 step a and employing (3-bromophenyl)(4'-methoxyphenyl)methanone and purifying by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc 95/5), 1-bromo-3-(4-methoxybenzyl)benzene is obtained as a colorless oil (15.2 g, 80% yield). MS m/e (M)⁺ 276; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.66 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 6.82 (m, 2H), 7.17 (d, 2H),
25 7.19 (d, 2H), 7.35 (m, 2H).

Step b) [3-(4-Methoxybenzyl)phenyl](phenyl)1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylmethanol

Using essentially the same procedure described in Example, 1 step d, and employing 1-bromo[3-(4-methoxybenzyl)phenyl]magnesium and purifying by flash
30 chromatography on silica gel (CHCl₃/MeOH/Et₃N 1.9/8/0.1) and then by crystallization from isopropanol, afforded) [3-(4-methoxybenzyl)phenyl]-(phenyl)1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylmethanol as a white solid (2.2 g, 50% yield,

m.p. 92°C). MS m/e (M+H)⁺ 387.1; ¹H NMR (400 MHZ, DMSO-d₆) δ 1.59 (m, 2H), 3.22 (bs, 4H), 6.20 (bs, 1H), 6.84 (d, 2H), 7.1 (m, 4H), 7.23 (m, 4H), 7.29 (m, 4H).

Step c) 2-{Chloro[3-(4-methoxybenzyl)phenyl]phenylmethyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine

5 Using essentially the same procedure described in Example 1, step e, and employing 3-(4-methoxybenzyl)phenyl](phenyl)1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylmethanol afforded 2-{chloro[3-(4-methoxybenzyl)phenyl]phenylmethyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine as a light brown solid (1.65 g, 81% yield, m.p. 125°C). MS m/e (M+H)⁺ 405.1; ¹H NMR (400 MHZ, DMSO-d₆) δ 1.90 (m, 2H), 3.44 (bs, 4H), 3.71 (s, 10 3H), 3.92 (s, 2H), 6.85 (dd, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.41 (t, 1H), 7.49 (m, 3H), 9.44 (s, 1H).

Step d) [3-(4-Methoxybenzyl)phenyl](phenyl)1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylmethylamine

Using essentially the same procedure described in Example, 1 step f and 15 employing 2-{chloro[3-(4-methoxybenzyl)phenyl]phenylmethyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine, gave [3-(4-methoxybenzyl)phenyl](phenyl)1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylmethylamine as a brown thick oil (1.55 g, 98% yield). MS m/e (M+H)⁺ 386.7; ¹H NMR (400 MHZ, DMSO-d₆) δ 1.52 (m, 2H), 3.12 (m, 4H), 3.27 (bs, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 6.79 (d, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.22 (m, 8H).

20 **Step e) 8-[3-(4-Methoxybenzyl)phenyl]-8-phenyl-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-6-amine**

Using essentially the same procedure described in Example, 1, step g, and employing [3-(4-methoxybenzyl)phenyl](phenyl)1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylmethylamine and purifying by flash chromatography on silica gel 25 (CH₂Cl₂/EtOAc/MeOH/Et₃N, 2/2/5.9/0.1), the title product is obtained as a white solid (0.13 g, 8% yield, mp 132°C); MS m/e (M+H)⁺ 411; ¹H NMR (400 MHZ, DMSO-d₆) δ 1.66 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 6.30 (bs, 2H), 6.81 (d, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.16 (q, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.30 (md, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.44 (d, 2H).

30

EXAMPLE 5

Preparation of 8-[3-(4-Fluorobenzyl)phenyl]-8-phenyl-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-6-amine

Step a) 1-Bromo-3-(4-fluorobenzyl)benzene

5 Using essentially the same procedure described in Example 2, step a, and employing (3-bromophenyl)(4-fluorophenyl)methanone and purifying by flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc 95/5), 1-bromo-3-(4-fluorobenzyl)-benzene is obtained as a colorless oil (15.2 g, 80% yield). MS m/e (M)⁺ 266; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.92 (s, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.23 (m, 4H), 7.36 (m, 1H), 7.43
10 (bs, 1H).

Step b) [3-(4-Fluorobenzyl)phenyl](phenyl)1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylmethanol

 Using essentially the same procedure described in Example 1, step d, and employing 1-bromo[3-(4-fluorobenzyl)phenyl]magnesium and purifying by flash
15 chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/EtOAc/IPA/Et₃N 3.9/2/4/0.1) and then by crystallization from isopropanol, [3-(4-fluorobenzyl)phenyl](phenyl)1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylmethanol is obtained as a white solid (2.2 g, 77% yield, mp 60°C). MS m/e (M+H)⁺ 375.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.62 (m, 2H), 3.23 (bs, 4H), 3.90 (s, 2H), 6.80 (bs, 2H), 7.09 (m, 4H), 7.20 (m, 4H), 7.29 (m, 5H). **Step c) 2-**

20 **{Chloro[3-(4-fluorobenzyl)phenyl]phenylmethyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine**

 Using essentially the same procedure as described in Example 1, step e, and employing [3-(4-fluorobenzyl)phenyl](phenyl)1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylmethanol, 2-{chloro[3-(4-fluorobenzyl)phenyl]phenylmethyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine is obtained as a light yellow solid (2.2 g, 98% yield, mp 74°C).
25 MS m/e (M+H)⁺ 393.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.89 (m, 2H), 3.40 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.19 (m, 4H), 7.21 (m, 3H), 7.38 (t, 1H), 7.45 (m, 3H), 9.40 (s, 1H).

Step d) [[3-(4-Fluorobenzyl)phenyl](phenyl)1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylmethyl]amine.

30 Using essentially the same procedure as described in Example 1, step f, and employing 2-{chloro[3-(4-fluorobenzyl)phenyl]phenylmethyl}-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine, a residue was obtained. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/EtOAc/IPA/Et₃N 1.9/2/6/0.1) gave [[3-(4-

fluorobenzyl)phenyl]- (phenyl)1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylmethyl]amine as a thick yellow oil (1.35 g, 64% yield). MS m/e (M+H)⁺ 374.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.53 (m, 2H), 2.65 (bs, 2H), 3.17 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 6.0 (bs, 1H), 7.0-7.25 (m, 13H).

5 **Step e) 8-[3-(4-Fluorobenzyl)phenyl]-8-phenyl-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-6-amine.**

Using essentially the same procedure as described in Example 1, step g, and employing [[3-(4-fluorobenzyl)phenyl](phenyl)1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylmethyl]amine, a residue was obtained. Purification of the residue by flash
10 chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/EtOAc/MeOH/Et₃N, 2/2/5.9/0.1) gave 8-[3-(4-fluorobenzyl)phenyl]-8-phenyl-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-6-amine as a white solid (0.30 g, 21 % yield, mp 152 °C); MS m/e (M+H)⁺ 399; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.66 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 6.50 (bs, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.17 (m, 4H), 7.22 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.43 (d,
15 2H).

EXAMPLE 6

20 **Preparation of 8-Phenyl-8-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-6-amine**

Step a) 3-Trifluoromethylphenylmagnesium bromide

Into a solution containing 3-bromo-trifluoromethylbenzene (15 g, 65, mmol) and THF (50 mL) was added magnesium metal (1.6 g, 66 mmol). The reaction was heated to reflux 18 hours. Then cooled to room temperature and used immediately.

25 **Step b) Phenyl-(1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin-2-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl)-methanol**

Into the above-prepared Grignard solution was added CuI (0.8 g, 4.4 mmol) at room temperature followed by 2-(4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl) phenyl ketone, (5 g, 26.5 mmol). The reaction was heated to reflux for 18 h and concentrated *in vacuo*.
30 The resultant residue was taken in 1N HCl, washed with ether, basified with solid NaHCO₃ and extracted with ethyl acetate. The organic extracts were combined, dried over MgSO₄ and concentrated to dryness to afford phenyl-(1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin-2-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl)-methanol as an off white solid (5g, 57% yield).

MS *m/e* 255 (M)⁺; ¹HNMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 1.75 (m, 2H), 3.3 (m, 4H), 7.4 (m, 5H), 7.65 (m, 4H).

Step c) 2-[(3-Trifluoromethylphenyl)(chloro)phenylmethyl]-1,4,5,6,-tetrahydropyrimidine

5 A solution of Phenyl-(1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin-2-yl)-3-trifluoromethyl-phenyl)-methanol (4.5 g, 13 mmol) in CHCl₃ was treated with SOCl₂ (3 mL) heated at reflux temperature for 4 h, cooled to room temperature and concentrated *in vacuo* to give 2-[(3-trifluoromethylphenyl)(chloro)phenylmethyl]-1,4,5,6,-tetrahydropyrimidine as a yellow solid (4.5 g, 96% yield). MS *m/e* 255 (M)⁺; ¹HNMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ
10 1.95 (m, 2H), 3.5 (m, 5H), 7.39 (m, 2H), 7.5 (m, 3H), 7.7 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 9.6 (b, 2H).

Step d) 2-[(3-Trifluoromethylphenyl)(phenyl)]-1,4,5,6,-tetrahydropyrimidin-2-ylmethylamine

Into a container, cooled to -30 °C, was added 2-[(3-trifluoromethylphenyl)-
15 (chloro)phenylmethyl]-1,4,5,6,-tetrahydropyrimidine (2g, 5.6 mmol) and ammonia dissolved in isopropyl alcohol 8N (20 mL). The container was sealed, heated to 60°C for 16 h and cooled to room temperature. The reaction mixture was removed and concentrated *in vacuo*. The residue was dispersed in 2.5N NaOH and extracted with CH₂Cl₂. The extracts were combined, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*
20 to give 2-[(3-trifluoromethylphenyl)(phenyl)]-1,4,5,6,-tetrahydropyrimidin-2-ylmethylamine as a brown oil (1.5g. MS *m/e* 334 (M)⁺.

Step e) 8-Phenyl-8-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-6-amine

A solution of 2-[(3-trifluoromethylphenyl)(phenyl)]-1,4,5,6,-tetrahydropyrimidin-
25 2-ylmethylamine (1.3 g, 3.9 mmol) in CHCl₃ was treated with BrCN (1.6 g, 15.6 mmol), heated at reflux temperature for 48 h, cooled to room temperature and poured into NaOH 2.5N. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with CHCl₃. The extracts were combined with the original organic phase, dried over MgSO₄ and concentrated to dryness. The resultant residue was purified by flash
30 chromatography on silica gel in; isopropyl alcohol/ ethanol/ methylene chloride/ triethyl amine (6:2:2:1 drop) to give the title product as a light brown solid (0.2 g, 20% yield) was recovered. MS *m/e* 357 (M)⁺; ¹HNMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 1.75 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.5 (m, 4H), 7.95 (m, 2H).

00012

EXAMPLE 7**Preparation of 8-(3-Methoxyphenyl)-8-phenyl-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-6-amine****Step a) Phenyl-(1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin-2-yl)-3-methoxy-phenyl)-methanol**

Using essentially the same procedure described in Example 6, step b, and employing 2-(4,5,6-tetrahydropyrimidinyl) phenyl ketone and 3-methoxy-phenyl magnesium bromide, phenyl-(1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin-2-yl)-3-methoxy-phenyl)-methanol was obtained as a light brown solid. ¹HNMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.8 (m, 2H), 3.4 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 6.95 (m, 3H), 7.3 (m, 3H), 7.4 (m, 3H).

Step b) 2-[(3-Methoxy-phenyl)(chloro)phenylmethyl]-1,4,5,6,-tetrahydropyrimidin

Using essentially the same procedure described in Example 6, step c, and employing phenyl-(1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin-2-yl)-3-methoxy-phenyl)-methanol, 2-[(3-methoxy-phenyl)(chloro)phenylmethyl]-1,4,5,6,-tetrahydropyrimidin was obtained as a brown solid. ¹HNMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.95 (m, 2H), 3.4 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 6.8 (s, 1H), 6.9 (dd, 1H), 7.1 (dd, 1H), 7.4 (m, 4H), 7.5 (m, 4H), 9.4 (b, 2H).

Step c) 2-[(3-Methoxyphenyl)(phenyl)]-1,4,5,6,-tetrahydropyrimidin-2-ylmethylamine

Using essentially the same procedure described in Example 6, step d, and employing 2-[(3-methoxyphenyl)(chloro)phenylmethyl]-1,4,5,6,-tetrahydropyrimidine, 2-[(3-methoxyphenyl)(phenyl)]-1,4,5,6,-tetrahydropyrimidin-2-ylmethylamine was obtained as a brown oil. MS *m/e* 296 (M)⁺.

Step d) 8-(3-methoxyphenyl)-8-phenyl-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-6-amine

Using essentially the same procedure described in Example 6, step e, and employing 2-[(3-methoxyphenyl)(phenyl)]-1,4,5,6,-tetrahydropyrimidin-2-ylmethylamine, the title compound was obtained as a white solid. MS *m/e* 319 (M)⁺; ¹HNMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.6 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.6 (s, 3H), 6.7 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.4 (d, 2H).

EXAMPLE 8**Preparation of 7-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-7-(3-propoxyphenyl)-2,7-dihydro-3H-imidazo[1,5-a]imidazol-5-amine****5 Step a) Ethyl 2-hydroxy-2-(4-methoxy-3-methylphenyl)ethanimidoate hydrochloride**

A mixture of 4-methoxy-3-methylbenzaldehyde (17.6 mL) and trimethylsilyl cyanide (18.7 mL) was treated with zinc iodide (0.600 g), stirred for 3 h, treated with diethyl ether and filtered through a cellite pad. The filtrate was evaporated. The
 10 resultant residue was dissolved in absolute ethanol, cooled to -20 °C and saturated with gaseous hydrogen chloride (40 g). The solution was slowly warmed up to room temperature and concentrated *in vacuo*. The resultant residue was triturated with diethyl ether and filtered. The filtercake was dried under vacuum to give ethyl 2-hydroxy-2-(4-methoxy-3-methylphenyl)ethanimidoate hydrochloride as a yellow solid
 15 (28.55 g), characterized by LCMS analysis. LCMS Conditions: HP 1100 HPLC system; Waters Xterra MS C18, 2 mm (i.d.) x 50 mm (length), 3.5 μ m column, set at 50°C; Flow rate 1.0 mL/min; Solvent A: 0.02% NH₄OH in water; Solvent B 0.02% NH₄OH in ACN; Gradient: Time 0: 10% B; 2.5 min 90% B; 3 min 90% B; Sample concentration: ~2.0mM; Injection volume: 5 μ L; Detection: 220nm, 254nm DAD.

20 Step b) [4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl(4-methoxy-3-methylphenyl)(3-propoxyphenyl)methyl]amine

Using a procedure analogous to the one disclosed in U.S. 3926994 and employing ethyl 2-hydroxy-2-(4-methoxy-3-methylphenyl)ethanimidoate hydrochloride salt with 1,2-ethyldiamine, and subsequent reaction with 3-propyloxy
 25 phenylmagnesium bromide was dissolved in chloroform (20 mL) gave a reaction mixture. Diisopropylethylamine (2 mL) was added to the reaction mixture, followed by thionyl chloride (1 mL). After 1 hour the reaction mixture was diluted with acetonitrile and cooled to -78°C. The reaction solution was saturated with gaseous ammonia (20 g). The flask was sealed and warmed up to room temperature. After 1
 30 hour the solution was again cooled down to -78°C and the ammonia was slowly evaporated. Following the removal of ammonia, the remaining solvents were evaporated and the residue was taken up in ethyl acetate, filtered through a pad of silica. The silica pad was eluted with ethyl acetate, then with (40/5/5) ethyl

00024

acetate/methanol/ammonium hydroxide. The eluents were combined and concentrated *in vacuo* to afford [4,5-Dihydro-1*H*-imidazol-2-yl(4-methoxy-3-methylphenyl)(3-propoxyphenyl)methyl]amine as a yellow amorphous solid (0.6 g), characterized by LCMS analysis. LCMS Conditions: HP 1100 HPLC system; Waters Xterra MS C18, 2 mm (i.d.) x 50 mm (length), 3.5 μ m column, set at 50°C; Flow rate 1.0 mL/min; Solvent A: 0.02% NH₄OH in water; Solvent B 0.02% NH₄OH in ACN; Gradient: Time 0: 10% B; 2.5 min 90% B; 3 min 90% B; Sample concentration: ~2.0mM; Injection volume: 5 μ L; Detection: 220nm, 254nm DAD.

10 **Step c) 7-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-7-(3-propoxyphenyl)-2,7-dihydro-3*H*-imidazo[1,5-*a*]imidazol-5-amine.**

A solution of [4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl(4-methoxy-3-methylphenyl)(3-propoxyphenyl)methyl]amine (0.6 g) in chloroform is treated with cyanogen bromide (0.581 g), heated at 60°C for 5 days and filtered through a pad of silica. The silica pad was eluted with ethyl acetate, followed by elution with (40:5:5) ethyl acetate: methanol: ammonium hydroxide. The eluents were combined and concentrated *in vacuo* to give a thick yellow oil, which was purified by Gilson preparative reverse phase HPLC system: YMC Pro C18, 20 mm x 50 mm ID, 5 μ M column; 2 mL injection; Solvent A: 0.02% NH₄OH/water; Solvent B: 0.02% NH₄OH/acetonitrile; Gradient: Time 0: 95% A; 2 min: 95% A; 14 min: 10% A, 15 min: 10% A, 16 min: 95% A; Flow rate 22.5 mL/min; Detection: 254 nm DAD to afford the title compound was as an off-white, amorphous solid (0.131 g), characterized by LCMS analysis. LCMS Conditions: HP 1100 HPLC system; Waters Xterra MS C18, 2 mm (i.d.) x 50 mm (length), 3.5 μ m column, set at 50°C; Flow rate 1.0 mL/min; Solvent A: 0.02% NH₄OH in water; Solvent B 0.02% NH₄OH in ACN; Gradient: Time 0: 10% B; 2.5 min 90% B; 3 min 90% B; Sample concentration: ~2.0mM; Injection volume: 5 μ L; Detection: 220nm, 254nm DAD; retention time: 2.34 min, [M-H] 377, [M+H] 379.

EXAMPLE 9

30 **Preparation of 8-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-8-(3-propoxyphenyl)-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-*a*]pyrimidin-6-amine**

Using essentially the same procedure described in Example 8 and employing 1,3-propyldiamine in place of 1,2-ethyldiamine, the title compound was obtained as

an off-white, amorphous solid, characterized by LCMS analysis. LCMS Conditions: HP 1100 HPLC system; Waters Xterra MS C18, 2 mm (i.d.) x 50 mm (length), 3.5 μ m column, set at 50°C; Flow rate 1.0 mL/min; Solvent A: 0.02% NH₄OH in water; Solvent B 0.02% NH₄OH in ACN; Gradient: Time 0: 10% B; 2.5 min 90% B; 3 min 90% B; Sample concentration: ~2.0mM; Injection volume: 5 μ L; Detection: 220nm, 254nm DAD; (retention time: 2.43 min, [M-H] 391, [M+H] 393.

EXAMPLE 10

10 Preparation of 8-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-3,3-dimethyl-8-(3-propoxyphenyl)-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-6-amine

Using essentially the same procedure described in Example 8 and employing 1,3-diamino-2,2-dimethylpropane in place of 1,2-ethyldiamine, the title compound was obtained as an off-white, amorphous solid, characterized by LCMS analysis.

15 LCMS Conditions: HP 1100 HPLC system; Waters Xterra MS C18, 2 mm (i.d.) x 50 mm (length), 3.5 μ m column, set at 50°C; Flow rate 1.0 mL/min; Solvent A: 0.02% NH₄OH in water; Solvent B 0.02% NH₄OH in ACN; Gradient: Time 0: 10% B; 2.5 min 90% B; 3 min 90% B; Sample concentration: ~2.0mM; Injection volume: 5 μ L; Detection: 220nm, 254nm DAD; (retention time: 2.74 min, [M-H] 419, [M+H] 421).

20

EXAMPLE 11

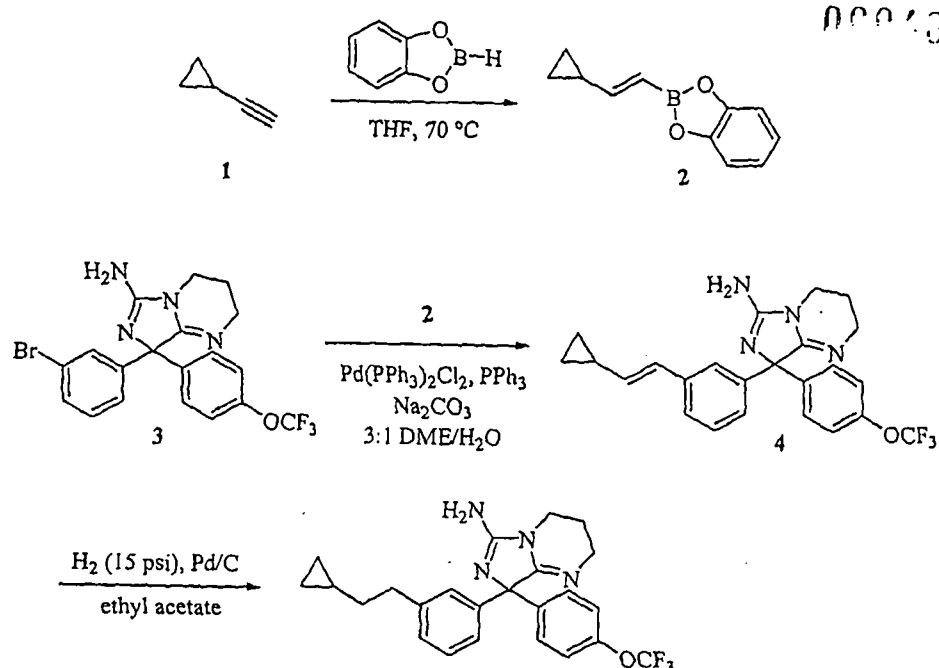
Preparation of 8,8-Diphenyl-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-6-amine

Using essentially the same procedure described in Example 8 and employing benzaldehyde, 1,3-propyldiamine and phenylmagnesium bromide, the title compound is obtained, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.62 (m, 2H), 3.4 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 6.2 (brs, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.3 (m, 4H), 7.55 (m, 4H); MS m/e (M)⁺ 291.

30

EXAMPLE 12

Preparation of 8-[3-(2-Cyclopropyl-ethyl)-phenyl]-8-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-2,3,4,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pyrimidin-6-ylamine



Preparation of Compound 2

A mixture of 3-cyclopropyl-1-propyne (1.00 g, 15.1 mmol) and catechol borane (2.72 g, 22.6 mmol) in tetrahydrofuran (70 mL) was heated at reflux for 3 h, cooled to room temperature and concentrated. Purification by flash chromatography (silica 1:1 hexanes/ethyl acetate) afforded 1.05 g of **2** as a colorless syrup which was ~50% pure as determined by ^1H NMR: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.22–7.16 (m, 2H), 7.08–7.02 (m, 2H), 6.45 (dd, $J = 17.8, 9.4$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 1.72–1.62 (m, 1H), 0.98–0.89 (m, 2H), 0.68–0.61 (m, 2H).

