CSA719406

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 08-303395

54. TITULO "**NUEVOS DERIVADOS DE PIRIMIDINA Y SU USO EN TERAPIA ASÍ COMO EL USO DE DERIVADOS DE PIRIMIDINA EN LA FABRICACIÓN DE UN MEDICAMENTO PARA LA PREVENCIÓN Y/O TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 403/04

71. SOLICITANTE **ASTRAZENECA AB**

DOMICILIO Södertälje, Suecia.

74 REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTA, D.C. 27 MAR 2008

(FORMA P 10)

Cesión
fn. 03-05-2008

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-030395- -00000-0000
Fecha: 2008-03-27 16:45:54 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 363

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 3 Mayo 2008

(1) SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)	Nombre: **ASTRAZENECA AB** Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia. Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia Lugar de Constitución: Suecia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
(3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
(4) INVENTOR(ES) (72)	Nombre: ANDERSSON, Lars; ARZEL, Erwan; BERG, Stefan; BURROWS, Jeremy; HELLBERG, Sven; HUERTA, Fernando; PEDERSEN, Torben; REIN, Tobias; ROTTICCI, Didier; STAAF, Karin y TUREK, Dominika. Dirección: AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje. Nacionalidad o Domicilio: Suecia	

(5) PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/SE2006/001116 Fecha: 02/10/06
Publicación Internacional No. WO2007/040440 A1 Fecha: 12/04/07

(6) Título (54) NUEVOS DERIVADOS DE PIRIMIDINA Y SU USO EN TERAPIA ASÍ COMO EL USO DE DERIVADOS DE PIRIMIDINA EN LA FABRICACIÓN DE UN MEDICAMENTO PARA LA PREVENCIÓN Y/O TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

(7) Clasificación Internacional (51) C07D 403/04

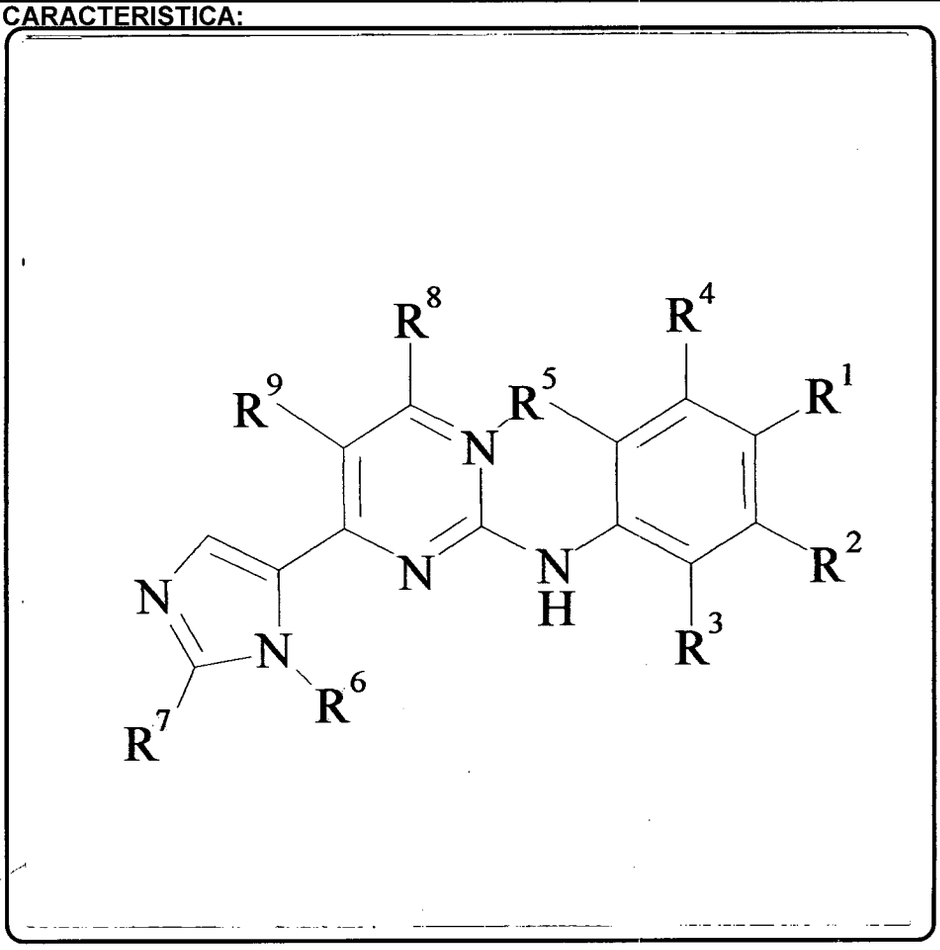
(8) Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SE	03-10-05	0502174-6

(9) Comprobante de Pago No. 08-20,633 **Fecha:** 10 de Marzo de 2008

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [ ] 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.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, publicación con su traducción, capítulo reivindicatorio originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción, y anexo explicativo a las reivindicaciones presentadas en Fase Internacional (Art. 19 PCT).

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



(12) Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 20,633
FECHA : MARZO 10 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-030395- -00000-0000

Fecha: 2008-03-27 16:45:54 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 363

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1751416	10/03/2008	6,960,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN		501,000.00
		TOTAL :	$	501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-**397** de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.,** Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

Certificación Notarial

Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público, John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
07 MAR 2008
PABLO [illegible] PARAJAS
NOTARIO (E)

MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

   Este documento público

2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello

   Aparece el Sello de la Oficina

   de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma

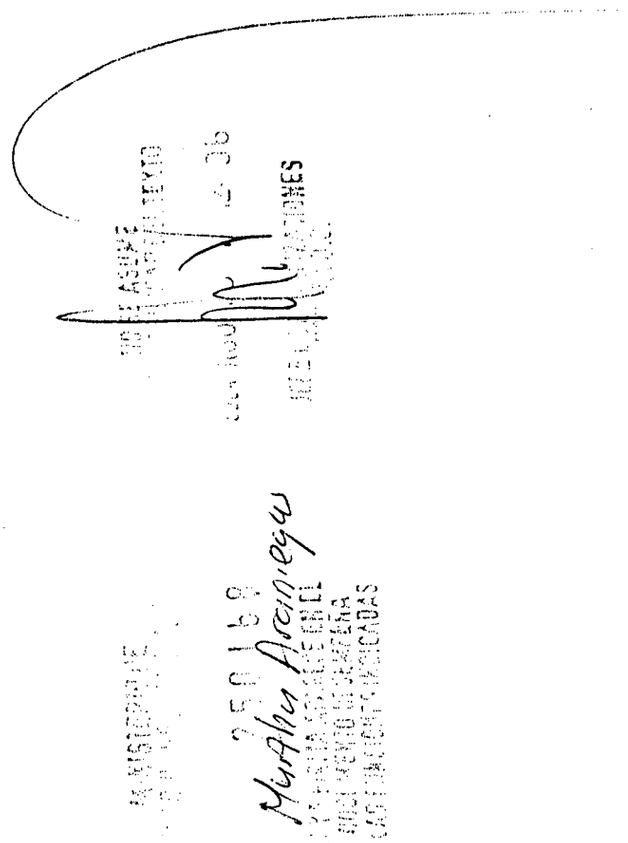
    E.M. Fitzgerald

Según mi leal saber y entender, ésta en una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA
07 MAR 2008
NOTARIA

MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

2



COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

07 MAR 2008

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Los abajo firmados, **AstraZeneca AB**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del articulo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a arbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004
en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, **AstraZeneca AB**, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE
QUE RETENGO A LA VISTA
07 MAR 2008

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004
at Macclesfield, England

SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

46716

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció Simon Richard Reeves, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es firmante autorizado de, **AstraZeneca AB,** la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suecia, domiciliada en la ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje, Suecia, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social conforme a las leyes de Suecia;

que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Stockholm, con fecha Oct. 31/1913 y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

On this 26th day of July, 2004, personally came Simon Richard Reeves, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the a duly authorised signatory of, **AstraZeneca AB,** the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of Sweden, domiciled at Vastra Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje, Sweden legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Sweden;

that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at STOCKHOLM, under date of 31 October 1913, and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. [illegible]
Notary Public
Wilmslow
Cheshire
England

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

07 MAR 2008

PABLO [illegible]
NOTARIO (E)

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by / a été signé par **John Haig Ekserdjian**

3. Acting in the capacity of / agissant en qualité de **Notary Public**

4. Bears the seal/stamp of / est revêtu du sceau/timbre de **The Said Notary Public**

5. at London/à Londres

Certified/Attesté
6. the/le **02 August 2004**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs / par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G479981**

9. Stamp: / timbre:

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE LONDON

10. Signature: **E. M. Fitzgerald**

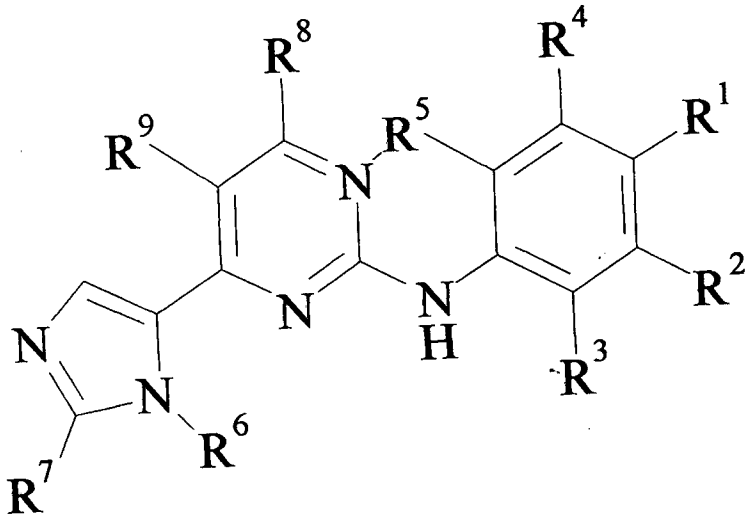
For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

07 MAR 2008

PAS[illegible]