Preparation of Compound 4

A mixture of **3** (0.106 g, 0.23 mmol), **2** (0.130 g, ~50 % purity, 0.35 mmol), bis(triphenylphosphino)palladium(II) chloride (0.008 g, 0.011 mmol), triphenylphosphine (0.006 g, 0.023 mmol) and sodium carbonate (0.073 g, 0.69 mmol) in 3:1 DME/water (8 mL) was heated at 80 $^\circ\text{C}$ for 2 h. The reaction was cooled to room temperature, concentrated and the residue diluted with ethyl acetate (50 mL) and water (20 mL). The organic layer was separated and washed with brine (20 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. Purification by flash chromatography (silica, 95:5:0.5 methylene chloride/methanol/concentrated ammonium hydroxide) afforded **4** (0.073 g 72%) as a white solid: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.36 (br s, 1H), 7.27–7.18 (m, 3H), 7.12 (d, $J = 8.6$

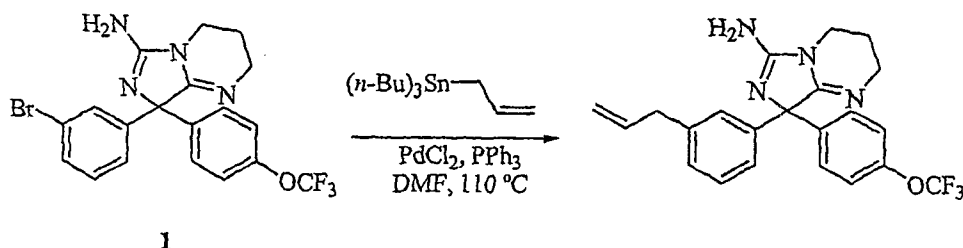
Hz, 2H), 6.42 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.69 (dd, $J = 15.7, 8.9$ Hz, 1H), 3.68–3.53 (m, 4H), 2.00–1.85 (m, 2H), 1.58–1.48 (m, 1H), 0.82–0.77 (m, 2H), 0.50–0.44 (m, 2H); ESI MS m/z 441 [$C_{24}H_{23}F_3N_4O + H$] $^+$.

Preparation of 8-[3-(2-Cyclopropyl-ethyl)-phenyl]-8-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-2,3,4,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pyrimidin-6-ylamine

A mixture of **4** (0.073 g, 0.16 mmol) and palladium on carbon (0.020 g, 10 wt%, wet) in ethyl acetate was shaken under an atmosphere of hydrogen (15 psi) for 2.75 h. The reaction mixture was filtered through celite and the filtrate concentrated. Purification by flash chromatography (silica, 95:5:0.5 methylene chloride/methanol/concentrated ammonium hydroxide) followed by freeze-drying from acetonitrile/water (1:1, 4 mL) afforded 0.038 g of a white solid. This solid was further purified by semi-preparative chromatography (method 3), the appropriate fractions were combined and neutralized with 10 % aqueous sodium carbonate. The acetonitrile was removed under reduced pressure and the residue extracted with methylene chloride (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (25 mL), dried over sodium carbonate, filtered and concentrated and then freeze-dried from acetonitrile/water (1:1, 4 mL) to afford the title product as a white solid, 0.024 g (33% yield), mp 65–77 °C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.23–7.10 (m, 6H), 3.69 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.47 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.90–1.82 (m, 2H), 1.45 (dd, $J = 15.0, 7.0$ Hz, 2H), 0.68–0.61 (m, 1H), 0.38–0.34 (m, 2H), -0.01–-0.03 (m, 2H); ESI MS m/z 443 [$C_{24}H_{25}F_3N_4O + H$] $^+$.

EXAMPLE 13

Preparation of 8-(3-Allylphenyl)-8-(4-trifluoromethoxyphenyl)-2,3,4,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pyrimidin-6-ylamine

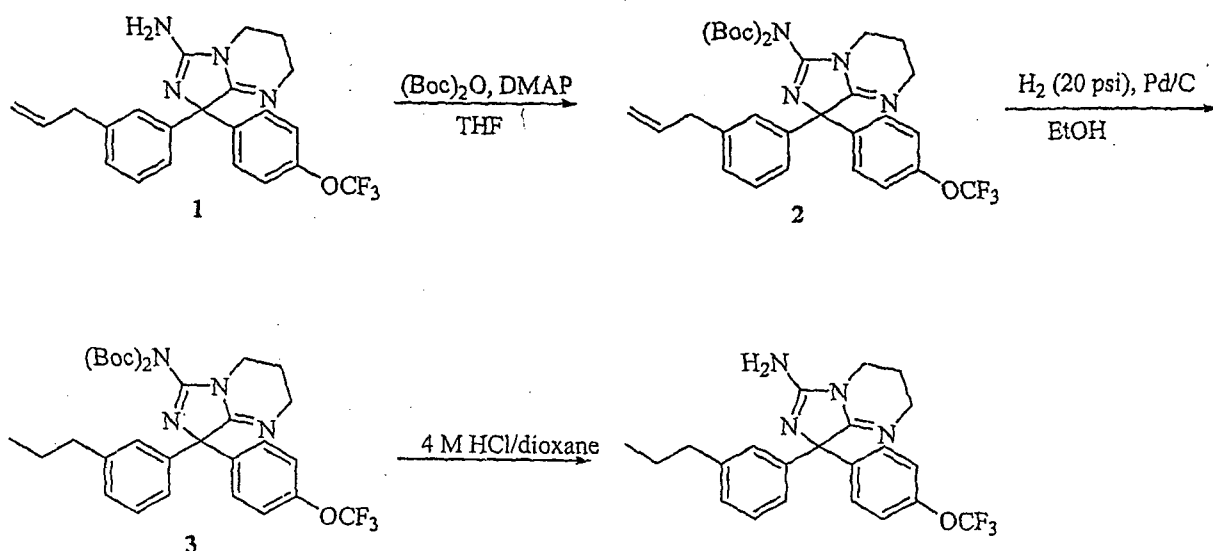


A mixture of **1** (0.700 g, 1.54 mmol), allyltributyltin (0.611 g, 1.85 mmol), palladium chloride (0.013 g, 0.08 mmol) and triphenylphosphine (0.081 g, 0.31 mmol), in DMF (6.0 mL) was degassed then heated at 110 °C for 17 h. The mixture was cooled to room temperature, diluted with diethyl ether (100 mL) and washed with water (2 × 30 mL) and brine (50 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. Purification by flash chromatography (silica, 97:2.5:0.5 methylene chloride/methanol/concentrated ammonium hydroxide) afforded **2** (0.353 g, 55%) as a white solid. A portion (0.065 g) of this material was further purified by semi-preparative LC (Method 3). The appropriate fractions were combined and neutralized with saturated aqueous sodium carbonate (10 mL), most of the acetonitrile was removed and the mixture then extracted with methylene chloride (3 × 25 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated and then freeze-dried from 2:1 acetonitrile/water (3 mL) to afford the title product as a white solid, 0.027 g, mp 89–111 °C; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.42 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.25–7.10 (m, 6H), 5.96–5.88 (m, 1H), 5.07–4.99 (m, 2H), 3.68 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.47 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.34–3.29 (m, 2H), 1.88–1.84 (m, 2H); ESI MS *m/z* 415 [C₂₂H₂₁F₃N₄O + H]⁺.

20

EXAMPLE 14

Preparation of 8-(3-Propyl-phenyl)-8-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-2,3,4,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pyrimidin-6-ylamine



Preparation of Compound 2

A mixture of **1** (0.288 g, 0.70 mmol), 4-dimethylaminopyridine (0.085 g, 0.70 mmol) and di-*tert*-butyldicarbonate (0.379 g, 1.74 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) was stirred at room temperature for 17 h. The mixture was diluted with methylene chloride (75 mL) and washed with 1 N citric acid solution (2 x 25 mL) and brine (50 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to afford **2** (0.38 g, 89%) as a yellow oil: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.43–7.15 (m, 6H), 5.96–5.88 (m, 1H), 5.07–5.02 (m, 2H), 3.76–3.67 (m, 4H), 3.37 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.89–1.83 (m, 2H), 1.37 (s, 18H); ESI MS m/z 615 [$\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5 + \text{H}$] $^+$.

Preparation of Compound 3

A mixture of **2** (0.088 g, 0.14 mmol) and palladium on carbon (0.020 g, 10 wt%, wet) in ethanol was shaken under an atmosphere of hydrogen (20 psi) for 1 h. The reaction mixture was then filtered through celite and the filtrate concentrated to afford **3** (0.075 g, 86%) as a colorless oil: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.53–7.46 (m, 2H), 7.31–7.05 (m, 6H), 3.68–3.59 (m, 2H), 3.57–3.46 (m, 2H), 2.60–2.51 (m, 2H), 1.87–1.82 (m, 2H), 1.65–1.53 (m, 2H), 1.35 (s, 18H), 0.97–0.84 (m, 3H); ESI MS m/z 617 [$\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5 + \text{H}$] $^+$.

Preparation of 8-(3-Propylphenyl)-8-(4-trifluoromethoxyphenyl)-2,3,4,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pyrimidin-6-ylamine

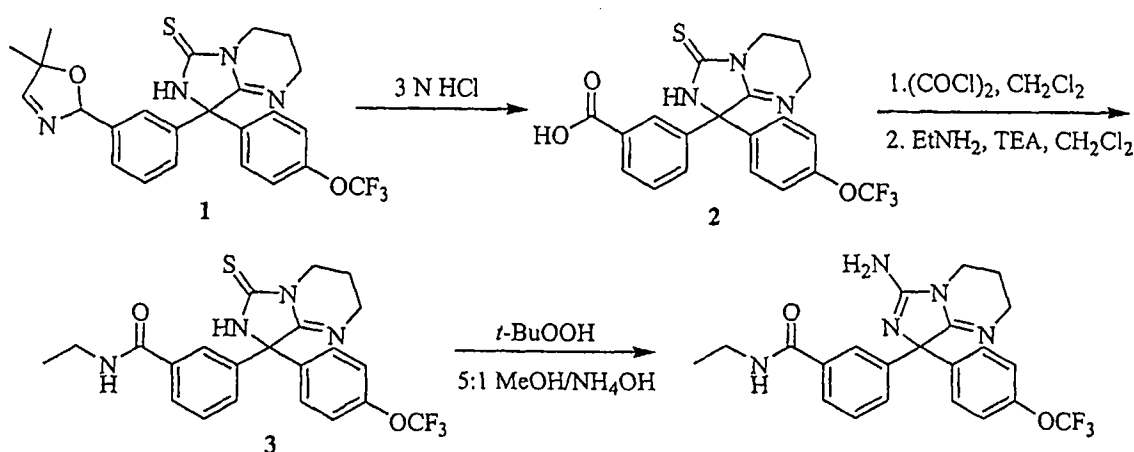
A solution of **3** (0.075 g, 0.12 mmol) in 4 M HCl/dioxane (2 mL) was stirred at room temperature for 17 h. The reaction was concentrated and partitioned between

00070

methylene chloride (25 mL) and saturated aqueous sodium bicarbonate (25 mL). The organic layer was separated and washed with brine (20 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. Purification by flash chromatography (silica, 97:2.5:0.5 methylene chloride/methanol/concentrated ammonium hydroxide) afforded a colorless oil, 0.055 g (100% yield). The oil was freeze-dried from 2:1 acetonitrile/water (3 mL) to afford the title product as a white solid, 0.035 g, mp 75–79 °C; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.42 (dt, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 2H), 7.23–7.19 (m, 3H), 7.14–7.09 (m, 3H), 3.68 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.48–3.46 (m, 2H), 2.54 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.88–1.84 (m, 2H), 1.61–1.56 (m, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); ESI MS *m/z* 417 [C₂₂H₂₃F₃N₄O + H]⁺.

EXAMPLE 15

Preparation of 3-[6-Amino-8-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-8-yl]-N-ethyl-benzamide



Preparation of Compound 2

A mixture of 1 (0.95 g, 1.94 mmol) and 3 N HCl (25 mL) was heated at reflux for 30 min. After this time, the reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated to dryness. To the residue obtained was added 20% aqueous KOH (10 mL) and methanol (10 mL) and the mixture heated at reflux for 30 min. The mixture was then cooled to room temperature, concentrated to remove most of the methanol, acidified with concentrated HCl, and the solid that formed was collected by filtration

and dried to afford **2** (0.83 g, 97%) as a white solid: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.11–8.03 (m, 2H), 7.61–7.54 (m, 2H), 7.47–7.44 (m, 2H), 7.39–7.33 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 2.06 (m, 2H); ESI MS m/z 436 [$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S} + \text{H}$] $^+$.

Preparation of Compound 3

5 Oxalyl chloride (0.12 g, 0.96 mmol) was added to a suspension of **2** (0.20 g, 0.46 mmol) in methylene chloride (3.0 mL). Dimethylformamide (1 drop) was added and the mixture stirred at room temperature for 2 h and then the solvents were removed. The residue was suspended in methylene chloride (3 mL) and diisopropyl ethylamine (0.148 g, 1.15 mmol) was added, followed by ethylamine (0.25 mL of a
10 2.0 M solution in THF, 0.50 mmol) and the reaction stirred for 2 h. The mixture was diluted with water (30 mL) and methylene chloride (30 mL). The organic layer was separated and washed with 1 N HCl (15 mL), saturated aqueous sodium bicarbonate (15 mL) and brine (15 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. Purification by flash chromatography (silica, ethyl acetate) afforded **3** (0.085 g, 40%)
15 as a white solid: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.81–7.77 (m, 2H), 7.53–7.42 (m, 4H), 7.33–7.27 (m, 2H), 3.95–3.84 (m, 2H), 3.58–3.51 (m, 2H), 3.38 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.97–1.89 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H);

Preparation of 3-[6-Amino-8-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-8-yl]-N-ethyl-benzamide

20 A mixture of **3** (0.085 g, 0.18 mmol) and *t*-butyl hydroperoxide (0.49 g of a 70% solution in water, 5.50 mmol) in methanol (10 mL) and concentrated aqueous ammonium hydroxide (2 mL) was stirred overnight at room temperature. After this time, 10% aqueous sodium thiosulfate (2 mL) was added; the mixture concentrated to remove most of the methanol and then the aqueous mixture was extracted with
25 methylene chloride (2 $\times$ 30 mL). The methylene chloride extracts were combined and washed with brine (30 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. Purification by flash chromatography (silica, 95:5:0.25 methylene chloride/methanol/concentrated ammonium hydroxide) afforded a white solid which was freeze-dried from 1:1 acetonitrile/water (4 mL) to afford the title product as a
30 white solid, 0.041 g (52% yield), mp 129–136 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.71 (dt, $J = 6.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.64 (dt, $J = 6.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.36 (br s, 1H),

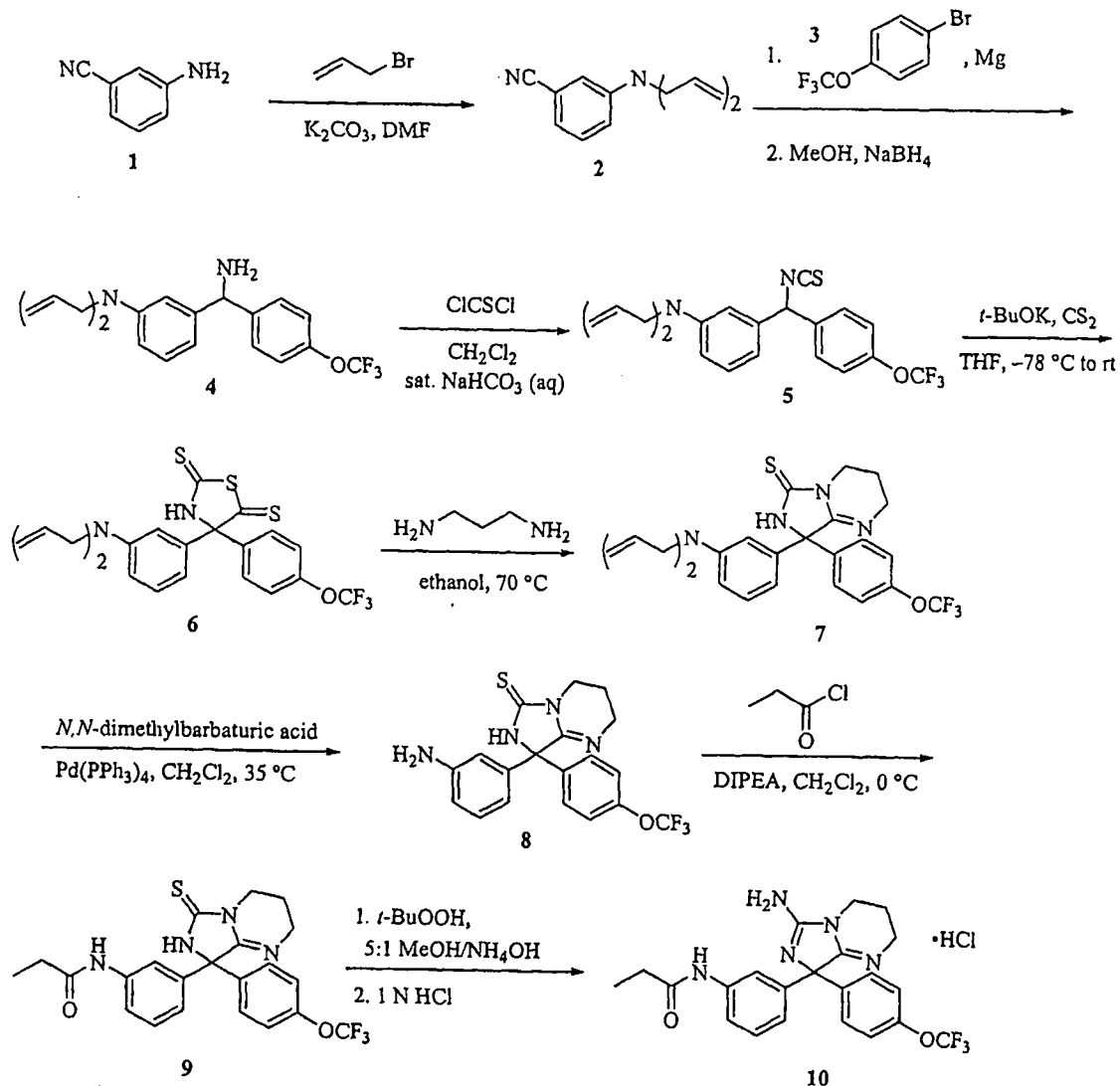
00052

3.62 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.49–3.42 (m, 2H), 1.89 (quintet, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ESI MS m/z 446 [$C_{22}H_{22}F_3N_5O_2 + H$] $^+$.

5

EXAMPLE 16

Preparation of N-{3-[6-Amino-8-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-8-yl]-phenyl}-propionamide hydrochloride



10 Preparation of Compound 2

A mixture of **1** (3.00 g, 25.4 mmol), allyl bromide (9.22 g, 76.2 mmol), and potassium carbonate (10.5 g, 76.2 mmol) in dimethylformamide (30 mL) was heated

at reflux for 18 h. The reaction was then cooled to room temperature, diluted with water (100 mL) and extracted with ethyl acetate (2 × 150 mL). The organic extracts were combined and washed with brine (3 × 100 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (silica, 95:5 hexanes/ethyl acetate) afforded **2** (4.10 g, 81%) as a yellow oil: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (m, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.88–6.81 (m, 2H), 5.88–5.76 (m, 2H), 5.23–5.10 (m, 4H), 3.93 (t, *J* = 2.3 Hz, 4H); ESI MS *m/z* 199 [C₁₃H₁₄N₂ + H]⁺.

Preparation of Compound 4

A mixture of magnesium (0.271 g, 11.3 mmol) and a small crystal of iodine in THF (7 mL) was heated to 50 °C and treated dropwise with a solution of **3** (2.74 g, 11.3 mmol) in THF (15 mL) over a period of 10 min. After stirring at 50 °C for an additional 2 h, the mixture was cooled to room temperature and treated with a solution of **2** (1.50 g, 7.57 mmol) in THF (15 mL). The mixture was then reheated to 65 °C for 2 h. After this time, the reaction was cooled to room temperature then placed in an ice bath and anhydrous methanol (30 mL) was added. After stirring for 30 min at ice bath temperature, sodium borohydride (0.573 g, 15.1 mmol) was added portionwise, the cooling bath was removed and the mixture stirred at room temperature for 2 h. Saturated aqueous ammonium chloride (15 mL) was then added and most of the methanol and THF were removed under reduced pressure. The resulting aqueous mixture was extracted with methylene chloride (2 × 100 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. Purification by flash chromatography (silica, 1:1 ethyl acetate/hexane) afforded **4** (1.16 g, 42%) as an orange syrup: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 7.16–7.10 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 5.7, 2.6 Hz, 1H), 5.87–5.75 (m, 2H), 5.15 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.13 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 3.89 (d, *J* = 4.8 Hz, 4H), 1.73 (br s, 2H); ESI MS *m/z* 363 [C₂₀H₂₁F₃N₂O + H]⁺.

Preparation of Compound 5

A mixture of **4** (1.16 g, 3.20 mmol) in methylene chloride (15 mL) and saturated aqueous sodium bicarbonate (15 mL) was cooled with an ice bath, treated with thiophosgene (0.405 g, 3.52 mmol) and stirred vigorously for 1 h. The organic layer was separated, washed with brine (20 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to afford **5** (1.26 g, 98%) as a brown syrup: ¹H NMR (500 MHz,

00054

CDCl₃) δ 7.34 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 7.22–7.14 (m, 3H), 6.63 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.59–6.54 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.86–5.77 (m, 2H), 5.18–5.11 (m, 4H), 3.93–3.88 (m, 4H); ESI MS *m/z* 405 [C₂₁H₁₉F₃N₂OS + H]⁺.

Preparation of Compound 6

5 To a mixture of potassium *t*-butoxide (0.38 g, 3.38 mmol) in THF (15 mL) at –78 °C was added dropwise a solution of **5** (1.24 g, 3.07 mmol) and carbon disulfide (0.35 g, 4.61 mmol) in THF (15 mL), over a period of 10 min. The reaction was stirred at –78 °C for 30 min, then warmed to room temperature slowly and stirred for 20 h. The reaction was then concentrated to remove most of the THF and the
10 residue diluted with ethyl acetate (75 mL), water (75 mL) and 1 N HCl (30 mL). The organic layer was separated, washed with brine (30 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to afford **6** (1.58 g, 100%) as a red syrup: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (m, 2H), 7.24–7.06 (m, 3H), 6.74–6.53 (m, 3H), 5.88–5.68 (m, 2H), 5.17–5.06 (m, 4H), 3.95–3.81 (m, 4H); ESI MS *m/z* 483 [C₂₂H₁₉F₃N₂OS₃ + H]⁺.

15 Preparation of Compound 7

A mixture of **6** (1.48 g, 3.08 mmol) and 1,3-diaminopropane (0.68 g, 9.24 mmol) in ethanol (36 mL) was heated at 70 °C for 1.5 h. The reaction was then cooled to room temperature, concentrated and the residue partitioned between ethyl acetate (150 mL) and water (75 mL). The organic layer was separated and washed
20 with brine (75 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. Purification by flash chromatography (silica, 1:3 ethyl acetate/hexanes) afforded **7** (0.622 g, 41%) as a yellow solid: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 7.20–7.13 (m, 3H), 7.04 (br s, 1H), 6.64 (dd, *J* = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 6.61 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.83–5.72 (m, 2H), 5.14–5.05 (m, 4H), 3.92–3.81 (m, 6H), 3.63–
25 3.51 (m, 2H), 1.89 (q, *J* = 5.8 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 489 [C₂₅H₂₅F₃N₄OS + H]⁺.

Preparation of Compound 8

A mixture of **7** (0.408 g, 0.84 mmol), *N,N*-dimethylbarbaturic acid (0.786 g, 5.03 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.019 g, 0.017 mmol) in dichloromethane (2.0 mL) was heated at 35 °C for 3 h. The reaction was then cooled
30 to room temperature, concentrated and the residue partitioned between ether (80 mL) and 10% aqueous sodium carbonate (30 mL). The organic layer separated and washed with 10% aqueous sodium carbonate (30 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. Purification by flash chromatography (silica, 95:5:0.25

methylene chloride/methanol/concentrated ammonium hydroxide) afforded **8** (0.278 g, 82%) as a yellow solid: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.19–7.09 (m, 4H), 6.67–6.61 (m, 3H), 3.88 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.58 (q, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.89 (q, $J = 5.5$ Hz, 2H); ESI MS m/z 407 [$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS} + \text{H}$] $^+$.

5 Preparation of Compound 9

A mixture of **8** (0.100 g, 0.246 mmol) in dichloromethane (2.0 mL) was cooled to 0 °C and propionyl chloride (0.025 g, 0.270 mmol) and diisopropylethylamine (0.048 g, 0.369 mmol) were added. After stirring at 0 °C for 1 h the reaction was partitioned between dichloromethane (30 mL) and water (20 mL). The organic layer was separated and then washed with 1 N hydrochloric acid (20 mL), saturated aqueous sodium bicarbonate (20 mL), and brine (20 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. Purification by flash chromatography (silica, 1:1 ethyl acetate/hexanes) afforded **9** (0.044 g, 39%) as a yellow oil: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.41–7.31 (m, 4H), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 4H), 7.04 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.89 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.65–3.54 (m, 2H), 2.36 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.23 (q, $J = 7.5$ Hz, 3H); ESI MS m/z 463 [$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S} + \text{H}$] $^+$.

Preparation of *N*-{3-[6-Amino-8-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-8-yl]-phenyl}-propionamide hydrochloride

A mixture of **8** (0.040 g, 0.086 mmol) and *t*-butyl hydroperoxide (0.33 g of a 70% solution in water, 2.59 mmol) in methanol (4.0 mL) and concentrated aqueous ammonium hydroxide (1.0 mL) was stirred overnight at room temperature. After this time, 10% aqueous sodium thiosulfate (5 mL) was added; the mixture concentrated to remove most of the methanol and then the aqueous mixture was extracted with methylene chloride (3 $\times$ 20 mL). The methylene chloride extracts were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. Purification by flash chromatography (silica, 95:5:0.25 methylene chloride/methanol/concentrated ammonium hydroxide) afforded 0.017 g of a white solid. This material was then dissolved in 1 N hydrochloric acid (3 mL) and freeze-dried to afford the title product as a white solid, 0.022 g (54% yield), mp 148–150 °C; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.85 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.50–7.59 (m, 3H), 7.47–7.37 (m, 3H), 7.07 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.91–3.04 (m, 2H), 3.81–3.66 (m, 2H), 2.44–2.34 (m, 2H), 2.19–2.10 (m, 2H), 1.21–1.16 (m, 3H); ESI MS m/z 446 [$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$.

EXAMPLE 17**Evaluation of BACE-1 Binding Affinity of Test Compounds**1. *Fluorescent Kinetic Assays*

- 5 Final Assay Conditions: 10 nM human BACE1 (or 10 nM Murine BACE1, 1.5 nM human BACE2), 25 μ M substrate (WABC-6, MW 1549.6, from AnaSpec), Buffer: 50 mM Na-Acetate, pH 4.5, 0.05% CHAPS, 25% PBS, room temperature. Na-Acetate was from Aldrich, Cat.# 24,124-5, CHAPS was from Research Organics, Cat. # 1304C 1X, PBS was from Mediatech (Cellgro), Cat# 21-031-CV, peptide substrate
- 10 AbzSEVNLDAEFRDpa was from AnaSpec, Peptide Name: WABC-6
- Determination of stock substrate (AbzSEVNLDAEFRDpa) concentration: ~ 25 mM stock solution is made in DMSO using the peptide weight and MW, and diluted to ~25 μ M (1:1000) in 1X PBS. Concentration is determined by absorbance at 354 nm using an extinction coefficient ϵ of 18172 $M^{-1}cm^{-1}$, the concentration of stock
- 15 substrate is corrected, and the substrate stock stored in small aliquots in -80° C.
- [Substrate Stock] = $ABS^{354\text{ nm}} \times 10^6 / 18172$ (in mM)
- The extinction coefficient $\epsilon^{354\text{ nm}}$ was adapted from TACE peptide substrate, which had the same quencher-fluorophore pair.
- Determination of Stock Enzyme Concentration: the stock concentration of each
- 20 enzyme is determined by absorbance at 280 nm using an ϵ of 64150 $M^{-1}cm^{-1}$ for hBACE1 and MuBACE1, 62870 $M^{-1}cm^{-1}$ for hBACE2 in 6 M Guanidinium Hydrochloride (from Research Organics, Cat. # 5134G-2), pH ~ 6. The extinction coefficient $\epsilon^{280\text{ nm}}$ for each enzyme was calculated based on known amino acid composition and published extinction coefficients for Trp (5.69 $M^{-1}cm^{-1}$) and Tyr
- 25 (1.28 $M^{-1}cm^{-1}$) residues (*Anal. Biochem.* 182, 319-326).
- Dilution and mixing steps: total reaction volume: 100 μ L
- 2X inhibitor dilutions in buffer A (66.7 mM Na-Acetate, pH 4.5, 0.0667% CHAPS) were prepared,
- 4X enzyme dilution in buffer A (66.7 mM Na-Acetate, pH 4.5, 0.0667% CHAPS) were prepared,
- 30 100 μ M substrate dilution in 1X PBS was prepared, and
- 50 μ L 2X Inhibitor, 25 μ L 100 μ M substrate are added to each well of 96-well plate (from DYNEX Technologies, VWR #: 11311-046), immediately followed by 25

μ L 4X enzyme (added to the inhibitor and substrate mix), and the fluorescence readings are initiated.

Fluorescence Readings: Readings at λ_{ex} 320 nm and λ_{em} 420 nm are taken every 40 sec for 30 min at room temperature and the linear slope for substrate cleavage rate

5 (v_i) determined.

Calculation of % Inhibition:

$$\% \text{ Inhibition} = 100 * (1 - v_i / v_0)$$

v_i : substrate cleavage rate in the presence of inhibitor

v_0 : substrate cleavage rate in the absence of inhibitor

10 IC₅₀ Determination:

$$\% \text{ Inhibition} = ((B * IC_{50}^n) + (100 * I_0^n)) / (IC_{50}^n + I_0^n)$$

(Model # 39 from LSW Tool Bar in Excel, where B is the % inhibition from the enzyme control, which should be close to 0.) % Inhibition is plotted vs. Inhibitor

Concentration (I_0) and the data fit to the above equation to obtain IC₅₀ value and Hill

15 number (n) for each compound. Testing at least 10 different inhibitor concentrations is preferred. Results are presented below in Table I.

Table I

Example	BACE1 IC ₅₀ , μ M
1	30.0
2	5.3
3	4.7
4	7.1
5	8.2
6	48% at 25 μ M
7	49% at 25 μ M
8	0.4
9	0.3
10	1.1
11	38
12	0.21

Table I

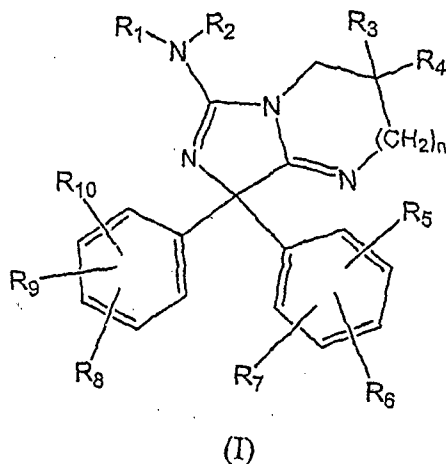
<u>Example</u>	<u>BACE1 IC₅₀, μM</u>
13	53% at 5 μ M
14	1.43
15	40% at 0.5 μ M
16	43% at 2.5 μ M

Results and Discussion:

As can be seen from the data shown in Table I, the compounds of the
5 invention are effective inhibitors of BACE1.

What is claimed is:

1. A compound of formula I



wherein

R_1 and R_2 are each independently H or an optionally substituted C_1 - C_4 alkyl group;

R_3 and R_4 are each independently H, or an optionally substituted C_1 - C_4 alkyl group or R_3 and R_4 may be taken together to form a 4- to 7-membered ring optionally containing one or two heteroatoms selected from O, N or S;

R_5 , R_6 and R_7 are each independently H, halogen, NO_2 , CN, OR_{11} , $NR_{12}R_{13}$ or a C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl or aryl(C_1 - C_4)alkyl group each optionally substituted or when attached to adjacent carbon atoms R_5 and R_6 may be taken together with the atoms to which they are attached to form an optionally substituted 5- to 7-membered ring optionally containing one or two heteroatoms selected from O, N or S;

R_8 , R_9 and R_{10} are each independently H, halogen, NO_2 , CN, OR_{14} , $NR_{15}R_{16}$ or a C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, cycloheteroalkyl, aryl or aryl(C_1 - C_4)alkyl group each optionally substituted or when attached to adjacent

00000

carbon atoms R₈ and R₉ may be taken together with the atoms to which they are attached to form an optionally substituted 5- to 7-membered ring optionally containing one or two heteroatoms selected from O, N or S;

5 n is 0, 1 or 2;

R₁₁ and R₁₄ are each independently H or a C₁-C₆alkyl, C₁-C₆haloalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₃-C₈cycloalkyl or aryl group each optionally substituted; and

10 R₁₂, R₁₃, R₁₅ and R₁₆ are each independently H, C₁-C₄alkyl, C₃-C₈cycloalkyl or R₁₂ and R₁₃ or R₁₅ or R₁₆ may be taken together with the atom to which they are attached to form a 5- to 7-membered ring optionally containing an additional heteroatom selected from O, N or S; or

15 a tautomer thereof, a stereoisomer thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound according to claim 1 wherein R₁ and R₂ are H.

20 3. A compound according to claim 1 or claim 2 wherein R₅ is a C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆haloalkyl or benzyl group each optionally substituted.

4. A compound according to claim 3 wherein R₅ is t-butyl, CF₃, C₁-C₃alkoxy or an optionally substituted benzyl group.

25 5. A compound according to any one of claims 1 to 4 wherein R₈ is hydrogen, C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆haloalkyl or benzyl group each optionally substituted.

30 6. A compound according to any one of claims 1 to 4 wherein R₈ is H or C₁-C₃alkoxy.

7. A compound according to any one of claims 1 to 5 wherein R₉ is H or C₁-C₃alkyl.

8. A compound according to any one of claims 1 to 7 wherein R₆, R₇ and R₁₀ are H.
- 5 9. A compound according to any one of claims 1 to 8 wherein n is 1.
10. A compound according to any one of claims 1 to 8 wherein n is 0.
- 10 11. A compound according to any one of claims 1 to 10 wherein R₃ and R₄ are independently H or methyl.
12. A compound according to any one of claims 1 to 10 wherein R₃ and R₄ are both H.
- 15 13. The compound according to claim 1 selected from the group consisting of:
- 8-(4-tert-butylphenyl)-8-phenyl-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-6-amine;
- 8-(3-benzylphenyl)-8-phenyl-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-6-amine;
- 20 8-[3-(4-fluorophenoxy)phenyl]-8-phenyl-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-6-amine;
- 8-[3-(4-methoxybenzyl)phenyl]-8-phenyl-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-6-amine;
- 25 8-[3-(4-fluorobenzyl)phenyl]-8-phenyl-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-6-amine;
- 8-phenyl-8-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-6-amine;
- 8-(3-methoxyphenyl)-8-phenyl-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-6-amine;
- 30 7-(4-methoxy-3-methylphenyl)-7-(3-propoxyphenyl)-2,7-dihydro-3H-imidazo[1,5-a]imidazol-5-amine;

page 2

- 8-(4-methoxy-3-methylphenyl)-8-(3-propoxyphenyl)-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-6-amine;
- 8-(4-methoxy-3-methylphenyl)-3,3-dimethyl-8-(3-propoxyphenyl)-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-6-amine;
- 5 8,8-diphenyl-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-6-amine;
- 8-[3-(2-cyclopropyl-ethyl)-phenyl]-8-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyrimidin-6-ylamine;
- 8-(3-allylphenyl)-8-(4-trifluoromethoxyphenyl)-2,3,4,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pyrimidin-6-ylamine;
- 10 8-(3-propyl-phenyl)-8-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-2,3,4,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pyrimidin-6-ylamine;
- 3-[6-amino-8-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-2,3,4,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pyrimidin-8-yl]-N-ethyl-benzamide;
- N*-[3-[6-amino-8-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-2,3,4,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pyrimidin-8-yl]-phenyl]-propionamide hydrochloride;
- 15 a tautomer thereof;
- a stereoisomer thereof; and
- a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 20 14. A method for the treatment of a disease or disorder associated with excessive BACE activity in a patient in need thereof which comprises providing said patient an effective amount of a compound of any one of claims 1 to 13.

- 25 15. The method according to claim 14 wherein said disease or disorder is Alzheimer's disease, cognitive impairment, Down's Syndrome, HCHWA-D, cognitive decline, senile dementia, cerebral amyloid angiopathy, degenerative dementia, or a neurodegenerative disorder.

- 30 16. A pharmaceutical composition which comprises a pharmaceutically acceptable carrier and an effective amount of a compound of formula I as claimed in any one of claims 1 to 13, a tautomer thereof, a stereoisomer thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

AMINO-IMIDAZOLONAS PARA LA INHIBICIÓN DE β -SECRETASA**CAMPO DE LA INVENCIÓN**

Esta invención se relaciona con amino-imidazolonas, derivados de estos y métodos para el uso de estos para inhibir preferiblemente β -secretasa (BACE) y para tratar depósitos β -amiloides y ovillos neurofibrilares.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (AD), una enfermedad degenerativa progresiva del cerebro asociada principalmente con envejecimiento, ha llegado a ser un problema más grave de asistencia sanitaria desde su descripción inicial hace casi un siglo (Alzheimer, A. *Centralblatt fur Nervenheikunde und Psychiatrie*, **1907**, 30, 117-179). Por ejemplo, el número de casos predominantes de AD continua creciendo a una tasa alarmante de más del 5% anualmente en Japón (Citron, M. J. *Neuroscience Research*, **2002**, 70, 373-379). Clínicamente, AD se presenta por caracterización de pérdida de memoria, cognición, razonamiento, juicio y orientación. También se afectan las habilidades motoras, sensitivas y lingüísticas según el progreso de la enfermedad hasta que ocurre deficiencia global de múltiples funciones cognitivas. Estas pérdidas cognitivas toman lugar gradualmente, pero conducen típicamente aun deterioro severo y muerte eventual en 4 a 12 años. Por consiguiente, subsiste una urgente necesidad

de agentes farmacéuticas capaces de detener, prevenir o reversar la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

Las placas β -Amiloide (predominantemente un agregado de un fragmento de péptido conocido como $A\beta$) y ovillos neurofibrilares son las dos mayores caracterizaciones patológicas asociadas con la enfermedad de Alzheimer. Los pacientes con AD muestran depósitos β -amiloides característicos (placas β -amiloide) en el cerebro y vasos sanguíneos cerebrales (angiopatía β -amiloide) así como ovillos neurofibrilares. Las placas amiloidogénicas y angiopatía amiloide vascular también caracteriza los cerebros de pacientes con Trisomia 21 (Síndrome de Down), Hemorragia Cerebral Hereditaria con Amiloidosis del tipo Holandés (HCHWA-D), y otros trastornos neurodegenerativos. Los ovillos neurofibrilares también ocurren en otros trastornos que inducen demencia (Varghese, J., et al, Journal of Medicinal Chemistry, 2003, 46, 4625-4630).

Los depósitos β -amiloides son predominantemente un agregado de péptido $A\beta$, que es en cambio un producto de la proteólisis de proteína precursora amiloide (APP). Más específicamente, el péptido $A\beta$ resulta del clivaje de APP en el terminal C por una o más β -secretasas, y en el terminal N por enzima β -secretasa (BACE), y también conocida como proteasa aspartilo, como parte de la ruta β -amiloidogénica.

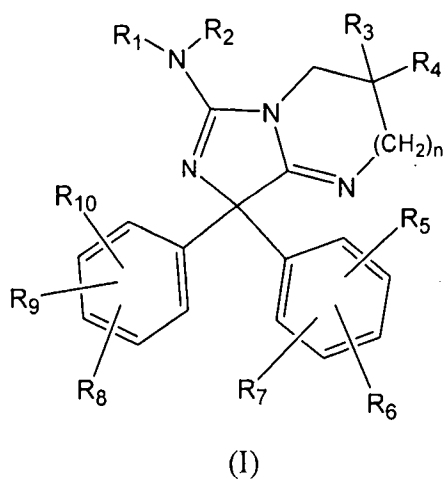
00000

La actividad BACE se correlaciona directamente con la generación de péptido A β a partir de APP (Sinha, et al., Nature, 1999, 402:537-540), y el incremento en los estudios indican que la inhibición de BACE inhibe la producción de péptido A β (Roberds, S. L., et al, Human Molecular Genetics, 2001, 10, 1317-1324).

Así, con base en lo anterior, es claro que los inhibidores de BACE son útiles, y el desarrollo de inhibidores de BACE nuevo son altamente deseables.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención suministra un compuesto de fórmula I



en donde

R₁ y R₂ son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido;

000000

R₃ y R₄ son cada uno independientemente H, o un grupo alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido o R₃ y R₄ pueden ser tomados juntos para formar un anillo de 4- a 7- miembros que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N o S;

R₅, R₆ y R₇ son cada uno independientemente H, halógeno, NO₂, CN, OR₁₁, NR₁₂R₁₃ o un grupo alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆ cicloalquilo C₃-C₈, cicloheteroalquilo, arilo o arilalquilo (C₁-C₄) cada uno opcionalmente sustituido o cuando se adhieren a átomos de carbono adyacentes R₅ y R₆ pueden ser tomados juntos con los átomos a los cuales ellos están adheridos para formar un anillo de 5- a 7- miembros opcionalmente sustituido que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N o S;

R₈, R₉ y R₁₀ son cada uno independientemente H, halógeno, NO₂, CN, OR₁₄, NR₁₅R₁₆ o un grupo alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, cicloheteroalquilo, arilo o arilalquilo (C₁-C₄) cada uno opcionalmente sustituido o cuando se adhieren a átomos de carbono adyacentes R₈ y R₉ pueden ser tomados juntos con los átomos a los cuales ellos están adheridos para formar un anillo de 5- a 7- miembros opcionalmente sustituido que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N o S;

n es 0, 1 o 2;

00000

R₁₁ y R₁₄ son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o arilo cada uno opcionalmente sustituido; y

R₁₂, R₁₃, R₁₅ y R₁₆ son cada uno independientemente H, C₁-C₄alquilo, cicloalquilo C₃-C₈ o R₁₂ y R₁₃ o R₁₅ o R₁₆ pueden ser tomados juntos con el átomo al cual ellos están adheridos para formar un anillo de 5- a 7- miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O, N o S;
o

un tautómero de estos, un estereoisómero de estos o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

La presente invención también suministra una composición farmacéutica y métodos para el tratamiento de depósitos β -amiloides y ovillos neurofibrilares. Los compuestos u composiciones de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, deficiencia cognitiva, Síndrome de Down, HCHWA-D, deficiencia cognitiva, demencia senil, angiopatía amiloide cerebral, demencia degenerativa, u otros trastornos neurodegenerativos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

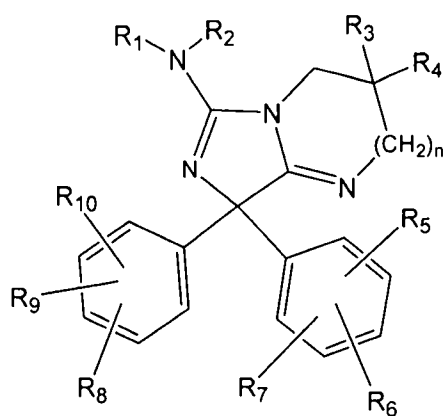
00053

La enfermedad de Alzheimer (AD), es una enfermedad degenerativa principal del cerebro principalmente que se presenta clínicamente por la pérdida progresiva de memoria, cognición, razonamiento, juicio, y estabilidad emocional y lleva gradualmente al deterioro mental profundo y muerte. La causa exacta del AD es desconocida, pero la evidencia creciente indica que el péptido beta amiloide (A-beta) juega un papel central en la patogénesis de la enfermedad. (D. B. Schenk; R. E. Rydel *et al*, Journal of Medicinal Chemistry, 1995, 21,4141 and D. J. Selkoe, Physiology Review, 2001, 81,741). Los pacientes con AD exhiben marcadores neuropatológicos característicos tales como placas neuríticas (y en angiopatía β -amiloide, los depósitos en los vasos sanguíneos cerebrales) así como también los ovillos neurofibrilares detectados en la autopsia del cerebro. El A-beta es el componente principal de las placas neuríticas en los cerebros AD. Además, los depósitos β -amiloide y la angiopatía β -amiloide vascular también caracteriza individuos con Síndrome de Down, Hemorragia Cerebral Hereditaria con Amiloidosis del tipo Holandés y otros trastornos neurodegenerativos y que inducen demencia. La sobre expresión de la proteína precursora amiloide (APP), altera el clivaje del APP al A-beta o una disminución en el espacio de A-beta de un cerebro de paciente puede incrementar los niveles de formas solubles o fibrilares de A-beta en el cerebro. La enzima de clivaje APP de sitio β , BACE1, también denominada memapsin-2 o Asp-2, se identificó en 1999 (R. Vassar, B. D. Bennett, *et al*, Nature, 1999, 402, 537). El BACE1 es una proteasa aspártica unida a membrana con todas las propiedades funcionales conocidas y las características de la β -secretasa.

00000g

Paralelo al BACE1, una segunda proteasa aspartilo homóloga denominada BACE2 se encuentra que tiene actividad de β -secretasa *in vitro*. Los inhibidores no relacionados con sustrato, no péptido, de bajo peso molecular del BACE1 o la β -secretasa son seriamente vistas ambas como una ayuda en el estudio de la enzima β -secretasa y como agentes terapéuticos potenciales.