R8
R4
R9
R5
R1
N
R2
N
N
H
N
R3
N
R6
R7

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

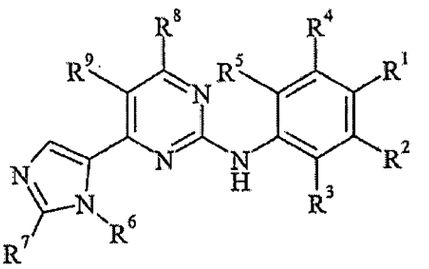
(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl: C07D 403/04
22) Fecha de solicitud: **27-03-08**	(71)Solicitante(s) **ASTRAZENECA AB**
(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** 32) ***Fecha*** (33) ***País*** ***0502174-6*** ***03-10-05*** ***SE***	(72) Inventor(es) ANDERSSON, Lars; ARZEL, Erwan; BERG, Stefan; BURROWS, Jeremy; HELLBERG, Sven; HUERTA, Fernando; PEDERSEN, Torben; REIN, Tobias; ROTTICCI, Didier; STAAF, Karin y TUREK, Dominika.
	(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
(85) Fecha limite inicio fase nacional: *03-05-08*	(87) Publicación internacional
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: ***02-10-06*** No. de solicitud ***PCT/SE2006/001116***	Fecha: ***12-04-07*** N° publicación: ***WO2007/040440 A1***

(54) Titulo: NUEVOS DERIVADOS DE PIRIMIDINA Y SU USO EN TERAPIA ASÍ COMO EL USO DE DERIVADOS DE PIRIMIDINA EN LA FABRICACIÓN DE UN MEDICAMENTO PARA LA PREVENCIÓN Y/O TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 31.-

Un compuesto de la formula **I**:



I

en donde

R^1 se selecciona de hidrógeno, ciano, haloalquilC_{1-3}, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, alquiloC_{0-2}C(O)NR^bR^c, alquilo$C_{1-4}NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^i, C(O)OR^a, CH(OH)R^j y C(O)R^j;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, NO_2, alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, C(O)NR^bR^c, SO_2R^i y C(O)OR^a; o

R^1 y R^2, junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un N, O o S, en el cual cualquiera de los hidrógenos de los grupos CH_2 dentro de dicho anillo heterocíclico puede estar sustituido con oxo, hidroxi o halo y en el cual cualquier átomo de azufre dentro de dicho anillo heterocíclico es opcionalmente oxidado a -SO_2-;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y OR^a;

R^6 se selecciona de CH_3 y alquiloC_6; o

R^6 es un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^7 se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-3}, ciano y haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno y halo;

R^a se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo y haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, halo, ciano, metanosulfonilo-, OR^a o NR^dR^e; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, ciano, di-(alquiloC_{1-4})amino-, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3} u OR^a;

R^d y R^e se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6} y haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a; o

R^d y R^e pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^h es hidrógeno, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C_{1-3};

R^i se selecciona de alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo y haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, di-(alquiloC_{1-4})amino-, haloalquiloC_{1-3}, alquiloC_{1-3}, heterociclilo u OR^a;

R^j es un anillo arilo o heteroarilo, en donde dicho anillo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3}, OR^a, halo o ciano;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2006/001116

A. CLASIFICACION DE MATERIA

CPI: ver hoja extra

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

CPI: A61K, C07D

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

SE, DK, FI, Ninguna clasificación como las anteriores

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-INTERNO, DATO WPI, PAJ, DATO CHEM ABS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 0220512 A1 (ASTRAZENECA AB), 14 de marzo de 2002 (14.03.2002), ejemplos 2,6,12,14-18, 21, 23, 25, 29, 33, 35, 40, 44, 46-51, 57-60, 63, 65-67, 69-71, 76-79, 88-91, 95-100, 103, 109-113, 120-124, 134, 142, 145, 150, 154-157, 160-163	31-35, 38-39, 44, 46-47, 51-53, 58,62, 67

X	WO 03076436 A1 (ASTRAZENECA AB), 18 de septiembre de 2003 (18.09.2003), ejemplos 47-53, 59, 73, 78-80, 84	31-35, 38-39, 44,46,53-56, 58,62,67

X	WO 03076434 A1 (ASTRAZENECA AB), 18 de septiembre de 2003 (18.09.2003), reivindicación 9, ejemplos 13-18, 20, 38, 50-51, 73-74	31-35,38-39, 44,46,53,58, 62,67

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

° Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
20 de Febrero de 2007	21-02-2007
Nombre y dirección de correo de ISA/	Funcionario autorizado
Oficina de Patente Sueca Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsímile No. +46 8 666 02 86	Helena Melander/Eö Teléfono No. + 46 8 782 25 00

Forma PCT/ISA/210 (hoja segunda) (Abril 2005)

12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2006/001116

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 2004005283 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED), 15 de enero de 2004 (15.01.2004)	1-67

A	WO 02066480 A2 (ASTRAZENECA AB), 29 de agosto de 2002 (29.08.2002)	1-67

A	WO 02065979 A2 (ASTRAZENCA AB), 29 de agosto de 2002 (29.08.2002)	1-67

A	WO 2005012298 A1 (CYCLACEL LIMITED), 10 de Febrero de 2005 (10.02.2005)	1-67

A	WO 2004083203 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED), 30 de Septiembre de 2004 (30.09.2004),	1-67

A	WO 2004056368 A1 (CYCLACEL LIMITED), 8 de julio de 2004 (08.07.2004)	1-67

A	WO 2004072063 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED), 26 de Agosto de 2004 (26.08.2004),	1-67

A	WO 03037891 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), 8 de Mayo de 2003 (08.05.2003)	1-67
	--	

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/SE2006/001116

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 64-66
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Las reivindicaciones 64-66 se refieren al método de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia, también como diagnóstico

.../...

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla No. III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:
Las siguientes invenciones independientes fueron identificadas:

1: Las reivindicaciones 1-59 y 62-67 dirigidas al compuesto I y Ib y el uso del compuesto I y Ia también como parte de las reivindicaciones 60-61 dirigidas al compuesto intermedio de imidazol

.../...

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☒ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

1-59, 62-67 y en parte de 60-61

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estaban acompañados por la protesta del solicitante y, si es el caso, el pago de un derecho de protesta.

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estaban acompañados por la protesta del solicitante pero el derecho de protesta que aplica no fue pagado dentro del límite de tiempo especificado en la invitación.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estaba acompañado de ninguna protesta.

Casilla II. 1

métodos/Regla 39.1 (iv) . Sin embargo, una búsqueda ha sido llevada a cabo para estas reivindicaciones. La búsqueda ha sido basada y llevada a cabo en los efectos alegados de compuestos.

Casilla III

pirimidina (compuestos 1, 9, 16, 20-21, 26-27, 34, 42 y 50-51).

2: Parte de las reivindicaciones 60-61 dirigidas a los compuestos intermediarios de anilina (compuestos 2-4).

3: Parte de las reivindicaciones 60-61 dirigidas a los compuestos intermediarios de piran-imidazol (compuestos 6-8, 23-25 y 47-48).

4: Parte de las reivindicaciones 60-61 dirigidas a los compuestos intermediarios de metilpiperazina (compuestos 10-11).

5: Parte de las reivindicaciones 60-61 dirigidas a los compuestos intermediarios de ciclohexil-imidazol (compuestos 13-15).

6: Parte de las reivindicaciones 60-61 dirigidas a los compuestos intermediarios de metilpiperidin-imidazol (compuestos 17-19).

7: Parte de las reivindicaciones 60-61 dirigidas a los compuestos intermediarios de piran-metilisoxazol y ciclo-hexil-metilisoxazol (compuestos 5, 12 y 46).

8: Parte de las reivindicaciones 60-61 dirigidas a los compuestos intermediarios de pirperazina (compuestos 22 y 28-30).

9: Parte de las reivindicaciones 60-61 dirigidas a los compuestos intermediarios de ácido trifluorometoxi benzóico (compuestos 31-32, y 36; 32 y 36 son el mismo compuesto).

10: Parte de las reivindicaciones 60-61 dirigidas a los compuestos intermediarios de morfolina (compuestos 33 y 43).

11: Parte de las reivindicaciones 60-61 dirigidas a los compuestos intermediarios de azetidina (compuestos 35 y 37).

12: Parte de las reivindicaciones 60-61 dirigidas a los compuestos intermediarios de trifluoro-metilisoxazol (compuestos 38).

13: Parte de las reivindicaciones 60-61 dirigidas a los compuestos intermediarios de trifluorometil-imidazol (compuestos 39-41).

.../...

14: Parte de las reivindicaciones 60-61 dirigidas a los compuestos intermediarios de bromofenil-sulfonilo (compuestos 44-45).

Con el fin de cumplir los requerimientos de unidad de invención, es necesario que los compuestos intermediarios estén estrechamente interconectados con los productos finales. Tal conexión estrecha requiere que la parte estructural esencial del producto final sea incorporada por el compuesto intermediario. Sin embargo, la presente solicitud carece de un solo concepto general inventivo basado en el principio anterior.

Se ha considerado que la presente solicitud contiene 14 invenciones que no están ligadas de forma que integren un solo concepto general inventivo, requerido por la Regla 13 PCT.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2006/001116

Casilla III

Clasificación internacional de patentes (CIP)

C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)

Descargue sus documentos de patente en www.prv.se

Los documentos de patente citados pueden ser descargados en www.pr.se por los siguientes enlaces
* En inglés /búsquedas y servicios de consultas/documentos citados (servicio en inglés) o
* e-tjänster/anförda dokument (services en sueco).

Use el número de la solicitud como nombre de usuario.
La clave es **NATSKFJFBB.**

Copias en papel pueden ser ordenadas a un costo de 50 Sek por copia de PRV Interpat (número telefónico 08-782 28 85).

Literatura citada, si cualquiera puede ser anexado en papel.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

información sobre miembros familias de patentes 26/01/2007

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2006/001116

WO	0220512	A1	14/03/2002	AT	269327	T	15/07/2004
				AU	8419201	A	22/03/2002
				BG	107579	A	31/10/2003
				BR	0113496	A	01/07/2003
				CA	2417148	A	14/03/2002
				CN	1269813	C	16/08/2006
				CN	1452620	A,T	29/10/2003
				CZ	20030617	A	18/06/2003
				DE	60103935	D,T	21/07/2005
				DK	1351958	T	06/09/2004
				EE	200300088	A	15/02/2005
				EP	1351958	A,B	15/10/2003
				SE	1351958	T3	
				ES	2221904	T	16/01/2005
				GB	0021726	D	00/00/0000
				HK	1057553	A	31/12/2004
				HU	0302922	A	29/12/2003
				IL	154292	D	00/00/0000
				IS	2055	B	14/10/2005
				IS	6715	A	12/02/2003
				JP	2004508365	T	18/03/2004
				MX	PA03001511	A	09/06/2003
				NO	20031006	A	04/03/2003
				NZ	523787	A	24/09/2004
				PL	360627	A	20/09/2004
				PT	1351958	T	30/09/2004
				RU	2284327	C	27/09/2006
				SI	1351958	T	31/10/2004
				SK	2412003	A	11/09/2003
				TW	242559	B	01/11/2005
				US	6969714	B	29/11/2005
				US	20040014776	A	22/01/2004
				US	20060004033	A	05/01/2006
				ZA	200300612	A	22/04/2004

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

información sobre miembros familias de patentes 26/01/2007

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2006/001116

WO	03076436	A1	18/09/2003	AU	2002350967	A	00/00/0000
				AU	2003214394	A	00/00/0000
				BR	0308212	A	21/12/2004
				CA	2478701	A	18/09/2003
				CN	1649863	A	03/08/2005
				EP	1463446	A	06/10/2004
				EP	1487823	A	22/12/2004
				GB	0205693	D	00/00/0000
				IL	163910	D	00/00/0000
				IS	7439	A	07/09/2004
				JP	3569524	B	22/09/2004
				JP	2004256550	A	16/09/2004
				JP	2005512720	T	12/05/2005
				JP	2005519135	T	30/06/2005
				MX	PA04008807	A	26/11/2004
				NO	20043851	A	14/09/2004
				PL	372703	A	25/07/2005
				RU	2004130440	A	10/05/2005
				US	20050131000	A	16/06/2005
				US	20050154438	A	14/07/2005
				ZA	200406937	A	22/02/2006
WO	03076434	A1	18/09/2003	AU	2002366304	A	00/00/0000
				AU	2003208479	A	00/00/0000
				BR	0215190	A	16/11/2004
				CA	2470651	A	26/06/2003
				EP	1465689	A	13/10/2004
				EP	1490354	A	29/12/2004
				GB	0205695	D	00/00/0000
				HR	20040563	A	31/12/2004
				HU	0500003	A	30/05/2005
				IL	162586	D	00/00/0000
				JP	2005511252	T	28/04/2005
				JP	2005524672	T	18/08/2005
				MX	PA04005897	A	31/03/2005
				US	20060074096	A	06/04/2006
				GB	0217633	D	00/00/0000
WO	2004005283	A1	15/01/2004	AU	2003247959	A	00/00/0000
				CA	2491895	A	15/01/2004
				EP	1554269	A	20/07/2005
				JP	2006506330	T	23/02/2006
				US	20040097531	A	20/05/2004

WO	2004056368	A1	08/07/2004	AU	2003292444	A	00/00/0000
				BR	0316703	A	18/10/2005
				CA	2502138	A	08/07/2004
				CN	1720049	A	11/01/2006
				EP	1572211	A	14/09/2005
				GB	0229581	D	00/00/0000
				JP	2006515588	T	01/06/2006
				MX	PA05006515	A	08/09/2005
				US	20050282843	A	22/12/2005
WO	2004072063	A1	26/08/2004	AU	2004212421	A	26/08/2004
				CA	2515132	A	26/08/2004
				EP	1611125	A	04/01/2006
				JP	2006518381	T	10/08/2006
				US	20040214928	A	28/10/2004
				US	20040006213	A	08/01/2004
WO	03037891	A1	08/05/2003	BR	0213792	A	07/12/2004
				CA	2463822	A	08/05/2003
				CN	1582285	A	16/02/2005
				EP	1448556	A	25/08/2004
				HU	0402106	A	28/02/2005
				IL	161662	D	00/00/0000
				JP	2005507423	T	17/03/2005
				MX	PA04004178	A	06/09/2004
				NO	20041911	A	10/05/2004
				NZ	531853	A	24/02/2006
				PL	369259	A	18/04/2005
				US	20050004125	A	06/01/2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/001116

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet
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)

IPC: A61K, C07D

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, 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.
X	WO 0220512 A1 (ASTRAZENECA AB), 14 March 2002 (14.03.2002), examples 2,6,12,14-18,21,23,25,29,33, 35,40,44,46-51,57-60,63,65-67,69-71,76-79,88-91, 95-100,103,109-113,120-124,134,142,145,150,154-157, 160-163	31-35,38-39, 44,46-47, 51-53,58,62, 67
X	WO 03076436 A1 (ASTRAZENECA AB), 18 Sept 2003 (18.09.2003), examples 47-53,59,73,78-80,84	31-35,38-39, 44,46,53-56, 58,62,67
X	WO 03076434 A1 (ASTRAZENECA AB), 18 Sept 2003 (18.09.2003), claim 9, examples 13-18,20,38,50-51, 73-74	31-35,38-39, 44,46,53,58, 62,67

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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 application or patent 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	Date of mailing of the international search report
20 February 2007	21-02-2007
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86	Authorized officer Helena Melander/Eö Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/001116

·C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004005283 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED), 15 January 2004 (15.01.2004) --	1-67
A	WO 02066480 A2 (ASTRAZENECA AB), 29 August 2002 (29.08.2002) --	1-67
A	WO 02065979 A2 (ASTRAZENECA AB), 29 August 2002 (29.08.2002) --	1-67
A	WO 2005012298 A1 (CYCLACEL LIMITED), 10 February 2005 (10.02.2005) --	1-67
A	WO 2004083203 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED), 30 Sept 2004 (30.09.2004) --	1-67
A	WO 2004056368 A1 (CYCLACEL LIMITED), 8 July 2004 (08.07.2004) --	1-67
A	WO 2004072063 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORTED), 26 August 2004 (26.08.2004) --	1-67
A	WO 03037891 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), 8 May 2003 (08.05.2003) --	1-67

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/001116

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 64-66
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 64-66 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic

.../...

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The following separate inventions were identified:

1: Claims 1-59 and 62-67 directed to the compounds I and Ib and the use of compounds I and Ia as well as part of claims 60-61 directed to the intermediate compounds of imidazol-

.../...

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-59, 62-67 and part of 60-61

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Box II.1

methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds.

Box III

pyrimidine (compounds 1,9, 16, 20-21, 26-27, 34, 42 and 50-51).

2: Part of claims 60-61 directed to the intermediate compounds of aniline (compounds 2-4).

3: Part of claims 60-61 directed to the intermediate compounds of pyran-imidazole (compounds 6-8, 23-25 and 47-48).

4: Part of claims 60-61 directed to the intermediate compounds of methylpiperazin (compounds 10-11).

5: Part of claims 60-61 directed to the intermediate compounds of cyclohexyl-imidazole (compounds 13-15).

6: Part of claims 60-61 directed to the intermediate compounds of methylpiperidin-imidazole (compounds 17-19).

7: Part of claims 60-61 directed to the intermediate compounds of pyran-methylisoxazole and cyclohexyl-methylisoxazole (compounds 5, 12 and 46).

8: Part of claims 60-61 directed to the intermediate compounds of piperazin (compounds 22 and 28-30).

9: Part of claims 60-61 directed to the intermediate compounds of trifluoromethoxy benzoic acid (compound 31-32 and 36; 32 and 36 is the same compound).

10: Part of claims 60-61 directed to the intermediate compounds of morpholine (compounds 33 and 43).

11: Part of claims 60-61 directed to the intermediate compounds of azetidine (compounds 35 and 37).

12: Part of claims 60-61 directed to the intermediate compound of trifluoro-methylisoxazole (compound 38).

13: Part of claims 60-61 directed to the intermediate compounds of trifluoromethyl-imidazole (compounds 39-41).

.../...

14: Part of claims 60-61 directed to the intermediate compounds of bromophenyl-sulfonyl (compounds 44-45).

In order to fulfil the requirements of unity of invention, it is necessary that the intermediate compounds are closely interconnected with the end products. Such close connection requires that the essential structural part of the end product is incorporated by the intermediate compound. However, the present application lacks a single general inventive concept based on the above principle.

The present application has been considered to contain 14 inventions which are not linked such that they form a single general inventive concept, as required by Rule 13 PCT.

Box III
International patent classification (IPC)

C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se
The cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument (service in Swedish).

Use the application number as username.
The password is **NATSKFJFBB**.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

WO	0220512	A1	14/03/2002	AT	269327	T	15/07/2004
				AU	8419201	A	22/03/2002
				BG	107579	A	31/10/2003
				BR	0113496	A	01/07/2003
				CA	2417148	A	14/03/2002
				CN	1269813	C	16/08/2006
				CN	1452620	A,T	29/10/2003
				CZ	20030617	A	18/06/2003
				DE	60103935	D,T	21/07/2005
				DK	1351958	T	06/09/2004
				EE	200300088	A	15/02/2005
				EP	1351958	A,B	15/10/2003
				SE	1351958	T3	
				ES	2221904	T	16/01/2005
				GB	0021726	D	00/00/0000
				HK	1057553	A	31/12/2004
				HU	0302922	A	29/12/2003
				IL	154292	D	00/00/0000
				IS	2055	B	14/10/2005
				IS	6715	A	12/02/2003
				JP	2004508365	T	18/03/2004
				MX	PA03001511	A	09/06/2003
				NO	20031006	A	04/03/2003
				NZ	523787	A	24/09/2004
				PL	360627	A	20/09/2004
				PT	1351958	T	30/09/2004
				RU	2284327	C	27/09/2006
				SI	1351958	T	31/10/2004
				SK	2412003	A	11/09/2003
				TW	242559	B	01/11/2005
				US	6969714	B	29/11/2005
				US	20040014776	A	22/01/2004
				US	20060004033	A	05/01/2006
				ZA	200300612	A	22/04/2004