Sorprendentemente, se ha encontrado de nuevo que los compuestos amino-imidazolona de fórmula I demuestran la inhibición de β -secretasa y la inhibición selectiva de BACE1. Ventajosamente, dichos compuestos de amino-imidazolona se pueden utilizar como agentes terapéuticos efectivos para el tratamiento, prevención o mejoramiento de una enfermedad o trastornos caracterizados por depósitos de β -amiloide o niveles de β -amiloide elevados en un paciente. De acuerdo con esto, la presente invención suministra un compuesto de amino-imidazolona de fórmula I



(I)

en donde

00070

R₁ y R₂ son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido;

R₃ y R₄ son cada uno independientemente H, o un grupo alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido o R₃ y R₄ pueden ser tomados juntos para formar un anillo de 4- a 7- miembros que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N o S;

R₅, R₆ y R₇ son cada uno independientemente H, halógeno, NO₂, CN, OR₁₁, NR₁₂R₁₃ o un grupo alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ cicloalquilo C₃-C₈, cicloheteroalquilo, arilo o arilalquilo (C₁-C₄) cada uno opcionalmente sustituido o cuando se adhieren a átomos de carbono adyacentes R₅ y R₆ pueden ser tomados juntos con los átomos a los cuales ellos están adheridos para formar un anillo de 5- a 7- miembros opcionalmente sustituido que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N o S;

R₈, R₉ y R₁₀ son cada uno independientemente H, halógeno, NO₂, CN, OR₁₄, NR₁₅R₁₆ o un grupo alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, cicloheteroalquilo, arilo o arilalquilo (C₁-C₄) cada uno opcionalmente sustituido o cuando se adhieren a átomos de carbono adyacentes R₈ y R₉ pueden ser tomados juntos con los átomos a los cuales ellos están adheridos para formar un anillo de 5- a 7- miembros opcionalmente sustituido que

opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N o S;

n es 0, 1 o 2;

R₁₁ y R₁₄ son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o arilo cada uno opcionalmente sustituido; y

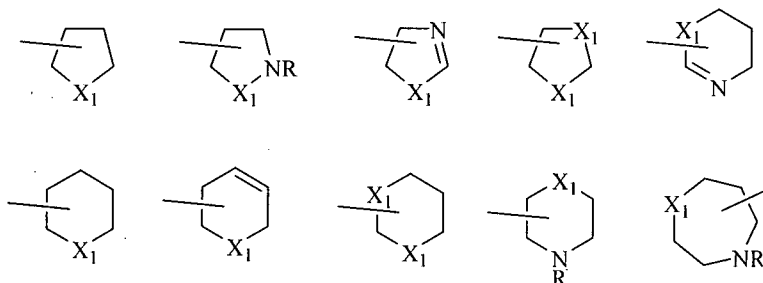
R₁₂, R₁₃, R₁₅ y R₁₆ son cada uno independientemente H, C₁-C₄alquilo, cicloalquilo C₃-C₈ o R₁₂ y R₁₃ o R₁₅ o R₁₆ pueden ser tomados juntos con el átomo al cual ellos están adheridos para formar un anillo de 5- a 7- miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O, N o S;
o

un tautómero de estos, un estereoisómero de estos o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Como se utiliza en la especificación y reivindicaciones, el término halógeno designa F, Cl, Br o I y el término cicloheteroalquilo designa un sistema de anillo cicloalquilo de cinco- a siete- miembros que contienen 1 o 2 heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de N, O o S y que contiene opcionalmente un enlace doble. Ejemplos de sistemas de anillos cicloheteroalquilo incluidos en el término como se designa aquí son los siguientes anillos en donde X₁ es NR, O o S;

00072

y R es H o un sustituyente opcional como se describe aquí adelante:



Similarmente, como se utiliza en la especificación y reivindicaciones, el término arilo designa un sistema de anillo aromático de carbocíclico por ejemplo, de 6 a 14 átomos de carbono tales como fenilo, naftilo, antracenilo o similares. El término arilalquilo (C_1-C_4) designa un grupo arilo como se definió anteriormente adherido a un grupo alquilo C_1-C_4 que puede ser recto o ramificado. Dichos grupos arilalquilo (C_1-C_4) incluyen bencilo, fenetilo, naftilmetilo, o similares, preferiblemente bencilo. El término haloalquilo como se utiliza aquí designa un grupo C_nH_{2n+1} que tiene de uno a $2n+1$ átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes y el término haloalcoxi como se utiliza aquí designa un grupo OC_nH_{2n+1} que tiene de uno a $2n+1$ átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes. Preferiblemente el término haloalquilo designa CF_3 y el término haloalcoxi designa OCF_3 .

En la especificación y reivindicaciones, cuando los términos alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo(C_1-C_4) o heteroarilo son designados como siendo opcionalmente sustituidos, los

00073

sustituyentes que están opcionalmente presentes pueden ser uno o más de aquellos empleados de costumbre en el desarrollo de compuestos farmacéuticos o la modificación de tales compuestos para influenciar su estructura/actividad, persistencia, absorción, estabilidad u otra propiedad benéfica. Ejemplos específicos de tales sustituyentes incluyen átomos de halógeno, grupos nitro, ciano, tiocianato, cianato, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, formilo, alcoxycarbonilo, carboxilo, alquilcarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, carbamoilo, alquilamido, fenilo, fenoxi, bencilo, benciloxi, grupos heterociclilo (por ejemplo, cicloheteroalquilo o un heteroarilo aromático de 5 a 10 átomos por anillo que incluyen 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S) o cicloalquilo (por ejemplo de 3 a 8 átomos de carbono), preferiblemente átomos de halógeno o grupos alquilo inferior o alcoxi inferior. Típicamente, 0 a 3 sustituyentes pueden estar presentes. Cuando cualquiera de los sustituyentes anteriores representan o contienen un grupo sustituyente alquilo, este puede ser lineal o ramificado y puede contener hasta 12, preferiblemente hasta 6, más preferiblemente hasta 4 átomos de carbono. Sustituyentes típicos incluyen halógenos (tal como flúor), alquilo (tal como metilo, etilo, propil y t-butilo), alcoxi (tal como metoxi, etoxi y propoxi).

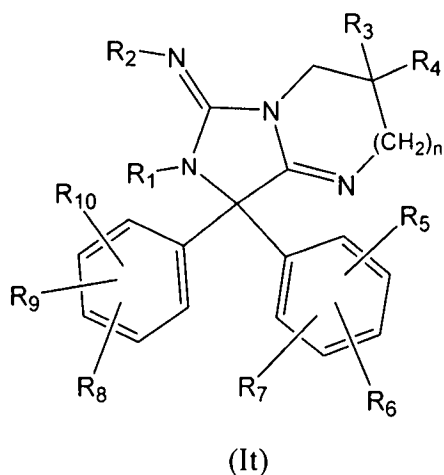
Las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser cualquier sal de adición de ácido formada por un compuesto de fórmula I y un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido fosfórico,

00074

sulfúrico, clorhídrico, bromhídrico, cítrico, maleico, malónico, mandélico, succínico, fumárico, acético, láctico, nítrico, sulfónico, p-tolueno sulfónico, metano sulfónico o similares.

Los compuestos de la invención incluyen ésteres, carbamatos u otras formas de prodroga convencionales, que en general, son derivados funcionales de los compuestos de la invención y que son fácilmente convertidas en la porción activa inventiva *in vivo*. Correspondientemente, el método de la invención abarca el tratamiento de las varias condiciones descritas anteriormente con un compuesto de fórmula I o con un compuesto que no está específicamente descrito pero el cual, luego de administración, se convierte a un compuesto de fórmula I *in vivo*. También se incluyen metabolitos de los compuestos de la presente invención definidos como especies activas producidas luego de la introducción de estos compuestos en un sistema biológico.

Los compuestos de la invención pueden existir como uno o más tautómeros. Un experto en la técnica reconocerá que los compuestos de fórmula I pueden existir como el tautómero It como se muestra adelante.



Los tautómeros a menudo existen en equilibrio uno con el otro. Como estos tautómeros se interconvierten bajo condiciones ambientales y fisiológicas, ellos suministran los mismos efectos biológicos útiles. La presente invención incluye mezclas de tales tautómeros así como también los tautómeros individuales de la Fórmula I y Fórmula It.

Los compuestos de la invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétrico o uno o más centros asimétricos (quirales) y pueden dar origen así a isómeros ópticos y diaestereómeros. Así, la invención incluye tales isómeros ópticos y diaestereómeros; así como también estereoisómeros enantioméricamente puros, racémicos y redisueltos; así como también otras mezclas de los estereoisómeros R y S. Un experto en la técnica apreciará que un estereoisómero puede ser más activo o puede exhibir efectos benéficos cuando se enriquece con relación a otro u otros estereoisómeros o cuando se separan del otro u otros estereoisómeros. Adicionalmente, el experto sabe como separar, enriquecer o preparar selectivamente dichos estereoisómeros. De acuerdo con esto, la presente invención

00076

comprende compuestos de Fórmula I, los estereoisómeros de éstos, los tautómeros de éstos y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos. Los compuestos de la invención pueden estar presentes como una mezcla de estereoisómeros, estereoisómeros individuales, o como una forma ópticamente activa o enantioméricamente pura. Mientras se muestra con respecto a la Fórmula I, la presente invención incluye tales isómeros ópticos y diastereómeros; así como también los estereoisómeros R y S enantioméricamente puros, racémicos y redisueltos; así como también otras mezclas de estereoisómeros R y S y sales farmacéuticamente aceptables de estos. Cuando se prefiere un estereoisómero, en algunas modalidades se puede suministrar sustancialmente libre del enantiómero correspondiente. Así, un enantiómero sustancialmente libre del enantiómero correspondiente se refiere a un compuesto que se aísla o separa por vía de técnicas de separación o se prepara libre del enantiómero correspondiente. "Sustancialmente libre" como se utiliza aquí, significa que el compuesto se hace de una proporción significativamente mayor de un estereoisómero, preferiblemente menos de aproximadamente 50%, más preferiblemente menos de aproximadamente 75%, y aún más preferiblemente menos de aproximadamente 90%.

Los compuestos preferidos de la invención son aquellos compuestos de fórmula I en donde R_1 y R_2 son H. Otro grupo de los compuestos preferidos son compuestos de fórmula I en donde n es 1. En algunas modalidades n es 0. También se prefieren aquellos compuestos de fórmula I en donde R_3 es un grupo alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o bencilo cada uno opcionalmente

0007

sustituido. También se prefieren aquellos compuestos de fórmula I en donde R_8 es H, grupo alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o bencilo cada uno opcionalmente sustituido. En algunas modalidades R_6 , R_7 y R_{10} son H. En algunas modalidades R_9 es H o alquilo C_1-C_3 .

R_5 es t-butilo, CF_3 , alcoxi C_1-C_3 o un grupo bencilo opcionalmente sustituido.

Compuestos más preferidos de la invención son aquellos compuestos de fórmula I en donde R_1 y R_2 son H y n es 1. Otro grupo de compuestos más preferidos de fórmula I son aquellos compuestos en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son H; n es 1; R_5 es t-butilo, CF_3 , alcoxi C_1-C_3 o un grupo bencilo opcionalmente sustituido; R_8 es H o alcoxi C_1-C_3 ; y R_9 es H o alquilo C_1-C_3 .

Los compuestos preferidos de la invención incluyen:

8-(4-terc-butilfenil)-8-fenil-2,3,4,8-

tetrahidroimidazol[1,5-a]pirimidin-6-amina;

8-(3-bencilfenil)-8-fenil-2,3,4,8-tetrahidroimidazol[1,5-

a]pirimidin-6-amina;

8-[3-(4-fluorofenoxi)fenil]-8-fenil-2,3,4,8-

tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;

8-[3-(4-metoxibencil)fenil]-8-fenil-2,3,4,8-

tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;

8-[3-(4-fluorobencil)fenil]-8-fenil-2,3,4,8-

tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;

00078

8-fenil-8-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;

8-(3-metoxifenil)-8-fenil-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;

7-(4-metoxi-3-metilfenil)-7-(3-propoxifenil)-2,7-dihidro-3H-imidazo[1,5-a]imidazol-5-amina;

8-(4-metoxi-3-metilfenil)-8-(3-propoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;

8-(4-metoxi-3-metilfenil)-3,3-dimetil-8-(3-propoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;

8,8-difenil-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;

8-[3-(2-ciclopropil-etil)-fenil]-8-(4-trifluorometoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirimidin-6-ilamina;

8-(3-alilfenil)-8-(4-trifluorometoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirimidin-6-ilamina;

8-(3-propil-fenil)-8-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,3,4,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirimidin-6-ilamina;

3-[6-amino-8-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,3,4,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirimidin-8-il]-N-etil-benzamida;

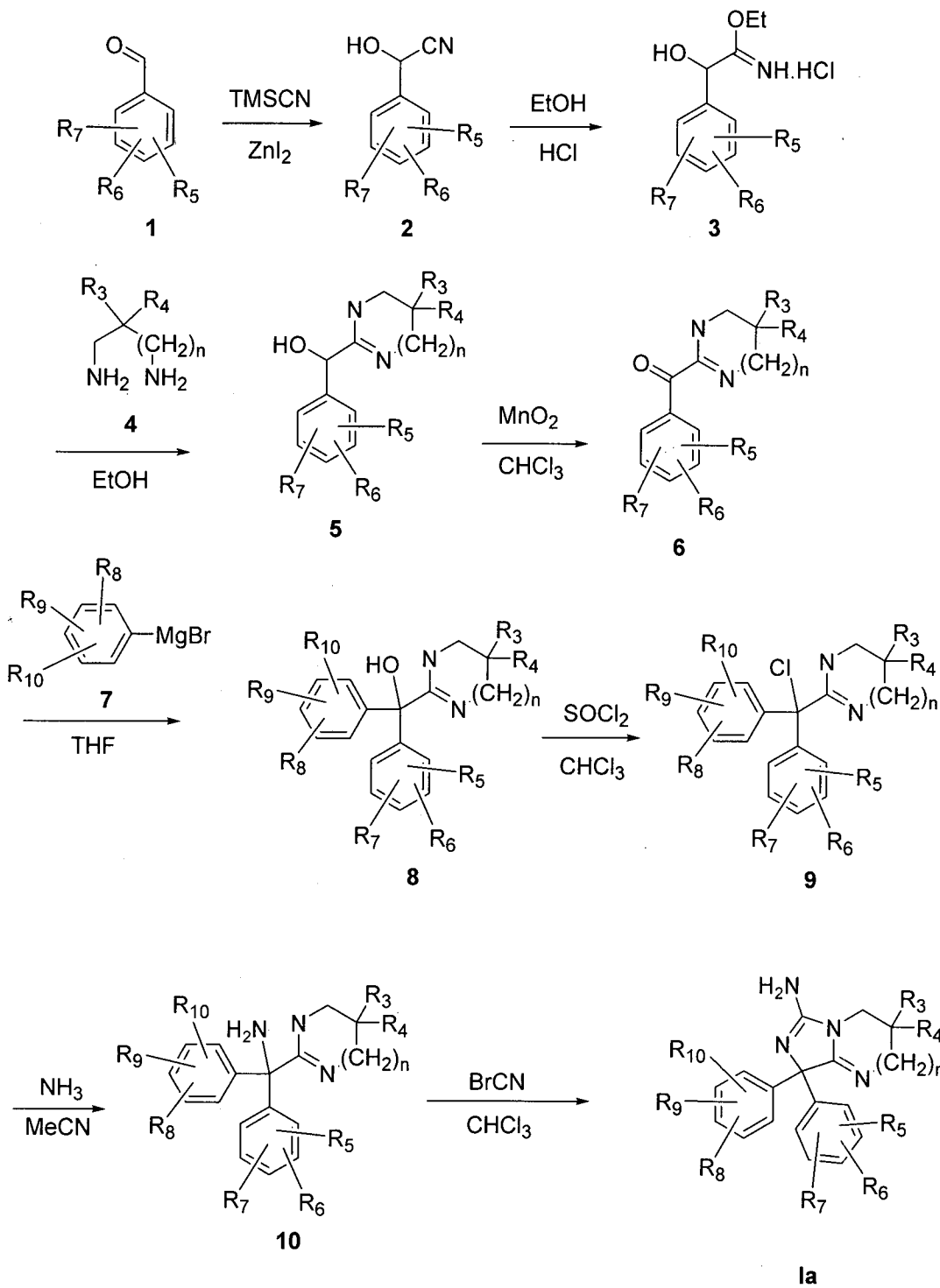
Clorhidrato de N-{3-[6-amino-8-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,3,4,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirimidin-8-il]-fenil}-propionamida;

los tautómeros de estos, los estereoisómeros de estos; o las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

00079

Los compuestos de la invención se pueden preparar fácilmente de acuerdo con el siguiente esquema de reacción, o modificación de estos, utilizando materiales de partida disponibles fácilmente, reactivos y métodos sintéticos convencionales. Esto también es posible para hacer uso de variables de de estos métodos sintéticos. Por ejemplo compuestos de fórmula I en donde R_1 y R_2 son H (Ia) pueden ser preparados como se muestra en el Esquema I. debido a la simetría de la molécula final los valores R_5-R_7 y R_8-R_{10} se pueden intercambiar en las fórmulas mostradas.

00000

ESQUEMA 1

En el Esquema I, benzaldehído **1** se hace reaccionar con cianuro de trimetilsililo (TMSCN) en la presencia de yoduro de cinc para producir cianohidruro **2**. El tratamiento de **2** con etanol bajo condiciones ácidas da imidato **3**. La ciclización de **3** con diamina **4** da compuesto **5**. La oxidación de **5** con dióxido de

manganeso produce cetona 6. El tratamiento de 6 con reactivo Grignard 7 proporciona alcohol 8, que se convierte en cloruro 9 con cloruro de tionilo. El cloruro 9 se hace reaccionar con amoniaco para dar amina 10. El tratamiento posterior de 10 con bromuro de cianógeno da el compuesto deseado de fórmula Ia.

Ventajosamente, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento, prevención o mejoramiento de una enfermedad o trastorno caracterizado por los depósitos β -amiloide o niveles β -amiloide elevados en un paciente, que incluye enfermedad de Alzheimer, Síndrome de Down, Hemorragia Cerebral Hereditaria con Amiloidosis del tipo Holandés (HCHWA-D) u otros trastornos neurodegenerativos o que inducen demencia. De acuerdo con esto, la presente invención también suministra métodos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con actividad BACE excesiva en un paciente necesidad de este que comprende suministrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I. Enfermedades representativas incluyen enfermedad de Alzheimer, deficiencia cognitiva, Síndrome de Down, HCHWA-D, deficiencia cognitiva, demencia senil, angiopatía amiloide cerebral, demencia degenerativa, u otros trastornos neurodegenerativos. Ciertas de estas enfermedades se caracterizan por la producción de depósitos β -amiloides u ovillos neurofibrilares.

La presente invención también suministra para un método para modular preferiblemente, inhibir, la actividad del BACE, que comprende administrar a un paciente o poner en contacto un

00022

receptor de este con una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I.

La presente invención también suministra un método para mejorar o prevenir los depósitos de β -amiloide en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I. Adicionalmente se suministra un método de mejoramiento o prevención de ovillos neurofibrilares en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I.

También se suministra un método para mejorar los síntomas de la enfermedad de Alzheimer, deficiencia cognitiva, síndrome de Down, HCHWA-D, deficiencia cognitiva, demencia senil, angiopatía amiloide cerebral, demencia degenerativa, y otros trastornos neurodegenerativos en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I.

Como se usa de acuerdo con esta invención el termino "suministrar", con respecto a suministrar un compuesto a sustancia cubierto por esta invención, significa administrar directamente tal un compuesto o sustancia, o administrar una prodroga, derivado o análogo que formará la cantidad efectiva del compuesto o sustancia dentro del cuerpo.

Los términos, "administrar", o "administrando", o "administración", como se usan aquí, se refieren sea administrar

00003

directamente un compuesto o composición a un paciente, o administrar un derivado de prodroga o análogo del compuesto a el paciente, que formará una cantidad equivalente del compuesto activo o sustancia dentro del cuerpo del paciente.

El termino "paciente" como se usa aquí, se refiere a un mamífero, preferiblemente un humano.

Los términos "cantidad efectiva", "cantidad terapéuticamente efectiva" y "dosificación efectiva" como se usa aquí, se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando es administrado a un paciente, es efectivo para por lo menos mejorar parcialmente (y, en modalidades preferidas, curar) una condición de la cual el paciente se sospecha que sufre. La cantidad terapéuticamente efectiva que se suministra en el tratamiento de una enfermedad o trastorno específico puede variar de acuerdo con las condiciones específicas a ser tratadas, el tamaño, la edad y patrón de respuesta del paciente, la severidad del trastorno, el juicio del médico que lo asiste y similares. En general, las cantidades efectivas para administración oral diaria puede ser de aproximadamente 0.01 a 1,000 mg/kg, preferiblemente aproximadamente de 0.5 a 500 mg/kg y cantidades efectivas para administración parenteral pueden ser aproximadamente de 0.1 a 100 mg/kg, preferiblemente aproximadamente 0.5 a 50 mg/kg.

En la práctica actual, los compuestos de la invención se suministran al administrar el compuesto o un precursor de éste en una forma sólida o líquida, puro o en combinación con uno o más

portadores convencionales farmacéuticos o excipientes. De acuerdo con esto, la presente invención suministra una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I como se describió anteriormente.

El termino "portador", como se usa aquí, abarca los portadores, excipientes y diluyentes. Ejemplos de portadores que son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica y se preparan de acuerdo con procedimientos farmacéuticamente aceptables, tales como por ejemplo, aquellos descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edición, ed. Alfonso R. Gennaro. Mack Publishing Company, Easton, PA (1985). Los portadores farmacéuticamente aceptables son aquellos que son compatibles con los otros ingredientes en la formulación y aceptables biológicamente.

Las composiciones de la invención pueden ser administradas oral o parenteralmente, pura o en combinación con portadores convencionales farmacéuticos. Los portadores sólidos aplicables pueden incluir una o mas sustancias que también pueden actuar como agentes flavorizantes, lubricantes, solubilizadores, agentes de suspensión, llenadores, deslizantes, auxiliares de compresión, aglomerantes o agentes desintegrantes de comprimidos o materiales de encapsulación. Ellos se formulan de una forma convencional, por ejemplo, de una manera similar a aquella utilizada para los agentes antihipertensivos conocidos, diuréticos y agentes de bloqueo β . Las formulaciones orales que contienen los compuestos

00005

activos de esta invención pueden comprender cualesquier formas orales convencionalmente utilizadas, incluyendo comprimidos, cápsulas, formas de bucales, trozos, pastillitas, líquidos orales, suspensiones o soluciones. En polvos, el portador es un sólido finamente dividido, el cual se mezcla con el ingrediente activo finamente dividido. En comprimidos, el ingrediente activo se mezcla con un portador que tiene las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas y que se compacta en la forma y tamaño deseados. Los polvos y los comprimidos preferiblemente contienen hasta un 99% del ingrediente activo.