WO	03076436	A1	18/09/2003	AU	2002350967	A	00/00/0000
				AU	2003214394	A	00/00/0000
				BR	0308212	A	21/12/2004
				CA	2478701	A	18/09/2003
				CN	1649863	A	03/08/2005
				EP	1463446	A	06/10/2004
				EP	1487823	A	22/12/2004
				GB	0205693	D	00/00/0000
				IL	163910	D	00/00/0000
				IS	7439	A	07/09/2004
				JP	3569524	B	22/09/2004
				JP	2004256550	A	16/09/2004
				JP	2005512720	T	12/05/2005
				JP	2005519135	T	30/06/2005
				MX	PA04008807	A	26/11/2004
				NO	20043851	A	14/09/2004
				PL	372703	A	25/07/2005
				RU	2004130440	A	10/05/2005
				US	20050131000	A	16/06/2005
				US	20050154438	A	14/07/2005
				ZA	200406937	A	22/02/2006
WO	03076434	A1	18/09/2003	AU	2002366304	A	00/00/0000
				AU	2003208479	A	00/00/0000
				BR	0215190	A	16/11/2004
				CA	2470651	A	26/06/2003
				EP	1465689	A	13/10/2004
				EP	1490354	A	29/12/2004
				GB	0205695	D	00/00/0000
				HR	20040563	A	31/12/2004
				HU	0500003	A	30/05/2005
				IL	162586	D	00/00/0000
				JP	2005511252	T	28/04/2005
				JP	2005524672	T	18/08/2005
				MX	PA04005897	A	31/03/2005
				US	20060074096	A	06/04/2006
				GB	0217633	D	00/00/0000
WO	2004005283	A1	15/01/2004	AU	2003247959	A	00/00/0000
				CA	2491895	A	15/01/2004
				EP	1554269	A	20/07/2005
				JP	2006506330	T	23/02/2006
				US	20040097531	A	20/05/2004

WO	02066480	A2	29/08/2002	BR	0207096	A 20/01/2004
				CA	2435177	A 29/08/2002
				CN	1823064	A 23/08/2006
				EP	1423388	A 02/06/2004
				IL	156784	D 00/00/0000
				JP	2004522777	T 29/07/2004
				MX	PA03007266	A 04/12/2003
				NO	20033677	A 02/10/2003
				NZ	527009	A 28/04/2006
				US	7078410	B 18/07/2006
				US	20040106574	A 03/06/2004
				ZA	200306175	A 08/11/2004
WO	02065979	A2	29/08/2002	AU	4295101	A 03/10/2001
				BG	108070	A 30/07/2004
				BR	0206935	A 29/06/2004
				CA	2434648	A 29/08/2002
				CN	1294131	C 10/01/2007
				CN	1537112	A 13/10/2004
				CZ	20032235	A 14/01/2004
				EE	200300400	A 15/12/2003
				EP	1373266	A 02/01/2004
				HU	0303254	A 28/01/2004
				IL	156781	D 00/00/0000
				IS	6868	A 08/07/2003
				JP	2004527486	T 09/09/2004
				MX	PA03007320	A 04/12/2003
				NO	20033679	A 19/08/2003
				NZ	526783	A 29/04/2005
				PL	363393	A 15/11/2004
				RU	2003121307	A 27/02/2005
				SE	0100569	D 00/00/0000
				SK	10252003	A 03/02/2004
				US	20040077642	A 22/04/2004
				ZA	200306171	A 08/11/2004
WO	2005012298	A1	10/02/2005	AU	2004261482	A 10/02/2005
				BR	PI0412351	A 05/09/2006
				CA	2533870	A 10/02/2005
				CN	1835949	A 20/09/2006
				EP	1648887	A 26/04/2006
				GB	0317842	D 00/00/0000
				US	20060241297	A 26/10/2006
				GB	0318347	D 00/00/0000
WO	2004083203	A1	30/09/2004	AU	2004221881	A 30/09/2004
				CA	2522176	A 30/09/2004
				EP	1606284	A 21/12/2005
				JP	2006520386	T 07/09/2006
				US	20040220200	A 04/11/2004
				US	20040244126	A 09/12/2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

26/01/2007

International application No.
PCT/SE2006/001116

WO	2004056368	A1	08/07/2004	AU	2003292444	A	00/00/0000
				BR	0316703	A	18/10/2005
				CA	2502138	A	08/07/2004
				CN	1720049	A	11/01/2006
				EP	1572211	A	14/09/2005
				GB	0229581	D	00/00/0000
				JP	2006515588	T	01/06/2006
				MX	PA05006515	A	08/09/2005
				US	20050282843	A	22/12/2005
WO	2004072063	A1	26/08/2004	AU	2004212421	A	26/08/2004
				CA	2515132	A	26/08/2004
				EP	1611125	A	04/01/2006
				JP	2006518381	T	10/08/2006
				US	20040214928	A	28/10/2004
				US	20040006213	A	08/01/2004
WO	03037891	A1	08/05/2003	BR	0213792	A	07/12/2004
				CA	2463822	A	08/05/2003
				CN	1582285	A	16/02/2005
				EP	1448556	A	25/08/2004
				HU	0402106	A	28/02/2005
				IL	161662	D	00/00/0000
				JP	2005507423	T	17/03/2005
				MX	PA04004178	A	06/09/2004
				NO	20041911	A	10/05/2004
				NZ	531853	A	24/02/2006
				PL	369259	A	18/04/2005
				US	20050004125	A	06/01/2005

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional

(43) **Fecha de Publicación**
12 de Abril de 2007 (12.04.2007)

PCT

(10) **Número de Publicación Internacional**
WO 2007/040440 A1

(51) **Clasificación Internacional de Patentes**[7] :

C07D 403/04	(2006.01)	**A61P 3/10**	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01)	**C07D 401/14**	(2006.01)
A61P 25/16	(2006.01)	**C07D 405/14**	(2006.01)
A61P 25/28	(2006.01)		

(21) **Número de Solicitud Internacional:** PCT/SE2006/001116

(22) **Fecha de Registro Internacional:** 02 de Octubre de 2006 (02.10.2006)

(25) **Idioma de registro:** Inglés

(26) **Idioma de Publicación:** Inglés

(30) **Información de Prioridad:**
0502174-6 03 de Octubre de 2005 (03.10.2005) SE

(71) **Solicitante** (para todos los estados designados excepto US); **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) **Inventores; e**

(75) **Inventores/Solicitantes** (para US solamente): **ANDERSSON, Lars** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **ARZEL, Erwan** [FR/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **BERG, Stefan** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **BURROWS, Jeremy** [GB/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **HELLBERG, Sven** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **HUERTA, Fernando** [ES/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **PEDERSEN, Torben** [DK/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **REIN, Tobias** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **ROTTICCI, Didier** [FR/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **STAAF, Karin** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **TUREK, Dominika** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE).

(74) **Agente: ASTRAZENECA**; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) **Estados Designados** (a menos que se indique de otra manera para toda clase de protección nacional disponible): 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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Estados Designados** (a menos que se indique de otra manera para toda clase de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (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).

Publicado:
- *con reporte de búsqueda internacional*
- *con reivindicaciones enmendadas*

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

---

(54) Título: NUEVOS DERIVADOS DE PIRIMIDINA Y SU USO EN TERAPIA ASÍ COMO EL USO DE DERIVADOS DE PIRIMIDINA EN LA FABRICACIÓN DE UN MEDICAMENTO PARA LA PREVENCIÓN Y/O TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

(57) Resumen: La presente invención se relaciona con el uso de compuestos de formula (I) como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de sal del mismo, un proceso para su preparación y nuevos intermediarios usados allí, como ingredientes farmacéuticos para el tratamiento de la demencia, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, demencia Frontotemporal Tipo Parkinson, Complejo Parkinson demencia de Guam, demencia del VIH, enfermedades con patologías de enredo neurofibrilar asociadas y demencia pugilística.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
12 April 2007 (12.04.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/040440 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 403/04 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01) *C07D 405/14* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/SE2006/001116

(22) International Filing Date: 2 October 2006 (02.10.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0502174-6 3 October 2005 (03.10.2005) SE

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **ANDERSSON, Lars** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **ARZEL, Erwan** [FR/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertalje (SE). **BERG, Stefan** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **BURROWS, Jeremy** [GB/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **HELLBERG, Sven** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **HUERTA, Fernando** [ES/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **PEDERSEN, Torben** [DK/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **REIN, Tobias** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **ROTTICCI, Didier** [FR/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **STAAF, Karin** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). **TUREK, Dominika** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE).

(74) Agent: **ASTRAZENECA**; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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).

Published:
— *with international search report*
— *with amended claims*

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: NEW PYRIMIDINE DERIVATIVES AND THEIR USE IN THERAPY AS WELL AS THE USE OF PYRIMIDINE DERIVATIVES IN THE MANUFACTURE OF A MEDICAMENT FOR PREVENTION AND/OR TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

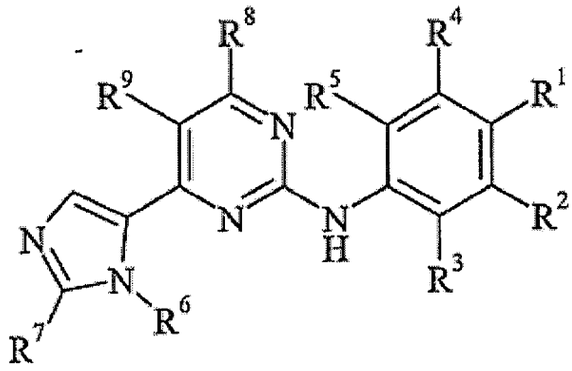
(57) Abstract: The present invention relates to use of compounds of formula (I) as a free base or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or solvate of salt thereof, a process for their preparation and new intermediates used therein, as pharmaceutical ingredients for treatment of dementia, Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, Frontotemporal dementia Parkinson's Type, Parkinson dementia complex of Guam, HIV dementia, diseases with associated neurofibrillar tangle pathologies and/or dementia pugilistica .