Las cápsulas pueden contener mezclas de los compuestos activos con rellenos inertes y/o diluyentes tales como almidones farmacéuticamente aceptables (p.e., maíz, papa o almidón de tapioca), azúcares, agentes endulzantes artificiales, celulosas en polvo, tales como celulosas cristalinas y microcristalinas, harinas, gelatinas, gomas, etc.

Las formulaciones de tableta útiles pueden ser hechas por compresión convencional, granulación húmeda o métodos de granulación en seco y utilizar diluyentes, agentes aglomerantes, lubricantes, desintegrantes, agentes de modificación de superficie (que incluyen tensoactivos), agentes de suspensión o estabilización que incluyen, pero sin limitarse a, estearato de magnesio, ácido esteárico, laurel sulfato de sodio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, polivinilpirrolidina,

00006

ácido algínico, goma acacia, goma xantano, citrato de sodio, silicatos de complejo, carbonato de calcio, glicina, sucrosa, sorbitol, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, lactosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, ceras de baja fusión y resinas de intercambio de ión. Los agentes de modificación de superficie preferidos incluyen agentes de modificación de superficie no iónicos y aniónicos. Ejemplos ilustrativos de agentes modificadores de superficie incluyen, pero sin limitarse a, poloxamer 188, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, alcohol cetostearilo, cera emulsificante cetomacrogol, ésteres desorbitan, dióxido de silicio coliodol, fosfatos, dodecilsulfato de sodio, silicato de magnesio aluminio, y trietanolamina. Las formulaciones orales de aquí pueden utilizar retardo estándar o formulaciones de liberación de tiempo para alterar la absorción de los compuestos activos. La formulación oral puede también consistir en administrar el ingrediente activo en agua o en jugo de fruta, que contienen solubilizadores o emulsificadores apropiados según se necesite.

Los portadores líquidos pueden ser utilizados en la preparación de soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. El ingrediente activo de esta invención puede ser disuelto o suspendido en un portador líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un disolvente orgánico, una mezcla de ambos o aceites o grasas farmacéuticamente aceptables. El portador líquido puede contener otros aditivos farmacéuticamente adecuados tales como solubilizadores, emulsificadores, amortiguadores, preservativos, endulzantes, agentes del sabor,

00007

agentes de suspensión, agentes espesantes, colores, reguladores de viscosidad, estabilizadores o osmo-reguladores. Ejemplos adecuados de portadores líquidos para la administración oral y parenteral incluyen agua (particularmente que contiene aditivos según se mencionó anteriormente, p.e., derivados de celulosa, preferiblemente solución de carboximetilcelulosa de sodio), alcoholes (incluyendo alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, p.e., glicoles) y sus derivados, y aceites (p.e., aceite de coco fraccionado y aceite de araquís). Para la administración parenteral el portador puede también ser un éster aceitoso tal como oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los portadores líquidos estériles son utilizados en las composiciones que tienen forma líquida estéril para la administración parenteral. El portador líquido para composiciones presurizadas puede ser hidrocarburo halogenado u otros propulsores farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas líquidas, que son soluciones o suspensiones estériles, pueden ser utilizadas por, por ejemplo, inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. Las soluciones estériles pueden ser también administradas intravenosamente. Las composiciones para la administración oral pueden ser en forma líquida o sólida.

Preferiblemente la composición farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como comprimidos, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos, o supositorios. En tal forma, la composición se subdivide en

00008

dosis unitaria que contiene cantidades apropiadas del ingrediente activo; las formas de dosificación unitaria pueden ser composiciones empaquetadas, por ejemplo, polvos empaquetados, frascos, ampollas, jeringas pre-llenas, o sachets que contienen líquidos. La forma de dosificación unitaria puede ser, por ejemplo, una cápsula o comprimido en si mismo, o esta puede ser el número apropiado de cualquiera de tales composiciones en forma de empaque. Tales formas de dosificación unitaria pueden contener entre aproximadamente 1 mg/kg aproximadamente 250 mg/kg y, pueden darse en una dosis única o en dos o más dosis divididas. Tales dosis se pueden administrar en una forma en dirigir los compuestos activos aquí al torrente sanguíneo del receptor, que incluye oralmente, vía implantes, parenteralmente (incluyendo inyecciones intravenosas, intraperitoneales y subcutáneas), rectalmente, vaginalmente y transdérmicamente. Tales administraciones se pueden llevar a cabo utilizando los compuestos presentes, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en lociones, cremas, espumas, parches, suspensiones soluciones, y supositorios, (rectal y vaginal).

Cuando se administra para el tratamiento o la inhibición de un estado de enfermedad particular o trastorno particular, se entiende que las dosis efectivas pueden variar dependiendo del compuesto particular utilizado, el modo de administración, la condición, y severidad de la esta, de la condición a ser tratada, así como también los diversos factores físicos relacionados con el individuo que va a ser tratado. En la aplicación terapéutica, los compuestos de la presente invención se suministran a un

... 00000

paciente que ya sufre de una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o por lo menos mejorar parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para llevar a cabo esto se define como una "cantidad terapéuticamente efectiva". La dosificación a ser utilizada en el tratamiento de un caso específico puede ser determinada de manera subjetiva por el médico que atiende. Las variables involucradas incluyen la condición específica y el tamaño, edad y patrón de respuesta del paciente.

En algunos casos puede ser deseable administrar los compuestos directamente a las vías aéreas en la forma de un aerosol. Para la administración por inhalación intranasal o intrabronquial, los compuestos de esta invención pueden ser formulados en una solución acuosa o parcialmente acuosa.

Los compuestos de esta invención pueden ser administrados parenteralmente o intraperitonealmente. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos como una base libre o sal farmacéuticamente aceptable pueden ser preparados en agua adecuadamente mezclados con un tensoactivo tal como hidroxil-propilcelulosa. Las dispersiones también pueden ser preparadas en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de estos en aceites. Bajo condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un preservativo para inhibir el crecimiento de microorganismos.

00090

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de las soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida al grado que exista facilidad de aplicación con jeringa. Esta debe ser estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe ser preservada contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (p.e., glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de estos y aceites vegetales.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar transdérmicamente a través del uso de un parche transdérmico. Para los propósitos de esta descripción, las administraciones transdérmicas se entiende que incluyen todas las administraciones a través de la superficie del cuerpo y los recubrimientos interiores de pasajes del cuerpo que incluyen tejidos epiteliales y mucosales. Tales administraciones pueden llevarse a cabo utilizando los compuestos presentes, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en lociones, cremas, espumas, parches, suspensiones, soluciones, y supositorios (rectal y vaginal).

La administración transdérmica puede llevarse a cabo por medio del uso de un parche transdérmico que contiene el compuesto activo y un portador que es inerte al compuesto activo, es no tóxico a la piel, y permite el suministro del agente por la

absorción sistémica hacia la corriente sanguínea a través de la piel. El portador puede tomar cualquier número de formas tales como cremas y ungüentos, pasta, geles y dispositivos oclusivos. Las cremas y ungüentos pueden ser líquidos viscosos o emulsiones semisólidas de tipo aceite en agua o agua en aceite. Las pastas comprenden polvos absorptivos dispersos en petróleo o petróleo hidrofílico que contienen el ingrediente activo pueden también ser adecuadas. Una variedad de dispositivos oclusivos pueden ser utilizados para liberar el ingrediente activo dentro del flujo sanguíneo, tal como membranas semipermeables que cubren un depósito que contiene el ingrediente activo con o sin un portador, o una matriz que contiene el ingrediente activo. Otros dispositivos oclusivos son conocidos en la literatura.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar rectalmente o vaginalmente en la forma de un supositorio convencional. Las formulaciones de supositorio pueden ser hechas de materiales tradicionales, incluyendo mantequilla de cocoa, con o sin la adición de ceras para alterar el punto de fusión del supositorio, y glicerina. Las bases de supositorios solubles en agua, tales como polietilenglicoles de diversos pesos moleculares, también pueden ser utilizadas.

En ciertas modalidades, la presente invención está dirigida a prodrogas. Varias formas de prodrogas son conocidas en la técnica, por ejemplo, como se discutió en, por ejemplo, Bundgaard, (ed.), Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), Methods in Enzymology, vol. 4, Academic Press (1985);

00092

Krogsgaard-Larsen, et al. (ed.), "Design and Application of Prodrugs", Textbook of Drug Design and Development, Capítulo 5, 113-191 (1991), Bundgaard, et al., Journal of Drug Deliver reviews, 8:1-38 (1992), Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 et seq. (1988); and Higuchi and Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975).

Se entiende que la dosificación, régimen y modo de administración de estos compuestos variará de acuerdo con la enfermedad y el individuo a ser tratado y estará sujeto al dictamen del practicante médico involucrado. Se prefiere que la administración de uno o más de los compuestos dados aquí se inicien en una dosis baja y sea incrementada hasta que los efectos deseados se logren.

Para un entendimiento más claro de la invención, con el fin de ilustrar más claramente la invención, ejemplos específicos de la esta se establecen de aquí en adelante. Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos y no se les debe entender como limitativos del alcance y de los principios subyacentes de la invención de ninguna manera. Varias modificaciones de la invención, en adición a aquellas descritas aquí, serán evidentes para aquellos expertos de la técnica a partir de la anterior descripción. También se pretende que tales modificaciones caigan dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

A menos que se establezca lo contrario, todas las partes son dadas en partes en peso. Se utilizan las siguientes abreviaturas:

00000

EtOH es etanol, MeOH es metanol, EtOAc es acetato de etilo, IPA es isopropanol, Et₃N es trietilamina, DMSO es dimetilsulfóxido, HPLC es cromatografía líquida de alto desempeño, RMN es resonancia magnética de protón nuclear y MS es espectroscopia de masa con (+) refiriéndose al modo positivo que generalmente da una absorción M+1 (o M+H) en donde M designa la masa molecular.

00094

EJEMPLO 1

Preparación de 8-(4-terc-Butilfenil)-8-fenil-2,3,4,8-tetrahidroimidazol[1,5-a]pirimidin-6-amina

Etap a) Clorhidrato de mandelimidato de etilo

Bajo una atmósfera de nitrógeno, en una solución fría (0° C) de benzaldehído cianohidrina (100 g, 0.75 mol) y etanol en éter se agrega en forma de gota una solución de HCl-éter preparada fresca (0.5 mol, 150 mL) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agita a 0° C durante 6 horas y luego se mantiene a 40° C durante 18 horas. La suspensión resultante se diluye con hexanos y se filtra. La torta de filtro se seca para dar clorhidrato de mandelimidato de etilo como un sólido amarillo (110 g, 82% de rendimiento, pf 116° C). MS m/e (M+H)⁺ 180.1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.22 (t, 3H), 3.64 (bs, 2H), 4.41 (m, 2H), 5.51 (s, 1H), 7.41 (m, 5H).

Etap a) 2-(4,5,6-Tetrahidropirimidil) fenil metanol

Bajo una atmósfera de nitrógeno, en una suspensión fría (0° C) de clorhidrato de mandelimidato de etilo (52 g, 0.241 mol) en etanol se agrega en forma de gota diaminopropano (18.1 g, 0.241 mol) durante 10 minutos. La suspensión se calienta a temperatura de reflujo durante 18 h, se enfría a temperatura ambiente y se concentra *in vacuo*. La cristalización del residuo resultante de etanol e isopropanol da clorhidrato de 2-

00005

(4,5,6,tetrahidropirimidil) fenil metanol. La sal de clorhidrato se disuelve en agua y se filtra. El filtrado se basifica, con enfriamiento, con NaOH (2.5 N, 30 mL) y se filtra. La torta de filtro se seca al aire para dar 2-(4,5,6,tetrahidropirimidil) fenil metanol como un sólido blanco (36.5 g, 80 % de rendimiento, pf 180° C). MS m/e (M+H)⁺ 191; RMN ¹H (400 MHz, DMSOd₆) δ 1.57 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 4.78 (s, 1H), 6.20 (bs, 2H), 7.30, (m, 3H), 7.38 (m, 2H).

Etapa c) 2-(4,5,6, Tetrahidropirimidil) fenil cetona

En una suspensión agitada de 2-(4,5,6 tetrahidropirimidil) fenil metanol (28.2 g, 0.148 mol) en cloruro de metileno se agrega todo de una vez óxido de manganeso (50 mol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 48 h y se filtra a través de flóculo solka. La torta de filtro se lava con cloroformo. Los filtrados se combinan y se concentran. El residuo resultante se cristaliza a partir de cloroformo, éter y hexanos para dar 2-(4,5,6,-tetrahidropirimidil) fenil cetona como un sólido amarillo (26.1 g, 85 % de rendimiento, pf 80° C). MS m/e (M+H)⁺ 189; RMN ¹H (400 MHz, DMSOd₆) δ 1.68 (m, 2H), 3.31 (m, 4H), 7.09 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.60, (m, 1H), 8.04 (m, 2H).

**Etapa d) (4-terc-Butilfenil) (fenil)-1,4,5,6,-
tetrahidropirimidin-2-ilmetanol**

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agrega CuI (50 mg) a temperatura ambiente a un bromuro de 4-terc-butil fenil magnesio

00006

preparada fresca [hecha por reflujo de Mg (0.96 g, 39.31 mmol) y 1-bromo-terc-butilbenceno (8.49 g, 39.83 mmol) en THF (40 mL) durante 4 horas] seguido por una solución de 2-(4,5,6,tetrahidropirimidil) fenil cetona (ejemplo 1, etapa c, 3 g, 15.9 mmol) en THF (20 mL). La mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo durante 20 h, se enfría a temperatura ambiente y se concentra *in vacuo*. El residuo resultante se dispersa en NH₄Cl acuoso, se acidifica con HCl (6N, 16 mL) y se extrae con éter. Bajo enfriamiento, la fase acuosa se basifica con NH₄OH (30%, 50 mL) y se extrae con cloroformo. Los extractos de cloroformo se combinan, se secan sobre MgSO₄ y se concentran *in vacuo*. La cristalización de este residuo a partir de isopropanol, da (4-terc-butilfenil)(fenil)-1,4,5,6,-tetrahidropirimidin-2-ilmetanol como un sólido blanco (1.55 g, 30% de rendimiento, pf 151° C). MS m/e (M+H)⁺ 323.1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.27 (s, 9H), 1.64 (m, 2H) 3.24 (m, 4H), 6.4 (bs, 2H), 7.23-7.34 (m, 9H).

Etapla e) 2-[(4-terc-Butilfenil)(cloro)fenilmetil]-1,4,5,6,-tetrahidro-pirimidina.

Bajo una atmósfera de nitrógeno, en una solución fría (0° C) de (4-terc-butilfenil)(fenil)-1,4,5,6,-tetrahidropirimidin-2-ilmetanol (2.7 g, 8.37 mmol) en CHCl₃ se agrega SOCl₂ (1.9 mL) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo durante 4 h y se concentra *in vacuo*. El residuo resultante se disuelve en benceno y se concentra *in vacuo* hasta secado dos veces. El residuo final se cristaliza a partir

00007

de cloroformo y éter para dar 2-[(4-terc-butil-fenil)(cloro)fenilmetil]-1,4,5,6,-tetrahidropirimidina como un sólido blancuzco (2.4 g, 84 % de rendimiento, pf 79° C). MS m/e (M+H)⁺ 341; RMN ¹H (400 MHz, DMSOd₆) δ 1.26 (s, 9H), 1.90 (m, 2H) 3.43 (m, 4H), 7.26 (d, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.48 (m, 5H), 9.42 (bs, 1H).

Etapa f) (4-terc-Butilfenil)(fenil)-1,4,5,6,-tetrahidropirimidin-2-ilmetilamina.

Una solución de 2-[(4-terc-butilfenil)(cloro)fenilmetil]-1,4,5,6,-tetrahidropirimidin (1 g, 2.65 mmol) en EtOH y una solución saturada de EtOH-NH₃ preparada fresca (10 mL) se calienta en un recipiente sellado, a 60° C durante 24 h. Los volátiles se remueven *in vacuo* y el residuo se disuelve en NaOH (2.5 N) y se extrae con cloroformo. Los extractos de cloroformo combinados se secan sobre K₂CO₃ y se concentran *in vacuo* para dar (4-terc-butilfenil)(fenil)-1,4,5,6,-tetrahidropirimidin-2-ilmetilamina como un aceite espeso café (0.76 g, 89 %). MS m/e (M+H)⁺ 322.2; RMN ¹H (400 MHz, DMSOd₆) δ 1.23 (s, 9H), 1.60 (m, 2H) 3.20 (m, 4H), 3.35 (bs, 3H), 7.18-7.38 (m, 9H).

Etapa g) 8-(4-terc-Butilfenil)-8-fenil-2,3,4,8-tetrahidroimidazol[1,5-a]pirimidin-6-amina

Bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución de (4-terc-butilfenil)(fenil)-1,4,5,6,-tetrahidropirimidin-2-ilmetilamina (0.76 g, 2.36 mmol) y bromuro de cianógeno (1.1 g, 9.45 mmol) en

00000

CHCl₃ se calienta a temperatura de reflujo durante 40 h, se enfría a temperatura ambiente y se concentra *in vacuo*. El residuo resultante se dispersa en NH₄Cl acuoso, se basifica con NaOH (2.5 N) y se extrae con cloroformo. Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre K₂CO₃ y se concentran *in vacuo*. La purificación de este residuo por cromatografía flash sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/EtOAc/MeOH/Et₃N, 2/2/5.9/0.1) da el compuesto del título como un sólido blanco (0.075 g, 9.1 % de rendimiento); pf 139 ° C); MS m/e (M-H)⁻ 345; RMN ¹H (400 MHz, DMSOd₆) δ 1.22 (s, 9H), 1.66 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 6.15 (bs, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.22 (m, 4H), 7.40 (d, 2H), 7.52 (d, 2H).

EJEMPLO 2

Preparación de 8-(3-Bencilfenil)-8-fenil-2,3,4,8-tetrahidroimidazol[1,5-a]pirimidin-6-amina

Etapas a) 1-Bencil-3-bromobenceno

Bajo una atmósfera de nitrógeno, en una solución fría (10° C) de ácido trifluoroacético (240 mL) se agrega una solución de 3-bromobenzofenona (11 g, 42.1 mmol) en CH₂Cl₂ (120 mL) durante 10 minutos, seguido por adición lenta de gránulos de NaBH₄ (19 g) durante 1 hora. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h, se vierte en hielo, se basifica con NaOH (50%) a pH 8 y se extrae con éter. Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre MgSO₄, se tratan con carbón vegetal y se filtra. El filtrado se concentra *in vacuo* para dar 1-bencil-3-

bromobenceno como un aceite (9.65 g, 92% de rendimiento) MS m/e (M+H)⁺ 248; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.89 (s, 2H), 7.19-7.39 (m, 9H).

Etapas b) (3-Bencilfenil)fenil)-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilmetanol

Utilizando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo, 1 etapa d, y empleando 3-bencilfenil)(bromo)magnesio y 2-(4,5,6,tetrahidropirimidinil) fenil cetona, se obtiene un residuo. La purificación de este residuo por cromatografía flash sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH//Et₃N 1.9/8/0.1), y la cristalización a partir de isopropanol da (3-bencilfenil)fenil)-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilmetanol como un sólido blanco (1.2 g, 19 % de rendimiento); p.f. 86° C); MS m/e (M+H)⁺ 357.2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.60 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 6.71 (bs, 2H), 7.19-7.29 (m, 14H).

Etapas c) 2-[(3-Bencilfenil)(cloro)fenilmetil]-1,4,5,6-tetrahidropirimidina

Utilizando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo, 1 etapa e, y empleando (3-bencilfenil)(fenil)1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilmetanol, se obtiene 2-[(3-bencilfenil)(cloro)fenilmetil]-1,4,5,6-tetrahidropirimidina como un sólido café claro (1.3 g, 91 % de rendimiento, p.f. 70° C). MS m/e (M+H)⁺ 375.1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.90 (m, 2H), 3.43 (m, 4H), 3.99 (s, 2H), 7.21-7.48 (m, 14H), 9.44 (s, 2H).

p. 100

**Etapa d) (3-Bencilfenil) (fenil)-1,4,5,6,-
tetrahidropirimidin-2-ilmetilamina**

Utilizando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo, 1 etapa f, y empleando 2-[(3-bencilfenil)(cloro)fenilmetil]-1,4,5,6,-tetrahidropirimidina, se obtiene (3-bencilfenil) (fenil)-1,4,5,6,-tetrahidropirimidin-2-ilmetilamina como un aceite espeso café (0.85 g, 89 % de rendimiento).); MS m/e (M+H)⁺ 356.1; RMN ¹H (400 MHz, DMSOd₆) δ 1.55 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 6.15 (bs, 3H), 7.18-7.26 (m, 14H).

**Etapa e) 8-(3-bencilfenil)-8-fenil-2,3,4,8-
tetrahidroimidazol[1,5-a]pirimidin-6-amina**

Utilizando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo, 1 etapa g, y empleando [(3-bencilfenil)(fenil)-1,4,5,6,-tetrahidropirimidin-2-ilmetilamina, y purificando por cromatografía flash sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/EtOAc/MeOH/Et₃N, 2/2/5.9/0.1), se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (0.07 g, 8 % de rendimiento, pf 80° C); MS m/e (M-H)⁻ 379; RMN ¹H (400 MHz, DMSOd₆) δ 1.65 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 6.50 (bs, 2H), 7.00 (m, 1H), 7.15 (m, 5H), 7.22 (m, 4H), 7.31 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.44 (m, 2H).

00101

EJEMPLO 3Preparación de 8-[3-(4-Fluorofenoxi)fenil]-8-fenil-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina**Etapa a) [3-(4-Metoxibencil)fenil](fenil)1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilmetanol**

Utilizando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo, 1 etapa d, y empleando bromo[3-(4-fluorofenoxi)fenil]magnesio y purificando por cromatografía flash sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH/Et₃N 1.9/8/0.1) y luego por cristalización a partir de isopropanol, se obtiene [3-(4-metoxibencil)fenil](fenil)1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilmetanol como un sólido blanco (3.56 g, 71 % de rendimiento, p.f. 64° C).); MS m/e (M-H)⁻ 375.2; RMN ¹H (400 MHz, DMSOd₆) δ 1.61 (m, 2H), 3.23 (bs, 4H), 6.89 (dd, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.04 (m, 3H), 7.19 (d, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.32 (m, 6H).

Etapa b) 2-{Cloro[3-(4-fluorofenoxi)fenil]fenilmetil}-1,4,5,6-tetrahidropirimidina

Utilizando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo, 1 etapa e, y empleando [3-(4-metoxibencil)fenil](fenil)1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilmetanol, se obtiene 2-{cloro[3-(4-fluorofenoxi)fenil]fenilmetil}-1,4,5,6-tetrahidropirimidina como un sólido café claro (1.4 g, 79 % de rendimiento, p.f. 109° C).); MS m/e (M+H)⁺ 395.1; RMN ¹H (400 MHz, DMSOd₆) δ 1.90 (m, 2H),

00102

3.44 (bs, 4H), 6.90 (t, 1H), 7.09 (m, 4H), 7.24 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.49 (m, 3H), 9.50 (s, 2H).