WO 2007/040440 A1

CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE INTERNACIONAL JUNTO CON SU TRADUCCION

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de la formula I:



I

en donde

R^1 se selecciona de hidrógeno, halo, ciano, NO_2, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, alquiloC_{0-2}C(O)NR^bR^c, alquilo$C_{1-4}NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^i, $C(O)OR^a$, $CH(OH)R^j$ y $C(O)R^j$;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, NO_2, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-3}, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^i, $C(O)OR^a$ y $C(O)R^j$; o

R^1 y R^2, junto con los átomos a los cuales están unidos se unen para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un N, O o S, en el cual cualquiera de los hidrógenos de los grupos CH_2 dentro dicho anillo heterocíclico puede estar sustituido con oxo, hidroxi o halo y en el cual cualquier átomo de azufre dentro de dicho anillo heterocíclico es opcionalmente oxidado a -SO_2-;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3} y OR^a;

R^6 se selecciona de CH_3 y alquiloC_6, alqueniloC_6, alquiniloC_6 y haloalquiloC_6; o

R^6 es un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^7 se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-3}, ciano, y haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, ciano y halo;

R^a se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo y haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, halo, ciano, metanosulfonilo-, OR^a o NR^dR^e; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, ciano, di-(alquiloC_{1-4})amino-, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3} u OR^a;

R^d y R^e se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6} y haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a; o

R^d y R^e pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^h es hidrógeno, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

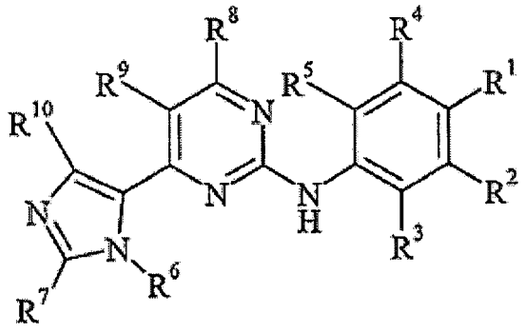
R^i es alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo y haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, di-(alquiloC_{1-4})amino-, haloalquiloC_{1-3}, alquiloC_{1-3}, heterociclilo u OR^a;

R^j es un anillo arilo o heteroarilo, en donde dicho anillo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3}, OR^a, halo o ciano;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo;

en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la demencia, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal del tipo Parkinson, complejo Parkinson demencia de Guam, demencia del VIH, enfermedades con patologías de enredo neurofibrilar asociado y demencia pugilística.

2. Uso de un compuesto de la formula **Ia**:



Ia

en donde

R^1 se selecciona de hidrógeno, halo, ciano, NO_2, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^i y $C(O)R^j$;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, NO_2, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^i y $C(O)R^j$;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3} y OR^a;

R^6 se selecciona de CH_3, y alquiloC_6, alqueniloC$_6$, alquiniloC$_6$, y haloalquiloC_6; o

R^6 es un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^7 se selecciona de alquiloC_{1-3}, ciano, y haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, ciano y halo;

R^{10} es hidrógeno;

R^a se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a o NR^dR^e; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^d y R^e se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a; o

R^d y R^e pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3},

dicho alquiloC$_{1-3}$ o haloalquiloC$_{1-3}$ está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC$_{1-3}$;

R^h es hidrógeno, alquiloC$_{1-3}$ o haloalquiloC$_{1-3}$, en donde dicho alquiloC$_{1-3}$ o haloalquiloC$_{1-3}$ está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC$_{1-3}$

R^i es alquiloC$_{1-3}$ o haloalquiloC$_{1-3}$, en donde dicho alquiloC$_{1-3}$ o haloalquiloC$_{1-3}$ está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a;

R^j es un anillo arilo o heteroarilo, en donde dicho anillo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC$_{1-3}$, OR^a, halo o ciano;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo;

en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la demencia, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal Tipo Parkinson, Complejo Parkinson demencia de Guam, Demencia del VIH, enfermedades con patologías de enredo neurofibrilar asociadas y demencia pugilística.

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde dicho compuesto es de acuerdo con la formula **I** o de acuerdo con la formula **Ia**, y

R^1 se selecciona de hidrógeno, ciano, haloalquiloC$_{1-3}$, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, SO_2R^i y $C(O)R^j$;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, NO_2, haloalquiloC$_{1-3}$, OR^a, $C(O)NR^bR^c$, y SO_2R^i;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-3}, y OR^a;

R^6 se selecciona de CH_3, alquiloC_6 y haloalquiloC_6; o

R^6 es un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^7 se selecciona de alquiloC_{1-3}, ciano, y haloalquiloC_{1-3};

R^{10} es hidrógeno;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, ciano y halo;

R^a se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^i es alquiloC$_{1-3}$ o haloalquiloC$_{1-3}$, dicho alquiloC$_{1-3}$ o haloalquiloC$_{1-3}$ está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a;

R^j es un anillo arilo o heteroarilo, en donde dicho anillo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC$_{1-3}$, OR^a, halo o ciano;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

4. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho compuesto es de acuerdo con la formula **I** o formula **Ia** y;

R^6 se selecciona de CH_3 y alquiloC$_6$; o

R^6 es un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC$_{1-3}$ o haloalquiloC$_{1-3}$;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

5. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho compuesto es de acuerdo con la formula **I** o formula **Ia** y;

R^1 se selecciona de hidrógeno, ciano, haloalquiloC$_{1-3}$, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$,SO_2R^i, y $C(O)R^j$;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, NO_2, haloalquiloC$_{1-3}$, OR^a, $C(O)NR^bR^c$ y SO_2R^i;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-3}, y OR^a;

R^6 se selecciona de CH_3 y alquiloC_6; o

R^6 es un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3};

R^7 se selecciona de alquiloC_{1-3}, y haloalquiloC_{1-3};

R^{10} es hidrógeno;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno y halo;

R^a es alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3};

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, dicho alquiloC_{1-6}, está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, o alquiloC_{1-3};

R^i es alquiloC_{1-3};

R^j es un anillo arilo o heteroarilo, en donde dicho anillo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3}, OR^a, halo o ciano

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

6. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es de acuerdo con la formula **I**, y

R^1 se selecciona de hidrógeno, ciano, haloalquiloC_{1-3}, $SO_2NR^bR^c$, alquilo$C_{0-2}C(O)NR^bR^c$, alquilo$C_{1-4}NR^bR^c$, SO_2R^i, $C(O)OR^a$, $CH(OH)R^j$ y $C(O)R^j$;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, NO_2, alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, SO_2R^i, $C(O)NR^bR^c$ y $C(O)OR^a$; o

R^1 y R^2, junto con los átomos a los cuales están unidos se unen para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un N, O o S, en el cual cualquiera de los hidrógenos de los grupos CH_2 dentro de dicho anillo heterocíclico puede estar sustituido con oxo, hidroxi o halo y en el cual cualquier átomo de azufre dentro de dicho anillo heterocíclico es opcionalmente oxidado a $-SO_2-$;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-3}, y OR^a;

R^6 se selecciona de CH_3 y alquiloC_6; o

R^6 es un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N u O, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3};

R^7 se selecciona de alquiloC_{1-3}, ciano, y haloalquiloC_{1-3};

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno y halo;

R^a se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6} y heterociclilo, en donde dicho alquiloC_{1-6}, heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más ciano, OR^a o NR^dR^e; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, ciano, di-(alquilo C_{1-4})amino-, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3} u OR^a;

R^d y R^e se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a; o

R^d y R^e pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R^i se selecciona de alquiloC_{1-6} y heterociclilo, en donde dicho alquiloC_{1-6} o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más di-(alquiloC_{1-4})amino-, heterociclilo u OR^a;

R^j es un anillo arilo o heteroarilo, en donde dicho anillo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3};

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

7. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es de acuerdo con la formula **I**, y R^3 y R^5 son hidrógeno.

8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R^8 es hidrógeno y R^9 es hidrógeno o fluoro.

9. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde R^6 es alquiloC_6.

10. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde R^6 es tetrahidropirano.

11. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en donde R^7 es metilo o trifluorometilo.

12. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en donde R^4 se selecciona de hidrógeno, halo, NO_2, alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, SO_2R^i, $C(O)NR^bR^c$ y $C(O)OR^a$.

13. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en donde R^4 es $C(O)NR^bR^c$ y en donde R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquiloC_{1-6}, y dicho alquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a y en donde R^a es alquiloC_{1-3}.

14. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde R^4 es trifluorometilo.

15. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde R^4 es cloro.

16. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde R^a es trifluorometilo.

17. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, en donde R^2 es hidrógeno, halo, alquiloC_{1-3} u OR^a.

18. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde R^2 es cloro.

19. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde R^1 se selecciona de hidrógeno, ciano, haloalquiloC_{1-3}, $SO_2NR^bR^c$, alquiloC_{0-2}C(O)NR^bR^c, alquilo$C_{1-4}NR^bR^c$, SO_2R^i, C(O)OR^a, CH(OH)R^j y C(O)R^j.

20. El uso de acuerdo con la reivindicación 19, en donde R^1 es alquiloC_{0-2}C(O)NR^bR^c y R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo y haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, halo, ciano, metanosulfonilo-, OR^a o NR^dR^e; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, ciano, di-(alquiloC_{1-4})amino-, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3} u OR^a.

21. El uso de acuerdo con la reivindicación 20, en donde R^b y R^c, junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3} u OR^a.

22. El uso de acuerdo con la reivindicación 21, en donde dicho anillo heterocíclico está sustituido con metilo.

23. El uso de acuerdo con la reivindicación 19, en donde R^1 es alquilo$C_{1-4}NR^bR^c$ y R^b y R^c junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico.

24. El uso de acuerdo con la reivindicación 19, R^1 es SO_2R^i y R^i es alquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a.

25. El uso de acuerdo con la reivindicación 24, en donde R^i es metilo.

26. El uso de acuerdo con la reivindicación 19, en donde R^1 es $SO_2NR^bR^c$ y R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo y haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, halo, ciano, metanosulfonilo-, OR^a o NR^dR^e; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, ciano, di-(alquiloC_{1-4})amino-, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3} u OR^a.

27. El uso de acuerdo con la reivindicación 26, en donde R^b y R^c, junto con el átomo al cual están unidos forman un anillo heterocíclico, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3}.

28. El uso de acuerdo con la reivindicación 27, en donde dicho anillo heterocíclico está sustituido con un alquiloC_{1-6}.

29. El uso de acuerdo con la reivindicación 28, en donde dicho alquiloC_{1-6} es metilo.

30. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, seleccionado de:

4-(1,2-Dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-amina;
N-(3,5-diclorofenil)-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;
(4-{[4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}fenil)(fenil)metanona;
4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{2-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina;
4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-3-nitrofenil}pirimidin-2-amina;
Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-2-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-amina;
Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-{3-metoxi-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-3-(metilsulfonil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-3-(trifluorometoxi)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de [4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)fenil](piridin-2-il)metanona;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 4-(1-ciclohexil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 4-(1-ciclohexil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-[3-(metilsulfonil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidm-2-amina;

Clorhidrato de 3-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)benzonitrilo;

Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]pirimidin-2-amina;

4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}pirimidin-2-amina;

clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de (4-{[4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}fenil)(piridin-2-il)metanona;

Clorhidrato de 4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)benzonitrilo;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(piperazin-1-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

N-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-N-[4-(1-morfolin-4-iletil)fenil]pirimidin-2-amina;

N-[4-(1-azetidin-1-iletil)fenil]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-N-[4-(2-morfolin-4-iletil)fenil]pirimidin-2-amina;

N-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

N-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
N-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-N-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]pirimidin-2-amina;
4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-N-[4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;
N-(4-{[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]sulfonil}fenil)-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
N-{4-[(4-isopropilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-*N*-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;
(N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-({4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)bencenosulfonamida;
N-{4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
N,N-dietil-4-({4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)bencenosulfonamida;
N-[4-(azetidin-1-ilsulfonil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
N-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
N-{3-cloro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
N-{3-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
5-fluoro-N-(4-{[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]sulfonil}fenil)-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

5-fluoro-N-{3-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

5-fluoro-N-(4-{[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]sulfonil}fenil)-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida;

N-[4-(azetidin-1-ilsulfonil)fenil]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

3-{[4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}benzoato de metilo;

Clorhidrato de 3-[[4-(2,3-dimetilimidazol-4-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il]amino]-N-(3-metoxipropil)benzamida;

Clorhidrato de [4-[[4-(2,3-dimetilimidazol-4-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il]amino]-2-(trifluorometoxi)fenil]-(4-metilpiperazin-1-il)metanona;

clorhidrato de N-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenil]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de N-{4-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)carbonil]fenil}-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-N-[3-metil-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-N-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[3-oxan-4-il-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]-pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-N-{4-[(4-fluoropiperidin-1-il)carbonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)benzoato de etilo;

Clorhidrato de N,N-dietil-4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)benzamida;

Clorhidrato de 4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-(3-metoxipropil)benzamida;

Clorhidrato de [4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]aminofenil]-(1,4-oxazepan-4-il)metanona;

Clorhidrato (4-etilpiperazin-1-il)-[4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]aminofenil]-metanona;

Clorhidrato de (2,6-dimetilmorfolin-4-il)-[4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]aminofenil]-metanona;

Clorhidrato de [4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]aminofenil]-(3-fluoropirrolidin-1-il)-metanona;

Clorhidrato de (3,3-difluoropirrolidin-1-il)-[4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]aminofenil]-metanona;

Clorhidrato de 4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-metil-benzamida;

Clorhidrato de 4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-tetrahidropiran-4-il-benzamida;

Clorhidrato de [4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]aminofenil]-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-metanona;

Clorhidrato de N-(2-cianoetil)-4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-metil-benzamida;

Clorhidrato de N-etil-4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-(2-hidroxietil)benzamida;

Clorhidrato de 4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-(2-hidroxieihil)-N-metil-benzamida;

Clorhidrato de 4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-(2-hidroxietil)benzamida;

Clorhidrato de N-(2-dimetilaminoetil)-4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-benzamida;

Clorhidrato de (4-dimetilamino-1-piperidil)-[4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]aminofenil]-metanona;

Clorhidrato de [4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]aminofenil]-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-metanona;

Clorhidrato de 4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-[2-(1-piperidil)etil]benzamida;

Clorhidrato de 4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-(2-morfolinoetil)benzamida;

Clorhidrato de 4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-isopropil-benzamida;

Clorhidrato de N-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etil]-4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-benzamida;

Clorhidrato de [4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]aminofenil]-(4-isopropilpiperazin-1-il)-metanona;

Clorhidrato de [4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2- il]aminofenil]-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-metanona;

Clorhidrato de 4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-tetrahidropiran-3-il-benzamida;

Clorhidrato de 5-fluoro-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

N-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenil]-5-fluoro-4-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

N-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-clorofenil]-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;

N-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-metilfenil]-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;

N-[3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil]-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;

4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoro-N-[4-(metilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;

N-{3-cloro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;

4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoro-N-{3-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}pirimidin-2-amina;

N-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-(trifluorometoxi)fenil]-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilfenil]-4-[3-metil-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]-pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[3-metil-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]-N-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de [4-[5-fluoro-4-[3-metil-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]-pirimidin-2-il]aminofenil]-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona;

Clorhidrato de [4-[5-fluoro-4-[3-tetrahidropiran-4-il-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]-pirimidin-2-il]aminofenil]-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona;

Clorhidrato de 5-fluoro-N-[3-(metilsulfonil)-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-N-[4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 6-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-dihidro-4H-tiocromen-4-ona 1,1-dióxido;

Clorhidrato de 6-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)tiocroman-4-ol 1,1-dióxido;

N-(3-dimetilaminopropil)-3-[[4-(2,3-dimetilimidazol-4-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il]amino]benzamida;

Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-3-[[4-(2,3-dimetilimidazol-4-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il]amino]-N-metil-benzamida;

[3-[[4-(2,3-dimetilimidazol-4-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il]amino]fenil]-[3-(hidroximetil)-1-piperidil]metanona;

N-{3-cloro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

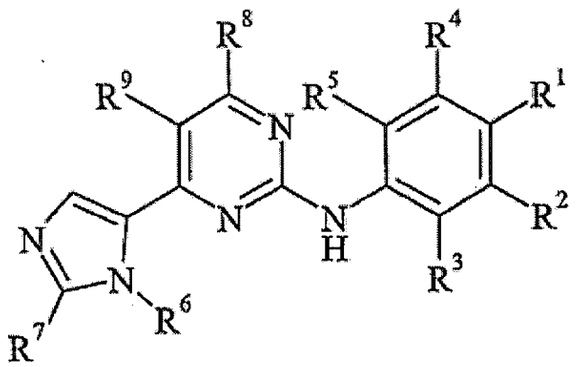
5-fluoro-N-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

(4-{[4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}fenil)(piridin-2-il)metanol;

5-fluoro-N-[4-(isopropilsulfonil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
N-[4-(etilsulfonil)fenil]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
5-fluoro-N-{4-[(2-metoxietil)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
N-(4-{[2-(dietilamino)etil]sulfonil}fenil)-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
2-{[4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)fenil]sulfonil}etanol;
{5-fluoro-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-3H-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-[4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-amina;
5-{5-fluoro-2-[4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-imidazol-2-carbonitrilo; y
{5-fluoro-4-[2-metil-3-(tetrahidro-piran-4-il)-3H-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-[4-(tetrahidro-piran-2-ilmetanosulfonil)-fenil]-amina

en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la demencia, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal Tipo Parkinson, Complejo Parkinson demencia de Guam, Demencia del VIH, enfermedades con patologías de enredo neurofibrilar asociadas y demencia pugilística.

31. Un compuesto de la formula **I**:



I

en donde

R^1 se selecciona de hidrógeno, ciano, haloalquilC_{1-3}, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, alquilo$C_{0-2}C(O)NR^bR^c$, alquilo$C_{1-4}NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^i, $C(O)OR^a$, $CH(OH)R^j$ y $C(O)R^j$;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, NO_2, alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, $C(O)NR^bR^c$, SO_2R^i y $C(O)OR^a$; o

R^1 y R^2, junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un N, O o S, en el cual cualquiera de los hidrógenos de los grupos CH_2 dentro de dicho anillo heterocíclico puede estar sustituido con oxo, hidroxi o halo y en el cual cualquier átomo de azufre dentro de dicho anillo heterocíclico es opcionalmente oxidado a $-SO_2-$;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y OR^a;

R^6 se selecciona de CH_3 y alquiloC_6; o

R^6 es un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^7 se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-3}, ciano y haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno y halo;

R^a se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo y haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, halo, ciano, metanosulfonilo-, OR^a o NR^dR^e; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, ciano, di-(alquiloC_{1-4})amino-, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3} u OR^a;

R^d y R^e se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6} y haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a; o

R^d y R^e pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

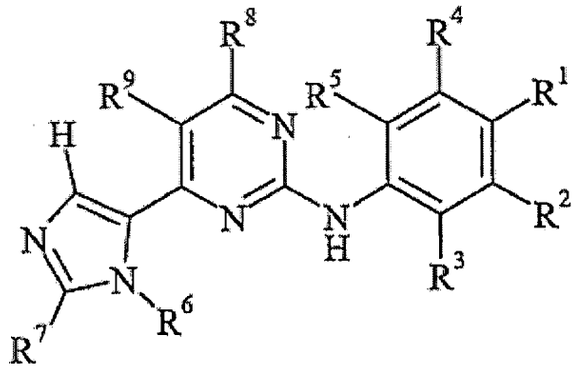
R^h es hidrógeno, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C_{1-3};

R^i se selecciona de alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo y haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, di-(alquiloC_{1-4})amino-, haloalquiloC_{1-3}, alquiloC_{1-3}, heterociclilo u OR^a;

R^j es un anillo arilo o heteroarilo, en donde dicho anillo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3}, OR^a, halo o ciano;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

32. Un compuesto de la formula **Ib**:



Ib

en donde

R^1 se selecciona de hidrógeno, ciano, haloalquiloC_{1-3}, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^i y $C(O)R^j$;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, NO_2, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, $C(O)NR^bR^c$, y SO_2R^i;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-3}, y OR^a;

R^6 se selecciona de CH_3 y alquiloC_6; o

R^6 es un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3};

R^7 se selecciona de alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3};

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno y halo;

R^a es alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3};

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquiloC_{1-6}, opcionalmente sustituido con uno o más OR^a; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N u O, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo o alquiloC_{1-3};

R^h es hidrógeno, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^i es alquiloC_{1-3};

R^j es un anillo arilo o heteroarilo;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

33. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 31, en donde

R^1 se selecciona de hidrógeno, ciano, haloalquiloC_{1-3}, $SO_2NR^bR^c$, alquilo$C_{0-2}C(O)NR^bR^c$, alquilo$C_{1-4}NR^bR^c$, SO_2R^i, $C(O)OR^a$, $CH(OH)R^j$ y $C(O)R^j$;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, NO_2, alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, SO_2R^i, $C(O)NR^bR^c$ y $C(O)OR^a$; o

R^1 y R^2, junto con los átomos a los cuales están unidos se unen para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un N, O o S, en el

cual cualquiera de los hidrógenos de los grupos CH_2 dentro de dicho anillo heterocíclico puede estar sustituido con oxo, hidroxi o halo y en el cual cualquier átomo de azufre dentro de dicho anillo heterocíclico es opcionalmentre oxidado a $-SO_2-$;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-3}, y OR^a;

R^6 se selecciona de CH_3 y alquiloC_6; o

R^6 es un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N u O, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3};

R^7 se selecciona de alquiloC_{1-3}, ciano, y haloalquiloC_{1-3};

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno y halo;

R^a se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6} y heterociclilo, en donde dicho alquiloC_{1-6}, heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más ciano, OR^a o NR^dR^e; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, ciano, di-(alquiloC_{1-4})amino-, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3} u OR^a;

R^d y R^e se seleccionan independientemente de alquiloC_{1-6}; o

R^d y R^e pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R^i se selecciona de alquiloC_{1-6} y heterociclilo, en donde dicho alquiloC_{1-6} o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más di-(alquiloC_{1-4})amino-, heterociclilo u OR^a;

R^j es un anillo arilo o heteroarilo, en donde dicho anillo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3};

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

34. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 31, en donde R^3 y R^5 son hidrógeno.

35. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 34, en donde R^8 es hidrógeno y R^9 es hidrógeno o fluoro.

36. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35, en donde R^6 es alquiloC_6.

37. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35, en donde R^6 es tetrahidropirano.

38. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 37, en donde R^7 es metilo o trifluorometilo.

39. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 34 a 38, en donde R^4 se selecciona de hidrógeno, halo, NO_2, alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, SO_2R^i, $C(O)NR^bR^c$ y $C(O)OR^a$.

40. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 39, en donde R^4 es $C(O)NR^bR^c$ y en donde R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a y en donde R^a es alquiloC_{1-3}.

41. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 39, en donde R^4 es trifluorometilo.

42. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 39, en donde R^4 es cloro.

43. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 39, en donde R^a es trifluorometilo.

44. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34 a 39, en donde R^2 es hidrógeno, halo, alquiloC_{1-3} u OR^a.

45. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 44, en donde R^2 es cloro.

46. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 44, en donde R^1 se selecciona de hidrógeno, ciano, haloalquiloC_{1-3}, $SO_2NR^bR^c$, alquilo$C_{0-2}C(O)NR^bR^c$, alquilo$C_{1-4}NR^bR^c$, SO_2R^i, $C(O)OR^a$, $CH(OH)R^j$ y $C(O)R^j$.

47. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 46, en donde R^1 es alquiloC_{0-2}C(O)NR^bR^c y R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo y haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, halo, ciano, metanosulfonilo-, OR^a o NR^dR^e; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, ciano, di-(alquiloC_{1-4})amino-, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3} u OR^a.

48. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 47, en donde R^b y R^c, junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3} u OR^a.

49. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 48, en donde dicho anillo heterocíclico está sustituido con metilo.

50. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 46, en donde R^1 es alquilo$C_{1-4}NR^bR^c$ y R^b y R^c junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico.

51. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 46, en donde R^1 es SO_2R^i y R^i es alquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a.

52. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 51, en donde R^i es metilo.

53. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 46, en donde R^1 es $SO_2NR^bR^c$ y R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo y haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, halo, ciano, metanosulfonilo-, OR^a o NR^dR^e; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, ciano, di-(alquiloC_{1-4})amino-, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3} u OR^a.

54. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 53, en donde R^b y R^c junto con el átomo al cual están unidos forman un anillo heterocíclico, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3}.

55. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 54, en donde dicho anillo heterocíclico está sustituido con un alquiloC_{1-6}.

56. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 55, en donde dicho alquiloC_{1-6} es metilo.

57. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 31 o reivindicación 32, dicho compuesto se selecciona de:

4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-amina;

N-(3,5-diclorofenil)-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;

(4-{[4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}fenil)(fenil)metanona;

4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{2-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina;

4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-3-nitrofenil}pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-2-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-{3-metoxi-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-N-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-3-(metilsulfonil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-3-(trifluorometoxi)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de [4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)fenil](piridin-2-il)metanona;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 4-(1-ciclohexil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 4-(1-ciclohexil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-[3-(metilsulfonil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 3-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)benzonitrilo;

Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]pirimidin-2-amina;

4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina;
Clorhidrato de (4-{[4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}fenil)(piridin-2-il)metanona;
Clorhidrato de 4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)benzonitrilo;
Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(piperazin-1-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina; y
Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-(trifluornetil)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina.

58. Un compuesto como se definió en las reivindicaciones 31 a 57 para uso en terapia.

59. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, en donde la enfermedad es Enfermedad de Alzheimer.

60. Un compuesto seleccionado de:

2-cloro-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidina;
2-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]anilina;
4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-3-nitroanilina;
4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-2-(trifluorometoxi)anilina;
4-[*N*-acetil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)]amino-5-metilisoxazol;
5-acetil-2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol;
(2*E*)-3-dimetilamino-1-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona;
(2*Z*)-3-dimetilamino-2-fluoro-1-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona;
5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

1-(4-cloro-2-metoxibenzoil)-4-metilpiperazina;
1-[4-bromo-2-(metilsulfonil)benzoil]-4-metilpiperazina;
4-(*N*-acetil-*N*-ciclohexil)amino-5-metilisoxazol;
5-acetil-1-ciclohexil-2-metil-1*H*-imidazol;
(2*E*)-3-dimetilamino-1-(1-ciclohexil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)prop-2-en-1-ona;
(2*Z*)-3-dimetilamino-2-fluoro-1-(1-ciclohexil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)prop-2-en-1-ona;
4-(1-ciclohexil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;
5-acetil-2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazol;
(2*E*)-3-dimetilamino-1-[2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona;
(2*Z*)-3-dimetilamino-2-fluoro-1-[2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona;
5-fluoro-4-[2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;
1-(ter-butoxicarbonil)-4-(4-bromo-bencenosulfonil)-piperazina;
5-acetil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-trifluorometil-1*H*-imidazol;
(2*E*)-3-dimetilamino-1-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-trifluorometil-1*H*-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona;
(2*Z*)-3-dimetilamino-2-fluoro-1-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-trifluorometil-1*H*-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona;
5-fluoro-4-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
1-[(4-bromo-2-clorofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina;
(3*R*)-4-[(4-bromofenil)sulfonil]-3-metilmorfolina;
(1*S*,4*S*)-2-[(4-bromofenil)sulfonil]-5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano;
4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzoato de metilo;
Ácido 4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzóico;

4-(4-cloro-2-metilbencil)morfolina;
4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)benzoato de litio;
1-(4-bromo-2-metilbenzoil)azetidina;
Ácido 4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzóico;
1-[4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzoil]azetidina;
2,2,2-trifluoro-N-metil-N-(5-metilisoxazol-4-il)acetamida;
1-[1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]etanona;
(2*E*)-3-(dimetilamino)-1-[1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona;
(2*Z*)-3-(dimetilamino)-2-fluoro-1-[1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona;
5-fluoro-4-[1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
4-[4-bromo-2-(metilsulfonil)bencil]morfolina;
2-[(4-bromofenil)sulfonil]etil metil éter;
2-[(4-bromofenil)sulfonil]etil dietil-amina;
N-(5-metil-isoxazol-4-il)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-formamida;
5-acetil-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-imidazol;
(E)-3-dimetilamino-1-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-3H-imidazol-4-il]-propenona;
(Z)-3-dimetilamino-2-fluoro-1-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-3H-imidazol-4-il]-propenona;
5-fluoro-4-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina; y
5-{5-fluoro-2-[4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-imidazol-2-carbaldehído.

61. Uso de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 60 en la preparación de un compuesto de formula **I** o formula **Ib** como se definió en la reivndicación 31 o reivindicación 32.

62. Una formulación farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 57, en asociación con excipientes, vehículos y diluyentes farmacéuticamente aceptables.

63. Uso de un compuesto de acuerdo con reivindicaciones una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 57, en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de estados predemenciales, Deterioro Cognitivo Leve, Deterioro de la Memoria asociado con la Edad, Déficit Cognitivo relacionada con la Edad, Deterioro Cognitivo No Demencial, disminución cognitiva leve, disminución neurocognitiva leve, Pérdida de la Memoria de Forma tardía, deterioro de la memoria y deterioro cognitivo, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal y alopecia androgenética y diabetes Tipo I y Tipo II, neutropatía diabética y trastornos relacionados con la diabetes.

64. Un método para la prevención y/o tratamiento de la demencia, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal del tipo Parkinson, complejo Parkinson demencia de Guam, demencia del VIH, enfermedades con patologías de enredo neurofibrilar asociado y demencia pugilística, que comprende administrar a un mamífero, incluyendo el hombre, en necesidad de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula I como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 57.

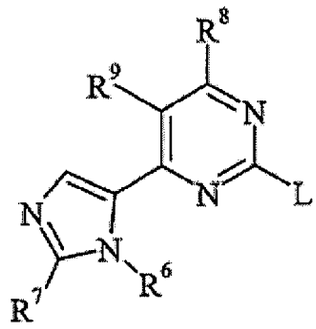
65. El método de acuerdo con la reivindicación 64, en donde la enfermedad es Enfermedad de Alzheimer.

66. Un método para la prevención y/o tratamiento de estados predemenciales, Deterioro Cognitivo Leve, Pérdida de Memoria Asociada a la

Edad, Déficit Cognitivo Relacionado con la Edad, Deterioro Cognitivo No Demencial, Pérdida Cognitiva Mínima, deterioro neurocognitivo mínimo, Pérdida de Memoria de Forma Tardía, deterioro de la memoria y deterioro cognitivo, demencia vascular, demencia por cuerpos de Lewy, demencia Frontotemporal y alopecia androgénica y diabetes Tipo I y Tipo II, neuropatía diabética y trastornos relacionados con la diabetes, que comprende administrar a un mamífero, incluyendo el hombre, en necesidad de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula **I** como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 57.