Etapas c) [3-(4-Fuorofenoxi)fenil](fenil)1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilmetilamina

Utilizando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo, 1 etapa f, y empleando 2-{cloro[3-(4-fluorofenoxi)fenil]fenilmetil}-1,4,5,6-tetrahidropirimidina, proporciona [3-(4-fuorofenoxi)fenil](fenil)1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilmetilamina como un sólido blancuzco (0.635 g, 53 % de rendimiento, pf 78° C). MS m/e (M+H)⁺ 376; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.53 (m, 2H), 2.62 (bs, 2H), 3.17 (bs, 4H), 6.0 (bs, 1H), 6.82 (m, 1H), 7.01 (m, 4H), 7.19 (m, 3H), 7.21 (m, 3H), 7.29 (m, 2H).

Etapas d) 8-[3-(4-Fluorofenoxi)fenil]-8-fenil-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina

Utilizando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo, 1 etapa g y empleando 3-(4-fluorofenoxi)fenil](fenil)1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilmetilamina y purificando por cromatografía flash sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/EtOAc/MeOH/Et₃N, 2/2/5.9/0.1), se obtiene el producto del título como un sólido blanco (0.09 g, 13% de rendimiento, pf 165° C); MS m/e (M+H)⁺ 401; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.74 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.63 (m, 2H,) 6.85 (dd,

1H), 7.02 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.18-7.32 (m, 7H), 7.40 (d, 2H), NH₂ es una resonancia muy amplia.

EJEMPLO 4

Preparación de 8-[3-(4-Metoxibencil)fenil]-8-fenil-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina

Etap a) 1-Bromo-3-(4-metoxibencil)benceno

Utilizando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 2 etapa a y empleando (3-bromofenil)(4'-metoxifenil)metanona y purificando por cromatografía flash sobre gel de sílice (hexano/EtOAC 95/5), 1-bromo-3-(4-metoxibencil)benceno se obtiene como un aceite incoloro (15.2 g, 80% de rendimiento). MS m/e (M)⁺ 276; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.66 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 6.82 (m, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.35 (m, 2H).

Etap b) [3-(4-Metoxibencil)fenil](fenil)1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilmetanol

Utilizando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo, 1 etapa d, y empleando 1-bromo[3-(4-metoxibencil)fenil]magnesio y purificando por cromatografía flash sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH/Et₃N 1.9/8/0.1) y luego por cristalización a partir de isopropanol, proporciona [3-(4-metoxibencil)fenil]-(fenil)1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilmetanol como un sólido blanco (2.2 g, 50% de rendimiento, p.f.

00104

92° C). MS m/e (M+H)⁺ 387.1; RMN ¹H (400 MHz, DMSOd₆) δ 1.59 (m, 2H), 3.22 (bs, 4H), 6.20 (bs, 1H), 6.84 (d, 2H), 7.1 (m, 4H), 7.23 (m, 4H), 7.29 (m, 4H).

**Etapas c) 2-{Cloro[3-(4-metoxibencil)fenil]fenilmetil}-
1,4,5,6-tetrahidropirimidina**

Utilizando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, etapa e, y empleando 3-(4-metoxibencil)fenil](fenil)1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilmetanol proporciona 2-{cloro[3-(4-metoxibencil)fenil]fenilmetil}-1,4,5,6-tetrahidropirimidina como un sólido café claro (1.65 g, 81% de rendimiento, p.f. 125° C). MS m/e (M+H)⁺ 405.1; RMN ¹H (400 MHz, DMSOd₆) δ 1.90 (m, 2H), 3.44 (bs, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 6.85 (dd, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.41 (t, 1H), 7.49 (m, 3H), 9.44 (s, 1H).

**Etapas d) [3-(4-Metoxibencil)fenil](fenil)1,4,5,6-
tetrahidropirimidin-2-ilmetilamina**

Utilizando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo, 1 etapa f y empleando 2-{cloro[3-(4-metoxibencil)fenil]fenilmetil}-1,4,5,6-tetrahidropirimidina, da [3-(4-metoxibencil)fenil](fenil)1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilmetilamina como un aceite espeso café (1.55 g, 98% de rendimiento). MS m/e (M+H)⁺ 386.7; RMN ¹H (400 MHz, DMSOd₆) δ 1.52 (m, 2H), 3.12 (m, 4H), 3.27 (bs, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 6.79 (d, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.22 (m, 8H).

00105

Etapa e) 8-[3-(4-Metoxibencil)fenil]-8-fenil-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina

Utilizando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo, 1, etapa g, y empleando [3-(4-metoxibencil)fenil](fenil)1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilmetilamina y purificando por cromatografía flash sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$, 2/2/5.9/0.1), se obtiene el producto del título como un sólido blanco (0.13 g, 8% de rendimiento, pf 132°C); MS m/e $(\text{M}+\text{H})^+$ 411; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.66 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 6.30 (bs, 2H), 6.81 (d, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.16 (q, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.30 (md, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.44 (d, 2H).

EJEMPLO 5

Preparación de 8-[3-(4-Fluorobencil)fenil]-8-fenil-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina

Etapa a) 1-Bromo-3-(4-fluorobencil)benceno

Utilizando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 2, etapa a, y empleando (3-bromofenil)(4-fluorofenil)metanona y purificando por cromatografía flash sobre gel de sílice (hexano/EtOAc 95/5), se obtiene 1-bromo-3-(4-fluorobencil)-benceno como un aceite incoloro (15.2 g, 80% de

00106

rendimiento). MS m/e (M)⁺ 266; RMN ¹H (400 MHz, DMSOd₆) δ 3.92 (s, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.23 (m, 4H), 7.36 (m, 1H), 7.43 (bs, 1H).

Etapas b) [3-(4-Fluorobencil)fenil](fenil)1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilmetanol

Utilizando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, etapa d, y empleando 1-bromo[3-(4-fluorobencil)fenil]magnesio y purificando por cromatografía flash sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/EtOAc/IPA/Et₃N 3.9/2/4/0.1) y luego por cristalización a partir de isopropanol, se obtiene [3-(4-fluorobencil)fenil](fenil)1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilmetanol como un sólido blanco (2.2 g, 77% de rendimiento, pf 60° C). MS m/e (M+H)⁺ 375.2; RMN ¹H (400 MHz, DMSOd₆) δ 1.62 (m, 2H), 3.23 (bs, 4H), 3.90 (s, 2H), 6.80 (bs, 2H), 7.09 (m, 4H), 7.20 (m, 4H), 7.29 (m, 5H).

Etapas c) 2-{Cloro[3-(4-fluorobencil)fenil]fenilmetil}-1,4,5,6-tetrahidropirimidina

Utilizando esencialmente el mismo procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, etapa e, y empleando [3-(4-fluorobencil)fenil](fenil)1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilmetanol, se obtiene 2-{cloro[3-(4-fluorobencil)fenil]fenilmetil}-1,4,5,6-tetrahidropirimidina como un sólido amarillo (2.2 g, 98% de rendimiento, pf 74° C). MS m/e (M+H)⁺ 393.1; RMN ¹H (400 MHz, DMSOd₆) δ 1.89 (m, 2H), 3.40 (m,

4H), 3.94 (s, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.19 (m, 4H), 7.21 (m, 3H), 7.38 (t, 1H), 7.45 (m, 3H), 9.40 (s, 1H).

Etapas d) [[3-(4-Fluorobencil)fenil](fenil)1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilmetil]amina.

Utilizando esencialmente el mismo procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, etapa f, y empleando 2-{cloro[3-(4-fluorobencil)fenil]fenilmetil}-1,4,5,6-tetrahidropirimidina, se obtiene un residuo. La purificación del residuo por cromatografía flash sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/EtOAc/IPA/Et₃N 1.9/2/6/0.1) da [[3-(4-fluorobencil)fenil]-(fenil)1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilmetil]amina como un aceite amarillo espeso (1.35 g, 64% de rendimiento). MS m/e (M+H)⁺ 374.2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.53 (m, 2H), 2.65 (bs, 2H), 3.17 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 6.0 (bs, 1H), 7.0-7.25 (m, 13H).

Etapas e) 8-[3-(4-Fluorobencil)fenil]-8-fenil-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina.

Utilizando esencialmente el mismo procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, etapa g, y empleando [[3-(4-fluorobencil)fenil](fenil)1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilmetil]amina, se obtiene un residuo. La purificación del residuo por cromatografía flash sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/EtOAc/MeOH/Et₃N, 2/2/5.9/0.1) da 8-[3-(4-fluorobencil)fenil]-8-fenil-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina como un sólido blanco (0.30 g, 21 % de

00103

rendimiento, pf 152° C); MS m/e (M+H)⁺ 399; RMN ¹H (400 MHz, DMSOd₆) δ 1.66 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 6.50 (bs, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.17 (m, 4H), 7.22 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.43 (d, 2H).

EJEMPLO 6

Preparación de 8-Fenil-8-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina

Etap a) Bromuro de 3-trifluorometilfenilmagnesio

En una solución que contiene 3-bromo-trifluorometilbenceno (15 g, 65, mmol) y THF (50 mL) se agrega metal de magnesio (1.6 g, 66 mmol). La reacción se calienta a reflujo 18 horas. Luego se enfría a temperatura ambiente y se usa inmediatamente.

Etap b) Fenil-(1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-il)-3-trifluorometil-fenil)-metanol

A la solución de Grignard anteriormente preparada se agrega CuI (0.8 g, 4.4 mmol) a temperatura ambiente seguido por 2-(4,5,6-tetrahidropirimidinil) fenil cetona, (5 g, 26.5 mmol). La reacción se calienta a reflujo durante 18 h y se concentra in vacuo. El residuo resultante se toma en HCl 1N, se lava con éter, se basifica con NaHCO₃ sólido y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre MgSO₄ y se concentran hasta secado para dar fenil-(1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-il)-3-trifluorometil-fenil)-metanol como un sólido

blancuzco (5g, 57% de rendimiento). MS m/e 255 (M)⁺; RMN¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.75 (m, 2H), 3.3 (m, 4H), 7.4 (m, 5H), 7.65 (m, 4H).

Etapas c) 2-[(3-Trifluorometilfenil) (cloro) fenilmetil]-1,4,5,6,-tetrahidropirimidina

Una solución de Fenil-(1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-il)-3-trifluorometil-fenil)-metanol (4.5 g, 13 mmol) en CHCl₃ se trata con SOCl₂ (3 mL) se calienta a temperatura de reflujo durante 4 h, se enfría a temperatura ambiente y se concentra *in vacuo* para dar 2-[(3-trifluorometilfenil) (cloro) fenilmetil]-1,4,5,6,-tetrahidropirimidina como un sólido amarillo (4.5 g, 96% de rendimiento). MS m/e 255 (M)⁺; RMN¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.95 (m, 2H), 3.5 (m, 5H), 7.39 (m, 2H), 7.5 (m, 3H), 7.7 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 9.6 (b, 2H).

Etapas d) 2-[(3-Trifluorometilfenil) (fenil)]-1,4,5,6,-tetrahidropirimidin-2-ilmetilamina

En un recipiente, enfriado a -30 °C, se agrega 2-[(3-trifluorometilfenil)-(cloro) fenilmetil]-1,4,5,6,-tetrahidropirimidina (2g, 5.6 mmol) y amoníaco disuelto en alcohol isopropílico 8N (20 mL). Se sella el recipiente, se calienta a 60° C durante 16 h y se enfría a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se remueve y se concentra *in vacuo*. El residuo se dispersa en NaOH 2.5N y se extrae con CH₂Cl₂. Los extractos se combinan, se secan sobre MgSO₄, y se concentran *in*

00110

vacuo para dar 2-[(3-trifluorometilfenil)(fenil)]-1,4,5,6,-tetrahidropirimidin-2-ilmetilamina como un aceite café (1.5g. MS m/e 334 (M)⁺.

Etapas e) 8-Fenil-8-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina

Una solución de 2-[(3-trifluorometilfenil)(fenil)]-1,4,5,6,-tetrahidropirimidin-2-ilmetilamina (1.3 g, 3.9 mmol) en CHCl₃ se trata con BrCN (1.6 g, 15.6 mmol), se calienta a temperatura de reflujo durante 48 h, se enfría a temperatura ambiente y se vierte en NaOH 2.5N. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con CHCl₃. Los extractos se combinan con la fase orgánica original, se secan sobre MgSO₄ y se concentran hasta secado. El residuo resultante se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice en alcohol isopropílico/ etanol/ cloruro de metileno/ trietilamina (6:2:2:1 gota) para dar el producto del título como un sólido café claro (0.2 g, 20% de rendimiento) se recupera. MS m/e 357 (M)⁻; RMN¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.75 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.5 (m, 4H), 7.95 (m, 2H).

EJEMPLO 7

Preparación de 8-(3-Metoxifenil)-8-fenil-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina

Etapas a) Fenil-(1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-il)-3-metoxifenil)-metanol

p 111

Utilizando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 6, etapa b, y empleando bromuro de 2-(4,5,6-tetrahidropirimidil) fenil cetona y 3-metoxi- fenil magnesio, se obtiene fenil-(1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-il)-3-metoxi-fenil)-metanol como un sólido café claro. RMN¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.8 (m, 2H), 3.4 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 6.95 (m, 3H), 7.3 (m, 3H), 7.4 (m, 3H).

Etapas b) 2-[(3-Metoxi-fenil) (cloro) fenilmetil]-1,4,5,6,-tetrahidropirimidin

Utilizando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 6, etapa c, y empleando fenil-(1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-il)-3-metoxi-fenil)-metanol, se obtiene 2-[(3-metoxi-fenil) (cloro) fenilmetil]-1,4,5,6,-tetrahidropirimidin como un sólido café. RMN¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.95 (m, 2H), 3.4 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 6.8 (s, 1H), 6.9 (dd, 1H), 7.1 (dd, 1H), 7.4 (m, 4H), 7.5 (m, 4H), 9.4 (b, 2H).

Etapas c) 2-[(3-Metoxifenil) (fenil)]-1,4,5,6,-tetrahidropirimidin-2-ilmetilamina

Utilizando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 6, etapa d, y empleando 2-[(3-metoxifenil) (cloro) fenilmetil]-1,4,5,6,-tetrahidropirimidina, se obtiene 2-[(3-metoxifenil) (fenil)]-1,4,5,6,-tetrahidropirimidin-2-ilmetilamina como un aceite café. MS m/e 296 (M)⁺.

00112

Etapa d) 8-(3-metoxifenil)-8-fenil-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina

Utilizando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 6, etapa e, y empleando 2-[(3-metoxifenil)(fenil)]-1,4,5,6,-tetrahidropirimidin-2-ilmetilamina, se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco. MS m/e 319 (M)⁺; RMN¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.6 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.6 (s, 3H), 6.7 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.4 (d, 2H).

EJEMPLO 8

Preparación de 7-(4-Metoxi-3-metilfenil)-7-(3-propoxifenil)-2,7-dihidro-3H-imidazo[1,5-a]imidazol-5-amina

Etapa a) Clorhidrato de 2-hidroxi-2-(4-metoxi-3-metilfenil)etanimidoato de etilo

Una mezcla de 4-metoxi-3-metilbenzaldehído (17.6 mL) y cianuro de trimetilsililo (18.7 mL) se trata con yoduro de cinc (0.600 g), se agita durante 3 h, se trata con dietil éter y se filtra a través de una almohadilla de celita. El filtrado se evapora. El residuo resultante se disuelve en etanol absoluto, se enfría a -20 °C y se satura con cloruro de hidrógeno gaseoso (40 g). La solución se calienta lentamente hasta temperatura ambiente y se concentra *in vacuo*. El residuo resultante se tritura con dietil éter y se filtra. La torta de filtro se seca bajo vacío para dar clorhidrato de 2-hidroxi-2-(4-metoxi-3-

0011

metilfenil)etanimidoato de etilo como un sólido amarillo (28.55 g), se caracteriza por análisis LCMS. Condiciones LCMS: Sistema HP 1100 HPLC; Waters Xterra MS C₁₈, 2 mm (i.d.) x 50 mm (longitud), columna 3.5 µm, colocar a 50°C; Índice de flujo 1.0 mL/min; Disolvente A: 0.02% NH₄OH en agua; Disolvente B 0.02% NH₄OH en ACN; Gradiente: Tiempo 0: 10% B; 2.5 min 90% B; 3 min 90% B; Concentración de muestra: ~2.0mM; Volumen de inyección: 5µL; Detección: 220nm, 254nm DAD.

Etapa b) [4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il(4-metoxi-3-metilfenil)(3-propoxifenil)metil]amina

Utilizando un procedimiento análogo a aquel descrito en la U.S. 3926994 y empleando sal de clorhidrato de 2-hidroxi-2-(4-metoxi-3-metilfenil)etanimidoato de etilo con 1,2-etildiamina, y la reacción posterior con bromuro de 3-propiloxi fenilmagnesio se disuelve en cloroformo (20 mL), da una mezcla de reacción. Se agrega diisopropiletilamina (2 mL) a la mezcla de reacción, seguido por cloruro de tionilo (1 mL). Después de 1 hora la mezcla de reacción se diluye con acetonitrilo y se enfría a -78° C. La solución de reacción se satura con amoniaco gaseoso (20 g). Se sella el frasco y se calienta hasta temperatura ambiente. Después de 1 hora la solución se enfría de nuevo a -78° C y el amoniaco se evapora lentamente. Luego de la remoción de amoniaco, los disolventes restantes se evaporan y el residuo se toma en acetato de etilo, se filtra a través de una almohadilla de sílice. La almohadilla de sílice se eluye con acetato de etilo, luego con acetato de etilo/metanol/hidróxido de amonio (40/5/5).

00114

Los eluyentes se combinan y se concentra *in vacuo* para dar [4,5-Dihidro-1*H*-imidazol-2-il(4-metoxi-3-metilfenil)(3-propoxifenil)metil]amina como un sólido amorfo amarillo (0.6 g), se caracteriza por análisis LCMS. Condiciones LCMS: Sistema HP 1100 HPLC; Waters Xterra MS C₁₈, 2 mm (i.d.) x 50 mm (longitud), columna 3.5 µm, colocar a 50°C; Índice de flujo 1.0 mL/min; Disolvente A: 0.02% NH₄OH en agua; Disolvente B 0.02% NH₄OH en ACN; Gradiente: Tiempo 0: 10% B; 2.5 min 90% B; 3 min 90% B; Concentración de muestra: ~2.0mM; Volumen de inyección: 5µL; Detección: 220nm, 254nm DAD.

Etapas c) 7-(4-Metoxi-3-metilfenil)-7-(3-propoxifenil)-2,7-dihidro-3*H*-imidazo[1,5-*a*]imidazol-5-amina.

Una solución de [4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il(4-metoxi-3-metilfenil)(3-propoxifenil)metil]amina (0.6 g) en cloroformo se trata con bromuro de cianógeno (0.581 g), se calienta a 60° C durante 5 días y se filtra a través de una almohadilla de sílice. La almohadilla de sílice se eluye con acetato de etilo, seguido por elución con (40:5:5) acetato de etilo: metanol: hidróxido de amonio. Los eluyentes se combinan y se concentran *in vacuo* para dar un aceite espeso amarillo, que se purifica por sistema HPLC de fase inversa preparativo Gilson YMC Pro C₁₈, 20 mm x 50 mm ID, columna 5 µm; inyección 2 mL; Disolvente A: 0.02% NH₄OH/agua; Disolvente B: 0.02% NH₄OH/acetonitrilo; Gradiente: Tiempo 0: 95% A; 2 min: 95% A; 14 min: 10% A, 15 min: 10% A, 16 min: 95% A; Índice de flujo 22.5 mL/min; Detección: 254 nm DAD para dar el compuesto del título como un sólido amorfo, blancuzco (0.131 g),

00115

se caracteriza por análisis LCMS. Condiciones LCMS: Sistema HP 1100 HPLC; Waters Xterra MS C₁₈, 2 mm (i.d.) x 50 mm (longitud), columna 3.5 μ m, colocar a 50°C; Índice de flujo 1.0 mL/min; Disolvente A: 0.02% NH₄OH en agua; Disolvente B 0.02% NH₄OH en ACN; Gradiente: Tiempo 0: 10% B; 2.5 min 90% B; 3 min 90% B; Concentración de muestra: ~2.0mM; Volumen de inyección: 5 μ L; Detección: 220nm, 254nm DAD; tiempo de retención: 2.34 min, [M-H] 377, [M+H] 379.

EJEMPLO 9

Preparación de 8-(4-Metoxi-3-metilfenil)-8-(3-propoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina

Utilizando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 8 y empleando 1,3-propildiamina en lugar de 1,2-etildiamina, se obtiene el compuesto del título como un sólido amorfo, blancuzco, se caracteriza por análisis LCMS. Condiciones LCMS: Sistema HP 1100 HPLC; Waters Xterra MS C₁₈, 2 mm (i.d.) x 50 mm (longitud), columna 3.5 μ m, colocar a 50°C; Índice de flujo 1.0 mL/min; Disolvente A: 0.02% NH₄OH en agua; Disolvente B 0.02% NH₄OH en ACN; Gradiente: Tiempo 0: 10% B; 2.5 min 90% B; 3 min 90% B; Concentración de muestra: ~2.0mM; Volumen de inyección: 5 μ L; Detección: 220nm, 254nm DAD; (tiempo de retención: 2.43 min, [M-H] 391, [M+H] 393.

00116

EJEMPLO 10Preparación de 8-(4-Metoxi-3-metilfenil)-3,3-dimetil-8-(3-propoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina

Utilizando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 8 y empleando 1,3-diamino-2,2-dimetilpropano en lugar de 1,2-etildiamina, se obtiene el compuesto del título como un sólido amorfo, blancuzco, se caracteriza por análisis LCMS. Condiciones LCMS: Sistema HP 1100 HPLC; Waters Xterra MS C₁₈, 2 mm (i.d.) x 50 mm (longitud), columna 3.5 μ m, colocar a 50°C; Índice de flujo 1.0 mL/min; Disolvente A: 0.02% NH₄OH en agua; Disolvente B 0.02% NH₄OH en ACN; Gradiente: Tiempo 0: 10% B; 2.5 min 90% B; 3 min 90% B; Concentración de muestra: ~2.0mM; Volumen de inyección: 5 μ L; Detección: 220nm, 254nm DAD; (tiempo de retención: 2.74 min, [M-H] 419, [M+H] 421).

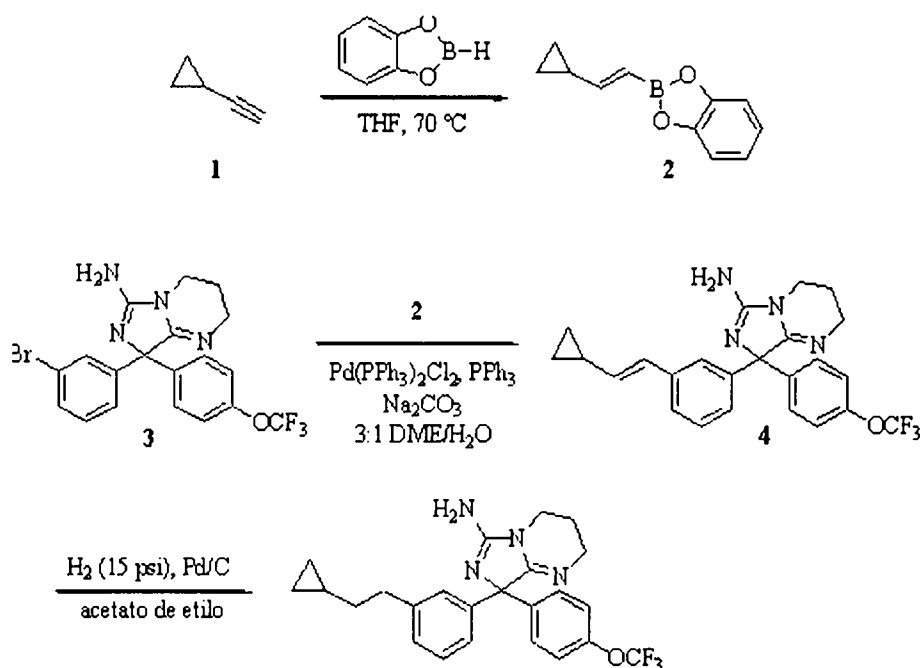
EJEMPLO 11Preparación de 8,8-Difenil-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5a]pirimidin-6-amina

Utilizando esencialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 8 y empleando benzaldehído, 1,3-propildiamina y bromuro de fenilmagnesio, se obtiene el compuesto del título, RMN ¹H (400 MHz, DMSOd₆) δ 1.62 (m, 2H), 3.4 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 6.2 (brs, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.3 (m, 4H), 7.55 (m, 4H); MS m/e (M)⁺ 291.

00117

EJEMPLO 12

Preparación de 8-[3-(2-Ciclopropil-etil)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,3,4,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirimidin-6-ilamina

**Preparación del Compuesto 2**

Una mezcla de 3-ciclopropil-1-propina (1.00 g, 15.1 mmol) y borano de catecol (2.72 g, 22.6 mmol) en tetrahidrofurano (70 mL) se calienta a reflujo durante 3 h, se enfría a temperatura ambiente y se concentra. La purificación por cromatografía flash (sílice 1:1 hexanos/acetato de etilo proporciona 1.05 g de **2** como un jarabe incoloro el cual es ~50% puro como se determina por RMN ^1H : RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.22-7.16 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.45 (dd, J = 17.8, 9.4 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 1.72-1.62 (m, 1H), 0.98-0.89 (m, 2H), 0.68-0.61 (m, 2H).

00118

Preparación del Compuesto 4

Una mezcla de **3** (0.106 g, 0.23 mmol), **2** (0.130g, ~50% de pureza, 0.35 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (0.008 g, 0.011 mmol), trifenilfosfina (0.006 g, 0.023 mmol) y carbonato de sodio (0.073 g, 0.69 mmol) en 3:1 DME/agua (8 mL) se calienta a 80° C durante 2 h. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se concentra y el residuo se diluye con acetato de etilo (50 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se separa y se lava con salina (20 mL), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. La purificación por cromatografía flash (sílice, 95:5:0.5 cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio concentrado) proporciona **4** (0.073 g 72%) como un sólido blanco: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (br s, 1H), 7.27-7.18 (m, 3H), 7.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.42 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* 15.7, 8.9 Hz, 1H), 3.68-3.53 (m, 4H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 1H), 0.82-0.77 (m, 2H), 0.50-0.44 (m, 2H); ESI MS *m/z* 441 [C₂₄H₂₃F₃N₄O + H]⁺.

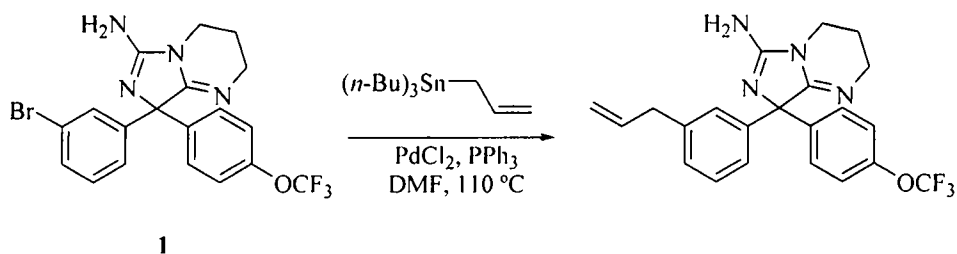
Preparación de 8-[3-(2-Ciclopropil-etil)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,3,4,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirimidin-6-ilamina

Una mezcla de **4** (0.073 g, 0.16 mmol) y carbono sobre paladio (0.020 g, 10 % en peso, humedad) en acetato de etilo se agita bajo una atmósfera de hidrógeno (15 psi) durante 2.75 h. La mezcla de reacción se filtra a través de celita y el filtrado se

concentra. La purificación por cromatografía flash (sílice, 95:5:0.5 cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio concentrado) seguido por secado por congelamiento a partir de acetonitrilo/agua (1:1, 4 mL) proporciona 0.038 g de un sólido blanco. Este sólido se purifica adicionalmente por cromatografía semi-preparativa (método 3), las fracciones apropiadas se combinan y neutralizan con 10% de carbonato de sodio acuoso. El acetonitrilo se remueve bajo presión reducida y el residuo se extrae con cloruro de metileno (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salina (25 mL), se secan sobre carbonato de sodio, se filtran y se concentran y luego se secan por congelamiento a partir de acetonitrilo/agua (1:1, 4 mL) para dar el producto del título como un sólido blanco, 0.024 g (33% de rendimiento), pf 65-77° C; RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.23-7.10 (m, 6H), 3.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.45 (dd, J = 15.0, 7.0 Hz, 2H), 0.68-0.61 (m, 1H), 0.38-0.34 (m, 2H), -0.01- -0.03 (m, 2H); ESI MS m/z 443 [$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O} + \text{H}$] $^+$.

EJEMPLO 13

Preparación de 8-(3-Alilfenil)-8-(4-trifluorometoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirimidin-6-ilamina



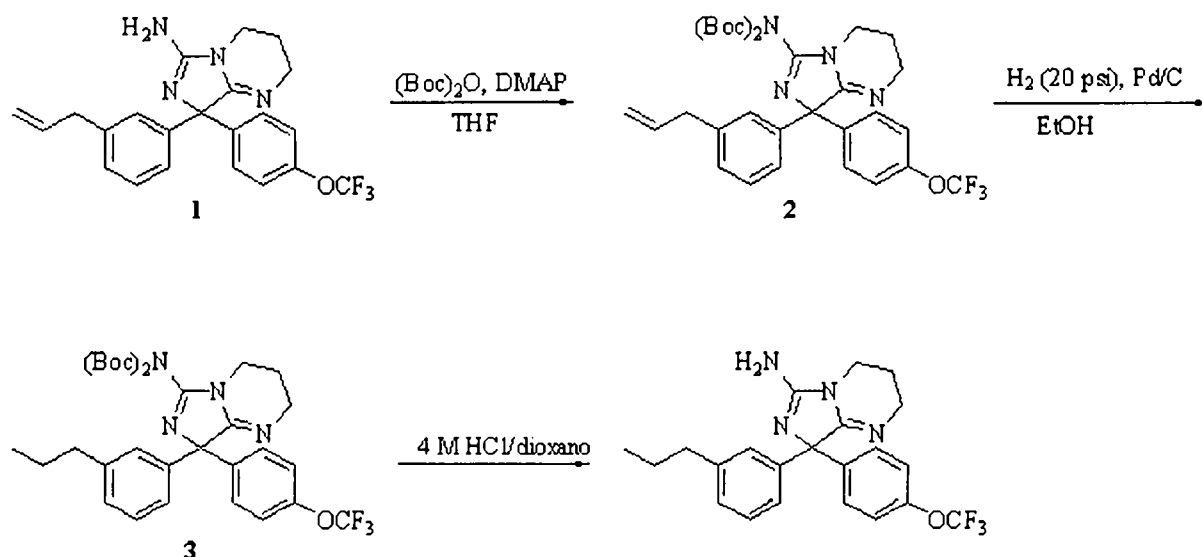
00120

Una mezcla de **1** (0.700 g, 1.54 mmol), aliltributiltin (0.611 g, 1.85 mmol), cloruro de paladio (0.013 g, 0.08 mmol) y trifenilfosfina (0.081 g, 0.31 mmol), en DMF (6.0 mL) se desgasifica luego se calienta a 110° C durante 17 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con dietil éter (100 mL) y se lava con agua (2 × 30 mL) y salina (50 mL), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. La purificación por cromatografía flash (sílice, 97:2.5:0.5 cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio concentrado) proporciona **2** (0.353 g, 55%) como un sólido blanco. Una porción (0.065 g) de este material se purifica adicionalmente por LC semi-preparativo (Método 3). Las fracciones apropiadas se combinan y neutralizan con carbonato de sodio acuoso saturado (10 mL), más del acetonitrilo se remueve y la mezcla luego se extrae con cloruro de metileno (3 × 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran y luego se seca por congelamiento a partir de 2:1 acetonitrilo/agua (3 mL) para dar el producto del título como un sólido blanco, 0.027 g, pf 89-111° C; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7.42 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.25-7.10 (m, 6H), 5.96-5.88 (m, 1H), 5.07-4.99 (m, 2H), 3.68 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.47 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.34-3.29 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 2H); ESI MS *m/z* 415 [C₂₂H₂₁F₃N₄O + H]⁺.

EJEMPLO 14

Preparación de 8-(3-Propil-fenil)-8-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,3,4,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirimidin-6-ilamina

00121



Preparación del Compuesto 2

Una mezcla de **1** (0.288 g, 0.70 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0.085 g, 0.70 mmol) y di-*terc*-butildicarbonato (0.379 g, 1.74 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se agita a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla se diluye con cloruro de metileno (75 mL) y se lava con solución de ácido cítrico 1 N (2 x 25 mL) y salina (50 mL), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra para dar **2** (0.38 g, 89%) como un aceite amarillo: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.43–7.15 (m, 6H), 5.96–5.88 (m, 1H), 5.07–5.02 (m, 2H), 3.76–3.67 (m, 4H), 3.37 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.89–1.83 (m, 2H), 1.37 (s, 18H); ESI MS m/z 615 $[\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5 + \text{H}]^+$.

Preparación del Compuesto 3

Una mezcla de **2** (0.088 g, 0.14 mmol) y carbono sobre paladio (0.020 g, 10 % en peso, humedad) en etanol se agita bajo una atmósfera de hidrógeno (20 psi) durante 1 h. La mezcla de

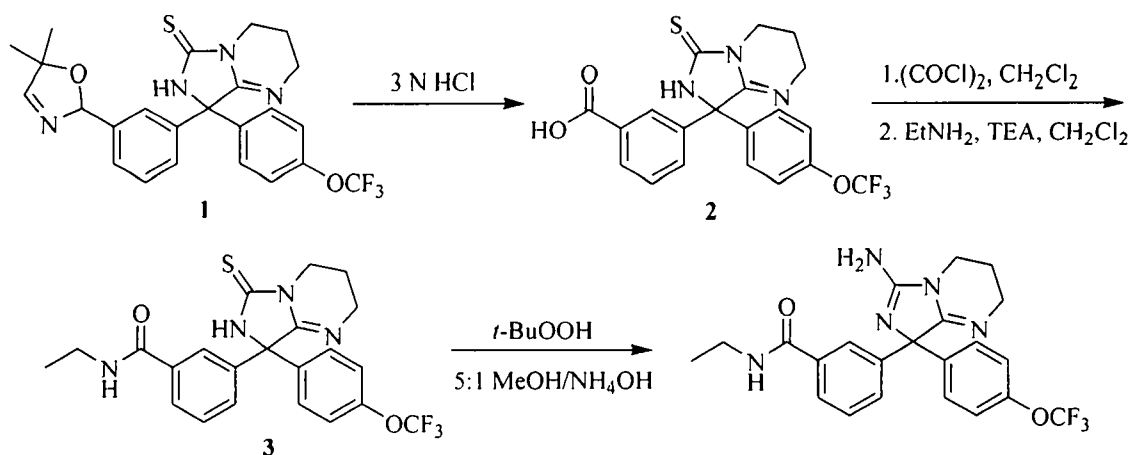
00122

reacción luego se filtra a través de celita y el filtrado se concentra para dar **3** (0.075 g, 86%) como un aceite incoloro: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.46 (m, 2H), 7.31-7.05 (m, 6H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.57-3.46 (m, 2H), 2.60-2.51 (m, 2H), 1.87-1.82 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.35 (s, 18H), 0.97-0.84 (m, 3H); ESI MS m/z 617 [$\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5 + \text{H}$] $^+$.

Preparación de 8-(3-Propil-fenil)-8-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,3,4,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirimidin-6-ilamina

Una solución de **3** (0.075 g, 0.12 mmol) en 4 M HCl/dioxano (2 mL) se agita a temperatura ambiente durante 17 h. La reacción se concentra y se particiona entre cloruro de metileno (25 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (25 mL). La capa orgánica se separa y se lava con salina (20 mL), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. La purificación por cromatografía flash (sílice, 97:2.5:0.5 cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio concentrado) proporciona un aceite incoloro, 0.055 g (100% de rendimiento). El aceite se seca por congelamiento a partir de 2:1 acetonitrilo/agua (3 mL) para dar el producto del título como un sólido blanco, 0.035 g, pf 75-79° C; RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7.42 (dt, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 2H), 7.23-7.19 (m, 3H), 7.14-7.09 (m, 3H), 3.68 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.48-3.46 (m, 2H), 2.54 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.61-1.56 (m, 2H), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); ESI MS m/z 417 [$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{O} + \text{H}$] $^+$.

00123

EJEMPLO 15Preparación de 3-[6-Amino-8-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,3,4,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirimidin-8-il]-N-etil-benzamida**Preparación del Compuesto 2**

Una mezcla de **1** (0.95 g, 1.94 mmol) y HCl 3N (25 mL) se calienta a reflujo durante 30 min. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra hasta secado. Se agrega al residuo obtenido 20% de KOH acuoso (10 mL) y metanol (10 mL) y la mezcla se calienta a reflujo durante 30 min. La mezcla luego se enfría a temperatura ambiente, se concentra para remover más del metanol, se acidifica con HCl concentrado, y el sólido que se forma se recolecta por filtración y se seca para dar **2** (0.83 g, 97%) como un sólido blanco: RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8.11-8.03 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 2.06 (m, 2H); ESI MS m/z 436 [$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S} + \text{H}$] $^+$.

00124

Preparación del Compuesto 3

Se agrega cloruro de oxalilo (0.12 g, 0.96 mmol) a una suspensión de **2** (0.20 g, 0.46 mmol) en cloruro de metileno (3.0 mL). Se agrega dimetilformamida (1 gota) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h y luego los disolventes se remueven. El residuo se suspende en cloruro de metileno (3 mL) y se agrega diisopropil etilamina (0.148 g, 1.15 mmol), seguido por etilamina (0.25 mL de una solución 2.0 M en THF, 0.50 mmol) y la reacción se agita durante 2 h. La mezcla se diluye con agua (30 mL) y cloruro de metileno (30 mL). La capa orgánica se separa y se lava con HCl 1 N (15 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (15 mL) y salina (15 mL), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. La purificación por cromatografía flash (sílice, acetato de etilo) proporciona **3** (0.085 g, 40%) como un sólido blanco: RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7.81-7.77 (m, 2H), 7.53-7.42 (m, 4H), 7.33-7.27 (m, 2H), 3.95-3.84 (m, 2H), 3.58-3.51 (m, 2H), 3.38 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H);

Preparación de 3-[6-Amino-8-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,3,4,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirimidin-8-il]-N-etil-benzamida

Una mezcla de **3** (0.085 g, 0.18 mmol) y hidroperóxido de *t*-butilo (0.49 g de a 70% de solución en agua, 5.50 mmol) en metanol (10 mL) y hidróxido de amonio acuoso concentrado (2 mL) se agita durante la noche a temperatura ambiente. Después de este tiempo, se agrega 10% de tiosulfato de sodio acuoso (2 mL); la

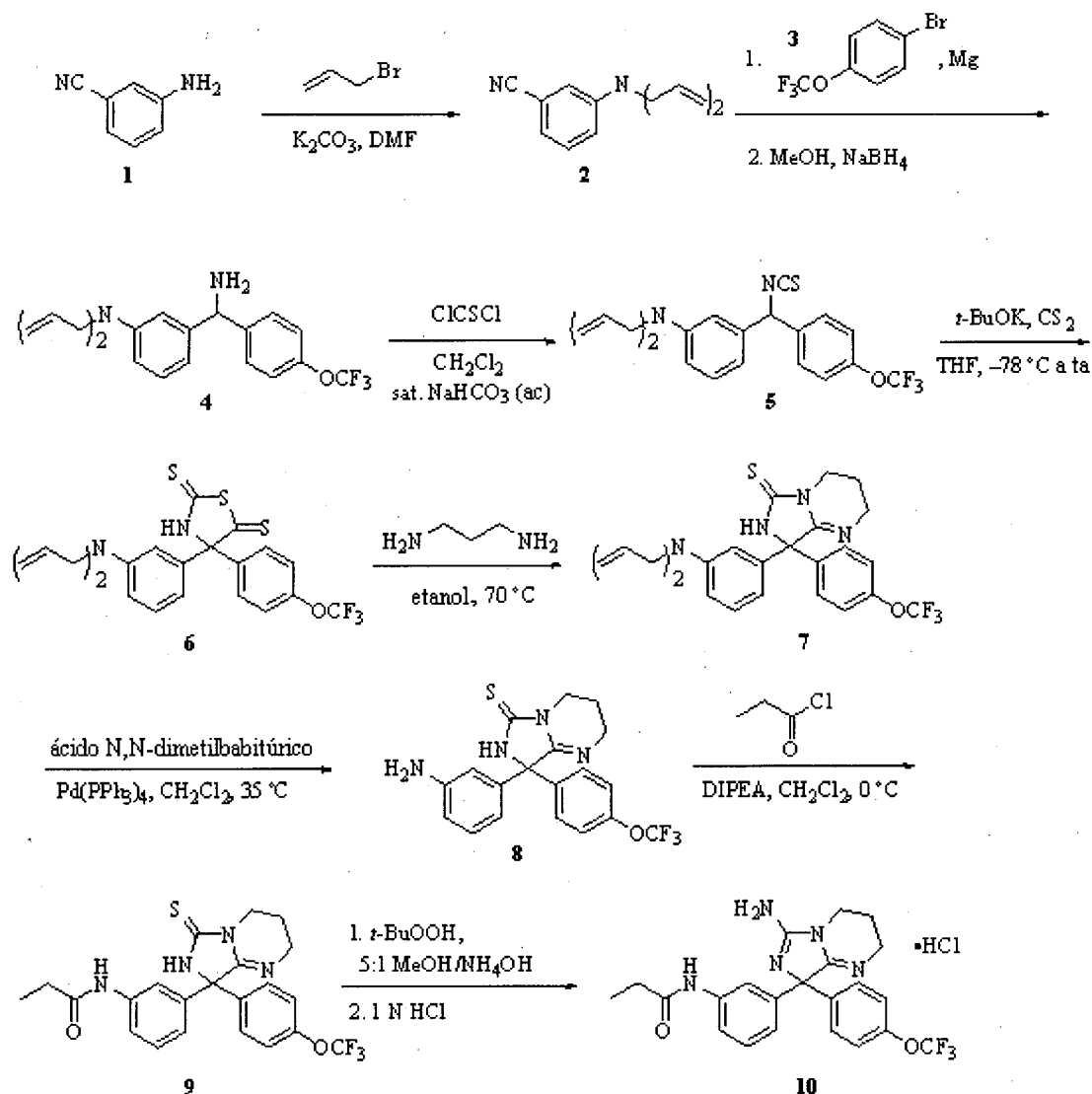
00135

mezcla se concentra para remover más del metanol y luego la mezcla acuosa se extrae con cloruro de metileno (2 × 30 mL). Los extractos de cloruro de metileno se combinan y se lavan con salina (30 mL), se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. La purificación por cromatografía flash (sílice, 95:5:0.25 cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio concentrado) proporciona un sólido blanco el cual se seca por congelamiento a partir de 1:1 acetonitrilo/agua (4 mL) para dar el producto del título como un sólido blanco, 0.041 g (52% de rendimiento), pf 129-136° C; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.71 (dt, *J* = 6.3, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (dt, *J* = 6.6, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.36 (br s, 1H), 3.62 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.59 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.49-3.42 (m, 2H), 1.89 (quintet, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ESI MS *m/z* 446 [C₂₂H₂₂F₃N₅O₂ + H]⁺.

EJEMPLO 16

Preparación de Clorhidrato de N-{3-[6-Amino-8-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,3,4,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirimidin-8-il]-fenil}-propionamida

00126



Preparación del Compuesto 2

Una mezcla de **1** (3.00 g, 25.4 mmol), bromuro de alilo (9.22 g, 76.2 mmol), y carbonato de potasio (10.5 g, 76.2 mmol) en dimetilformamida (30 mL) se calienta a reflujo durante 18 h. La reacción luego se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua (100 mL) y se extrae con acetato de etilo (2 × 150 mL). Los extractos orgánicos se combinan y se lavan con salina (3 × 100 mL), se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. La purificación por cromatografía flash (sílice, 95:5 hexanos/acetato de etilo) proporciona **2** (4.10 g,

00127

81%) como un aceite amarillo: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (m, 1H), 6.92 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.88-6.81 (m, 2H), 5.88-5.76 (m, 2H), 5.23-5.10 (m, 4H), 3.93 (t, $J = 2.3$ Hz, 4H); ESI MS m/z 199 $[\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2 + \text{H}]^+$.

Preparación del Compuesto 4

Una mezcla de magnesio (0.271 g, 11.3 mmol) y un pequeño cristal de yoduro en THF (7 mL) se calienta a 50°C y se trata en forma de gota con una solución de **3** (2.74 g, 11.3 mmol) en THF (15 mL) durante un periodo de 10 min. Después de agitación a 50°C durante unas 2 h adicionales, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se trata con una solución de **2** (1.50 g, 7.57 mmol) en THF (15 mL). La mezcla luego se recalienta a 65°C durante 2 h. Después de este tiempo, la reacción se enfría a temperatura ambiente luego se coloca en una baño de hielo y se agrega metanol anhidro (30 mL). Después de agitación durante 30 min a temperatura de baño de hielo, se agrega en forma de porción borohidruro de sodio (0.573 g, 15.1 mmol), el baño frío se remueve y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Luego se agrega cloruro de amonio acuoso saturado (15 mL) y más del metanol y THF se remueven bajo presión reducida. La mezcla acuosa resultante se extrae con cloruro de metileno (2×100 mL), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. La purificación por cromatografía flash (sílice, 1:1 acetato de etilo/hexano) proporciona **4** (1.16 g, 42%) como un jarabe naranja: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 7.16-7.10 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 5.7$,

2.6 Hz, 1H), 5.87-5.75 (m, 2H), 5.15 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.13 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H), 3.89 (d, $J = 4.8$ Hz, 4H), 1.73 (br s, 2H); ESI MS m/z 363 [$C_{20}H_{21}F_3N_2O + H$] $^+$.