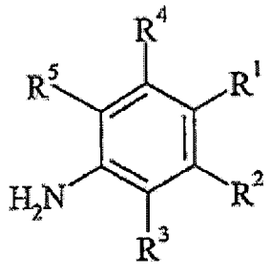
67. Un proceso para preparar un compuesto de formula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable *in vivo* del mismo, cuyo proceso (en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 y R^9 son, a menos que se especifique de otra forma, como se definieron en la formula **I**) comprende:

a) la reacción de una pirimidina de formula **(II)**:



(II)

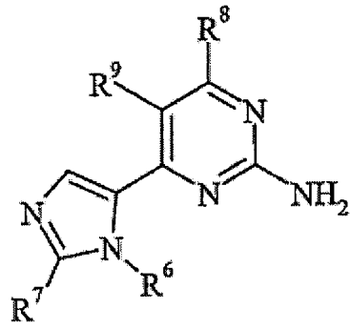
en donde L es un grupo desplazable; con una anilina de formula **(III)**:



(III)

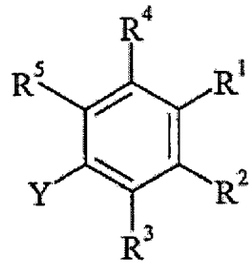
o

b) la reacción de una pirimidina de formula **(IV)**:



(IV)

con un compuesto de formula **(V)**:



(V)

en donde Y es un grupo desplazable;

y posteriormente, si es necesario:

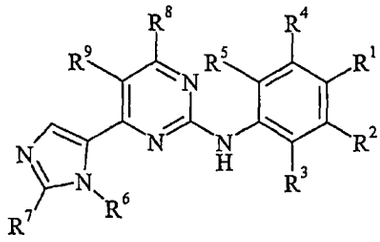
i) convertir un compuesto de la formula **I** en otro compuesto de la formula **I**;

ii) remover cualquier grupo protector; y

iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable o éster hidrolizable *in vivo*.

CLAIMS

1. Use of a compound of the formula **I**:



I

wherein

R^1 is selected from hydrogen, halo, cyano, NO_2, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}haloalkyl, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, C_{0-2}alkylC(O)NR^bR^c, C_{1-4}alkylNR^bR^c, CH_2OR^h, SO_2R^i, $C(O)OR^a$, $CH(OH)R^j$ and $C(O)R^j$;

R^2 and R^4 are independently selected from hydrogen, halo, cyano, NO_2, C_{1-4}alkyl, C_{1-3}haloalkyl, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^i, $C(O)OR^a$ and $C(O)R^j$; or

R^1 and R^2, together with the atoms to which they are attached join to form a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing at least one N, O or S, in which any of the hydrogens of the CH_2-groups within the said heterocyclic ring can be substituted with oxo, hydroxy or halo and in which any sulphur atom within said heterocyclic ring is optionally oxidised to $-SO_2-$;

R^3 and R^5 are independently selected from hydrogen, halo, cyano, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}haloalkyl and OR^a;

R^6 is selected from CH_3 and C_6alkyl, C_6alkenyl, C_6alkynyl and C_6haloalkyl; or

R^6 is a 6-membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from N, O or S, wherein said heterocyclic ring is optionally substituted with one or more C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl, wherein said C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl is optionally further substituted with one or more C_{1-3}alkoxy;

R^7 is selected from hydrogen, C_{1-3}alkyl, cyano, and C_{1-3}haloalkyl, wherein said C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl is optionally substituted with one or more OR^a;

R^8 and R^9 are independently selected from hydrogen, cyano and halo;

R^a is selected from hydrogen, C_{1-3}alkyl and C_{1-3}haloalkyl, wherein said C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl is optionally substituted with one or more C_{1-3}alkoxy;

R^b and R^c are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl and C_{1-6}haloalkyl, wherein said C_{1-6}alkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl or C_{1-6}haloalkyl is optionally substituted with one or more C_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, halo, cyano, methanesulphonyl-, OR^a or NR^dR^e; or

R^b and R^c may, together with the atom to which they are attached, form a heterocyclic ring wherein said heterocyclic ring is optionally substituted with one or more halo, hydroxy, cyano, di-(C_{1-4}alkyl)amino-, C_{1-6}alkyl or C_{1-3}haloalkyl, wherein said C_{1-6}alkyl or C_{1-3}haloalkyl is optionally further substituted with one or more C_{1-3}alkoxy or OR^a;

R^d and R^e are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl and C_{1-6}haloalkyl, wherein said C_{1-6}alkyl or C_{1-6}haloalkyl is optionally substituted with one or more OR^a; or

R^d and R^e may, together with the atom to which they are attached, form a heterocyclic ring wherein said heterocyclic ring is optionally substituted with one or more halo, C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl, wherein said C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl is optionally further substituted with one or more C_{1-3}alkoxy;

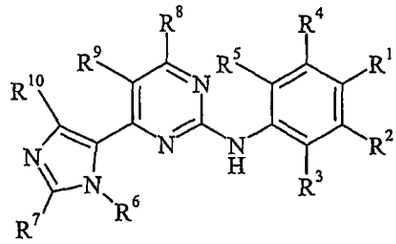
R^h is hydrogen, C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl, wherein said C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl is optionally substituted with one or more C_{1-3}alkoxy;

R^i is C_{1-6}alkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl or C_{1-3}haloalkyl, wherein said C_{1-6}alkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl or C_{1-3}haloalkyl is optionally substituted with one or more halo, cyano, di-(C_{1-4}alkyl)amino-, C_{1-3}haloalkyl, C_{1-3}alkyl, heterocyclyl or OR^a;

R^j is an aryl or heteroaryl ring, wherein said aryl or heteroaryl ring is optionally substituted with one or more C_{1-3}alkyl, OR^a, halo or cyano;
as a free base or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or solvate of a salt thereof;

in the manufacture of a medicament for prevention and/or treatment of dementia, Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, Frontotemporal dementia Parkinson's Type, Parkinson dementia complex of Guam, HIV dementia, diseases with associated neurofibrillar tangle pathologies and dementia pugilistica.

2. Use of a compound of the formula **Ia**:



Ia

wherein

R^1 is selected from hydrogen, halo, cyano, NO_2, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}haloalkyl, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^i and $C(O)R^j$;

R^2 and R^4 are independently selected from hydrogen, halo, cyano, NO_2, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}haloalkyl, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^i and $C(O)R^j$;

R^3 and R^5 independently are selected from hydrogen, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}haloalkyl and OR^a;

R^6 is selected from CH_3 and C_6alkyl, C_6alkenyl, C_6alkynyl, and C_6haloalkyl; or

R^6 is a 6-membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from N, O or S, wherein said heterocyclic ring is optionally substituted with one or more C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl, wherein said C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl is optionally further substituted with one or more C_{1-3}alkoxy;

R^7 is selected from C_{1-3}alkyl, cyano, and C_{1-3}haloalkyl, said C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl is optionally substituted with one or more OR^a;

R^8 and R^9 are independently selected from hydrogen, cyano and halo;

R^{10} is hydrogen;

R^a is selected from hydrogen, C_{1-3}alkyl and C_{1-3}haloalkyl, wherein said C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl is optionally substituted with one or more C_{1-3}alkoxy;

R^b and R^c are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl or C_{1-6}haloalkyl, wherein aid C_{1-6}alkyl or C_{1-6}haloalkyl is optionally substituted with one or more OR^a or NR^dR^e; or

R^b and R^c may, together with the atom to which they are attached, form a 4-, 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from N, O or S,

wherein said heterocyclic ring is optionally substituted with one or more halo, C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl, said C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl is optionally further substituted with one or more C_{1-3}alkoxy;

R^d and R^e are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl or C_{1-6}haloalkyl, said C_{1-6}alkyl or C_{1-6}haloalkyl is optionally substituted with one or more OR^a; or

R^d and R^e may, together with the atom to which they are attached, form a 4-, 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from N, O or S, wherein said heterocyclic ring is optionally substituted with one or more halo, C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl, said C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl is optionally further substituted with one or more C_{1-3}alkoxy;

R^h is hydrogen, C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl, wherein said C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl is optionally substituted with one or more C_{1-3}alkoxy

R^i is C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl, wherein said C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl is optionally substituted with one or more OR^a;

R^j is an aryl or heteroaryl ring, wherein said aryl or heteroaryl ring is optionally substituted with one or more C_{1-3}alkyl, OR^a, halo or cyano;
as a free base or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or solvate of a salt thereof;

in the manufacture of a medicament for prevention and/or treatment of dementia, Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, Frontotemporal dementia Parkinson's Type, Parkinson dementia complex of Guam, HIV dementia, diseases with associated neurofibrillar tangle pathologies and dementia pugilistica.

3. The use according to claim 1 or claim 2, wherein said compound is according to formula **I** or according to formula **Ia** and

R^1 is selected from hydrogen, cyano, C_{1-3}haloalkyl, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, SO_2R^i and $C(O)R^j$;

R^2 and R^4 are independently selected from hydrogen, halo, cyano, NO_2, C_{1-3}haloalkyl, OR^a, $C(O)NR^bR^c$, and SO_2R^i;

R^3 and R^5 independently are selected from hydrogen, C_{1-3}alkyl, and OR^a;

R^6 is selected from CH_3, C_6alkyl and C_6haloalkyl; or

R^6 is a 6-membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from N, O or S, wherein said heterocyclic ring is optionally substituted with one or more C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl, said C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl is optionally further substituted with one or more C_{1-3}alkoxy;

R^7 is selected from C_{1-3}alkyl, cyano, and C_{1-3}haloalkyl;

R^{10} is hydrogen;

R^8 and R^9 independently are selected from hydrogen, cyano and halo;

R^a is selected from hydrogen, C_{1-3}alkyl and C_{1-3}haloalkyl, said C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl is optionally substituted with one or more C_{1-3}alkoxy;

R^b and R^c are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl or C_{1-6}haloalkyl, said C_{1-6}alkyl or C_{1-6}haloalkyl is optionally substituted with one or more OR^a; or

R^b and R^c may, together with the atom to which they are attached, form a 4-, 5-, 6- or 7-membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from N, O or S, wherein said heterocyclic ring is optionally substituted with one or more halo, C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl, said C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl is optionally further substituted with one or more C_{1-3}alkoxy;

R^i is C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl, said C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl is optionally substituted with one or more OR^a;

R^j is an aryl or heteroaryl ring, wherein said aryl or heteroaryl ring is optionally substituted with one or more C_{1-3}alkyl, OR^a, halo or cyano;
as a free base or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or solvate of a salt thereof.

4. The use according to any one of claims 1 to 3, wherein said compound is according to formula **I** or formula **Ia** and;

R^6 is selected from CH_3 and C_6alkyl; or

R^6 is a 6-membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from N, O or S, wherein said heterocyclic ring is optionally substituted with one or more C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl;

as a free base or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or solvate of a salt thereof.

5. The use according to any