Preparación del Compuesto 5

Una mezcla de **4** (1.16 g, 3.20 mmol) en cloruro de metileno (15 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (15 mL) se enfría con un baño de hielo, se trata con tiofosgen (0.405 g, 3.52 mmol) y se agita vigorosamente durante 1 h. La capa orgánica se separa, se lava con salina (20 mL), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra para dar **5** (1.26 g, 98%) como un jarabe café: RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 7.22-7.14 (m, 3H), 6.63 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.59-6.54 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.86-5.77 (m, 2H), 5.18-5.11 (m, 4H), 3.93-3.88 (m, 4H); ESI MS m/z 405 [$C_{21}H_{19}F_3N_2OS + H$] $^+$.

Preparación del Compuesto 6

A una mezcla de *t*-butóxido de potasio (0.38 g, 3.38 mmol) en THF (15 mL) a $-78^\circ C$ se agrega en forma de gota una solución de **5** (1.24 g, 3.07 mmol) y disulfuro de carbono (0.35 g, 4.61 mmol) en THF (15 mL), durante un periodo de 10 min. La reacción se agita a $-78^\circ C$ durante 30 min, luego se calienta a temperatura ambiente lentamente y se agita durante 20 h. La reacción se concentra luego para remover más del THF y el residuo se diluye con acetato de etilo (75 mL), agua (75 mL) y HCl 1 N (30 mL). La capa orgánica se separa, se lava con salina (30 mL), se seca sobre

p012

sulfato de sodio, se filtra y se concentra para dar **6** (1.58 g, 100%) como un jarabe rojo: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (m, 2H), 7.24-7.06 (m, 3H), 6.74-6.53 (m, 3H), 5.88-5.68 (m, 2H), 5.17-5.06 (m, 4H), 3.95-3.81 (m, 4H); ESI MS m/z 483 [$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}_3 + \text{H}$] $^+$.

Preparación del Compuesto 7

Una mezcla de **6** (1.48 g, 3.08 mmol) y 1,3-diaminopropano (0.68 g, 9.24 mmol) en etanol (36 mL) se calienta a 70° C durante 1.5 h. La reacción luego se enfría a temperatura ambiente, se concentra y el residuo se particiona entre acetato de etilo (150 mL) y agua (75 mL). La capa orgánica se separa y se lava con salina (75 mL), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. La purificación por cromatografía flash (sílice, 1:3 acetato de etilo/hexanos) proporciona **7** (0.622 g, 41%) como un sólido amarillo: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 7.20-7.13 (m, 3H), 7.04 (br s, 1H), 6.64 (dd, $J = 6.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.61 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.83-5.72 (m, 2H), 5.14-5.05 (m, 4H), 3.92-3.81 (m, 6H), 3.63-3.51 (m, 2H), 1.89 (q, $J = 5.8$ Hz, 2H); ESI MS m/z 489 [$\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS} + \text{H}$] $^+$.

Preparación del Compuesto 8

Una mezcla de **7** (0.408 g, 0.84 mmol), ácido *N,N*-dimetilbarbatúrico (0.786 g, 5.03 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.019 g, 0.017 mmol) en

00130

diclorometano (2.0 mL) se calienta a 35° C durante 3 h. La reacción luego se enfría a temperatura ambiente, se concentra y el residuo se particiona entre éter (80 mL) y 10% de carbonato de sodio acuoso (30mL). La capa orgánica se separa y se lava con 10% de carbonato de sodio acuoso (30 mL), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. La purificación por cromatografía flash (sílice, 95:5:0.25 cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio concentrado) proporciona **8** (0.278 g, 82%) como un sólido amarillo: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.19-7.09 (m, 4H), 6.67-6.61 (m, 3H), 3.88 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.58 (q, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.89 (q, *J* = 5.5 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 407 [C₁₉H₁₇F₃N₄OS +H]⁺.

Preparación del Compuesto 9

Una mezcla de **8** (0.100 g, 0.246 mmol) en diclorometano (2.0 mL) se enfría a 0° C y se agregan cloruro de propionilo (0.025 g, 0.270 mmol) y diisopropiletilamina (0.048 g, 0.369 mmol). Después de agitación a 0° C durante 1 h la reacción se particiona entre diclorometano (30 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se separa y luego se lava con ácido clorhídrico 1 N (20 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 mL), y salina (20 mL), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. La purificación por cromatografía flash (sílice, 1:1 acetato de etilo/hexanos) proporciona **9** (0.044 g, 39%) como un aceite amarillo: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.41-7.31 (m, 4H), 7.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H), 7.04 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.89 (t, *J* = 6.0

00131

Hz, 2H), 3.65-3.54 (m, 2H), 2.36 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.23 (q, $J = 7.5$ Hz, 3H); ESI MS m/z 463 [$C_{22}H_{21}F_3N_4O_2S + H$] $^+$.

Preparación de Clorhidrato de *N*-{3-[6-Amino-8-(4-trifluorometoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirimidin-8-il]-fenil}-propionamida

Una mezcla de **8** (0.040 g, 0.086 mmol) e hidropéroxido de *t*-butilo (0.33 g de a 70% de solución en agua, 2.59 mmol) en metanol (4.0 mL) e hidróxido de amonio acuoso concentrado (1.0 mL) se agita durante la noche a temperatura ambiente. Después de este tiempo, se agrega 10% de tiosulfato de sodio acuoso (5 mL); la mezcla se concentra para remover más del metanol y luego la mezcla acuosa se extrae con cloruro de metileno (3 × 20 mL). Los extractos de cloruro de metileno se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. La purificación por cromatografía flash (sílice, 95:5:0.25 cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio concentrado) proporciona 0.017 g de un sólido blanco. Este material se disuelve luego en ácido clorhídrico 1 N (3 mL) y se seca por congelamiento para dar el producto del título como un sólido blanco, 0.022 g (54% de rendimiento), pf 148-150° C; RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7.85 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.50-7.59 (m, 3H), 7.47-7.37 (m, 3H), 7.07 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.91-3.04 (m, 2H), 3.81-3.66 (m, 2H), 2.44-2.34 (m, 2H), 2.19-2.10 (m, 2H), 1.21-1.16 (m, 3H); ESI MS m/z 446 [$C_{22}H_{22}F_3N_5O_2 + H$] $^+$.

EJEMPLO 17

Evaluación de afinidad de unión de BACE-1 de Compuestos de Ensayo*Ensayos cinéticos fluorescentes*

Condiciones de ensayo final: 10 nM de BACE1 humano (o 10 nM de BACE1 Murino, 1.5 de BACE2 humano), 25 μ M de sustrato (WABC-6, PM 1549.6, de AnaSpec), Amortiguador: 50 mM de Na-Acetato, pH 4.5, 0.05% CHAPS, 25% de PBS, temperatura ambiente Na-Acetato de Aldrich, Cat.# 24,124-5, CHAPS de Research Organics, Cat. # 1304C 1X, PBS de Mediatech (Cellgro), Cat# 21-031-CV, sustrato péptido AbzSEVNLDAEFRDpa de AnaSpec, Nombre del Péptido: W ABC-6

Determinación de la concentración del sustrato madre
(AbzSEVNLDAEFRDa): ~ 25 mM de solución madre de hace en DMSO utilizando el peso del péptido y PM, y se diluye en ~25 μ M (1:1000) en 1 X PBS. La concentración se determina por absorbancia a 354 nm utilizando un coeficiente de extinción ϵ de 18172 $M^{-1} cm^{-1}$, la concentración del sustrato madre se corrige y el sustrato madre se almacena en alícuotas pequeñas en $-80^{\circ} C$.

[Sustrato Madre] = $ABS^{354nm} * 10^6 / 18172$ (en mM).

El coeficiente de extinción $\epsilon^{354 nm}$ se adapta del sustrato de péptido TACE, que tiene el mismo par de fluoróforo extintor.

Determinación de la Concentración de Enzima Madre: la concentración madre de cada enzima se determina por absorbancia a 280 nm utilizando un ϵ de 64150 $M^{-1}cm^{-1}$ para hBACE1 y MuBACE1, 62870 $M^{-1}cm^{-1}$ para hBACE2 en 6 M de clorhidrato de Guanidinio (de

Research Organics, Cat. # 5134G-2), pH ~ 6. El coeficiente de extinción de $\epsilon^{280 \text{ nm}}$ para cada enzima se calcula basado en la composición de aminoácidos conocidos y en coeficientes de extinción publicados para Trp ($5.69 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) y los residuos Tyr ($1.28 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), (Anal. Biochem. 182, 319-326).

Etapas de dilución y mezcla: volumen de reacción total: 100 μL .

se preparan diluciones de Inhibidor 2X en amortiguador A (66.7 mM Na-Acetato, pH 4.5, 0.0667% CHAPS) ,

se preparan dilución de enzimas 4X en amortiguador A (66.7 mM Na-Acetato, pH 4.5, 0.0667% CHAPS),

Se prepara 100 μM de dilución de sustrato en 1X PBS, y

se agrega 50 μL de inhibidor 2X, 25 μL de 100 μM de sustrato a cada pozo de placa de 96 pozos (de DYNEX Technologies, VWR #: 11311-046), seguido inmediatamente por 25 μL 4X enzima (agregado a la mezcla de sustrato e inhibidor), y se inician las lecturas de fluorescencia.

Lecturas de fluorescencia: las lecturas de λ_{ex} 320 nm y λ_{em} 420 nm se toman cada 40 segundos durante 30 min a temperatura ambiente y se determina la pendiente lineal para la proporción de clivaje de sustrato (V_i).

Cálculo de % de Inhibición:

$$\% \text{ de Inhibición} = 100 * (1 - V_i / v_o)$$

V_i : proporción de clivaje de sustrato en la presencia de inhibidor.

00134

V₀: proporción de clivaje de sustrato en la ausencia de inhibidor.

Determinación IC₅₀:

% de Inhibición = ((B * IC₅₀ⁿ)+(100 * I₀ⁿ))/(IC₅₀ⁿ + I₀ⁿ)

(Modelo # 39 de LSW Tool Bar en Excel, en donde B es el % de inhibición del control de enzima, que debe ser cercano a 0.) el % de Inhibición se gráfica vs. concentración de Inhibidor (I₀) y los datos se ajustan a la ecuación anterior para obtener el valor IC₅₀ y el número (n) Hill para cada compuesto. Se prefiere ensayar al menos 10 concentraciones de inhibidor diferentes. Los resultados se presentan adelante en la Tabla I.

Tabla I

BACE1	
Ejemplo	IC ₅₀ , µM
1	30.0
2	5.3
3	4.7
4	7.1
5	8.2
6	48% a 25 µM
7	49% a 25 µM
8	0.4
9	0.3
10	1.1

00100

Tabla I

BACE1	
Ejemplo	IC ₅₀ , µM
11	38
12	0.21
13	53% a 5 µM
14	1.43
15	40% a 0.5 µM
16	43% a 2.5 µM

Resultados y Discusión:

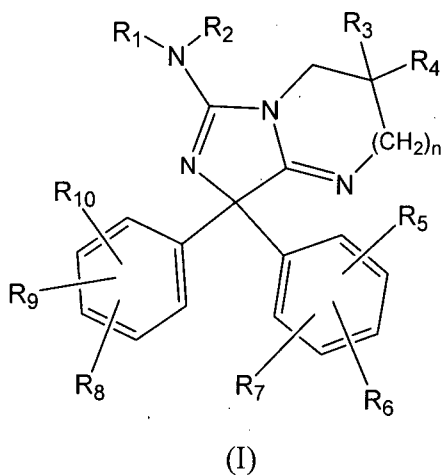
Como se puede ver a partir de los datos mostrados en la Tabla I, los compuestos de la invención son inhibidores efectivos de BACE1.

00136

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de fórmula I



en donde

R_1 y R_2 son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido;

R_3 y R_4 son cada uno independientemente H, o un grupo alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido o R_3 y R_4 pueden ser tomados juntos para formar un anillo de 4- a 7- miembros que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N o S;

R_5 , R_6 y R_7 son cada uno independientemente H, halógeno, NO_2 , CN, OR_{11} , $NR_{12}R_{13}$ o un grupo alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 cicloalquilo C_3-C_8 , cicloheteroalquilo, arilo o arilalquilo (C_1-C_4) cada uno

opcionalmente sustituido o cuando se adhieren a átomos de carbono adyacentes R_5 y R_6 pueden ser tomados juntos con los átomos a los cuales ellos están adheridos para formar un anillo de 5- a 7- miembros opcionalmente sustituido que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N o S;

R_8 , R_9 y R_{10} son cada uno independientemente H, halógeno, NO_2 , CN, OR_{14} , $NR_{15}R_{16}$ o un grupo alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , cicloheteroalquilo, arilo o arilalquilo (C_1-C_4) cada uno opcionalmente sustituido o cuando se adhieren a átomos de carbono adyacentes R_8 y R_9 pueden ser tomados juntos con los átomos a los cuales ellos están adheridos para formar un anillo de 5- a 7- miembros opcionalmente sustituido que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N o S;

n es 0, 1 o 2;

R_{11} y R_{14} son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 o arilo cada uno opcionalmente sustituido; y

R_{12} , R_{13} , R_{15} y R_{16} son cada uno independientemente H, C_1-C_4 alquilo, cicloalquilo C_3-C_8 o R_{12} y R_{13} o R_{15} o R_{16} pueden ser tomados juntos con el átomo al cual ellos están adheridos para formar un anillo de 5- a 7- miembros que opcionalmente

contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O, N o S;
o

un tautómero de estos, un estereoisómero de estos o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R_1 y R_2 son H.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2 en donde R_5 es un grupo alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o bencilo cada uno opcionalmente sustituido.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en donde R_5 es t-butilo, CF_3 , alcoxi C_1-C_3 o un grupo bencilo opcionalmente sustituido.
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde R_8 es hidrógeno, grupo alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o bencilo cada uno opcionalmente sustituido.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde R_8 es H o alcoxi C_1-C_3 .
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde R_9 es H o alquilo C_1-C_3 .

00130

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde R_6 , R_7 y R_{10} son H.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde n es 1.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde n es 0.
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde R_3 y R_4 son independientemente H o metilo.
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde R_3 y R_4 ambos son H.
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 se selecciona del grupo que consiste de:

8-(4-terc-butilfenil)-8-fenil-2,3,4,8-

tetrahidroimidazol[1,5-a]pirimidin-6-amina;

8-(3-bencilfenil)-8-fenil-2,3,4,8-tetrahidroimidazol[1,5-a]pirimidin-6-amina;

8-[3-(4-fluorofenoxi)fenil]-8-fenil-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;

8-[3-(4-metoxibencil)fenil]-8-fenil-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;

001/0

8-[3-(4-fluorobencil)fenil]-8-fenil-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;

8-fenil-8-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;

8-(3-metoxifenil)-8-fenil-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;

7-(4-metoxi-3-metilfenil)-7-(3-propoxifenil)-2,7-dihidro-3H-imidazo[1,5-a]imidazol-5-amina;

8-(4-metoxi-3-metilfenil)-8-(3-propoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;

8-(4-metoxi-3-metilfenil)-3,3-dimetil-8-(3-propoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;

8,8-difenil-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;

8-[3-(2-ciclopropil-etil)-fenil]-8-(4-trifluorometoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-ilamina;

8-(3-alilfenil)-8-(4-trifluorometoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-ilamina;

8-(3-propil-fenil)-8-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-ilamina;

3-[6-amino-8-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-8-il]-N-etil-benzamida;

Clorhidrato de N-{3-[6-amino-8-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-8-il]-fenil}-propionamida;

un tautómero de estos;

un estereoisómero de estos; y

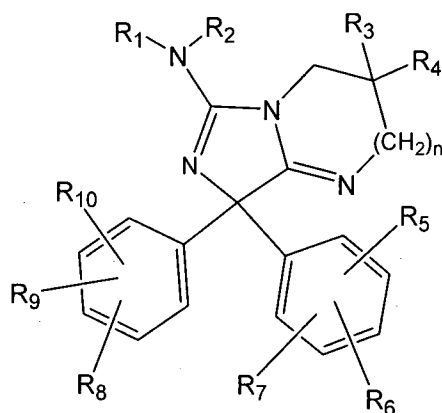
una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

001-1

14. Un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con actividad BACE excesiva en un paciente en necesidad de este que comprende suministrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.
15. El método de acuerdo con la reivindicación 14 en donde dicha enfermedad o trastorno es enfermedad de Alzheimer, deficiencia cognitiva, Síndrome de Down, HCHWA-D, deficiencia cognitiva, demencia senil, angiopatía amiloide cerebral, demencia degenerativa, o un trastorno neurodegenerativo.
16. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, un tautómero de estos, un estereoisómero de estos o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Amino-Imidazolonas para la inhibición de β -SECRETASARESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención suministra un compuesto de amino-imidazolona de fórmula I



(I)

También se suministran composiciones y métodos para el uso de estos para inhibir β -secretasa (BACE) y tratar depósitos β -amiloides y ovillos neurofibrilares.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/000656

00143

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 A61K31/519 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/094854 A2 (ELAN PHARM INC [US]; TUNG JAY S [US]; GUINN ASHLEY C [US]; THORSETT GE) 20 November 2003 (2003-11-20) examples 1,5,6,17-21	1-16
A	WO 2004/031139 A (MERCK SHARP & DOHME [GB]; CHURCHER IAN [GB]; HARRISON TIMOTHY [GB]; KE) 15 April 2004 (2004-04-15) the whole document	1-16
E	WO 2006/009655 A (WYETH CORP [US]; MALAMAS MICHAEL SOTIRIOS [US]; ERDEI JAMES JOSEPH [US]) 26 January 2006 (2006-01-26) claims 1-8	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 December 2006

Date of mailing of the international search report

07/12/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

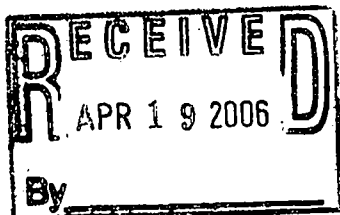
Goss, Ilaria

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No **00144**
PCT/US2006/000656

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03094854	A2	20-11-2003	AU 2003229024 A1	11-11-2003
WO 2004031139	A	15-04-2004	AU 2003269211 A1	23-04-2004
			CA 2500969 A1	15-04-2004
			EP 1551799 A1	13-07-2005
			JP 2006501295 T	12-01-2006
			US 2004121995 A1	24-06-2004
WO 2006009655	A	26-01-2006	AR 049399 A1	26-07-2006
			US 2005282826 A1	22-12-2005



00145

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

LENCES, Barbara, L.
Wyeth
Patent Law Department
Five Giralda Farms
Madison, NJ 07940
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year)

06 April 2006 (06.04.2006)

Applicant's or agent's file reference

AM101474

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US2006/000656

International filing date (day/month/year)

09 January 2006 (09.01.2006)

International publication date (day/month/year)

Not yet published

Priority date (day/month/year)

14 January 2005 (14.01.2005)

Applicant

WYETH et al

By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date

Priority application No.

Country or regional Office
or PCT receiving OfficeDate of receipt
of priority document

14 January 2005 (14.01.2005)

60/643,805

US

06 March 2006 (06.03.2006)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Gijsbertus Beijer

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Telephone No. +41 22 338 95 61

Form PCT/IB/304 (October 2005)

CS2WVG01

RECEIVED

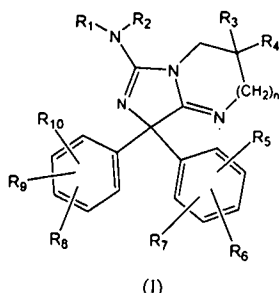
APR 28 2006

SHEILA McBR

(21) N° de solicitud: 07-70515				(51) Int Cl: C07D 487/04, A61K 31/519, A61P 25/28	
22) Fecha de solicitud: 11-07-2007				(71) Solicitante(s) WYETH	
(30) Prioridad	(31) No. 60/643,805	(32) Fecha 14/01/05	(33) País US	(72) Inventor(es) MALAMAS, Michael Sotirios ERDEI, James Joseph Otros	
				(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 14/08/07				(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 20/07/06	
Fecha de presentación de la solicitud: 09/01/06				N° publicación: WO/2006/076284	
No. de solicitud PCT/US2006/000656					
(54) Título: AMINO-IMIDAZOLONAS PARA LA INHIBICIÓN DE β-SECRETASA					

Reivindicación(es):

1. Un compuesto de fórmula I



en donde

R1 y R2 son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C1-C4 opcionalmente sustituido;

R3 y R4 son cada uno independientemente H, o un grupo alquilo C1-C4 opcionalmente sustituido o R3 y R4 pueden ser tomados juntos para formar un anillo de 4- a 7- miembros que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N o S;

R5, R6 y R7 son cada uno independientemente H, halógeno, NO₂, CN, OR₁₁, NR₁₂R₁₃ o un grupo alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, cicloalquilo C3-C8, cicloheteroalquilo, arilo o arilalquilo (C1-C4) cada uno opcionalmente sustituido o cuando se adhieren a átomos de carbono adyacentes R5 y R6 pueden ser tomados juntos con los átomos a los cuales ellos están adheridos para formar un anillo de 5- a 7- miembros opcionalmente sustituido que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N o S;

R8, R9 y R10 son cada uno independientemente H, halógeno, NO₂, CN, OR₁₄, NR₁₅R₁₆ o un grupo alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, cicloalquilo C3-C8, cicloheteroalquilo, arilo o arilalquilo (C1-C4) cada uno opcionalmente sustituido o cuando se adhieren a átomos de carbono adyacentes R8 y R9 pueden ser tomados juntos con los átomos a los cuales ellos están adheridos para formar un anillo de 5- a 7- miembros opcionalmente sustituido que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N o S;

n es 0, 1 o 2;

R11 y R14 son cada uno independientemente H o un grupo alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, cicloalquilo C3-C8 o arilo cada uno opcionalmente sustituido; y

R12, R13, R15 y R16 son cada uno independientemente H, C1-C4alquilo, cicloalquilo C3-C8 o R12 y R13 o R15 o R16 pueden ser tomados juntos con el átomo al cual ellos están adheridos para formar un anillo de 5- a 7- miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O, N o S; o un tautómero de estos, un estereoisómero de estos o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.



No. 07-070515- -00000-0000

Fecha: 2007-07-11 16:08:52 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 148

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

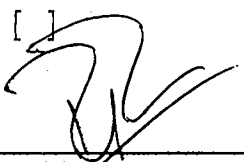
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 148

2020
Bogotá D.C.,

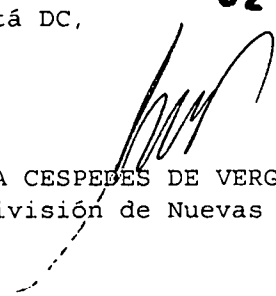
Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
WYETH

REFERENCIA	Radicación No.	7 70515
	Solicitud internacional	PCT/US2006/076284
	Fecha inicio fase nacional	14/08/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	4051
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

02 OCT. 2007


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall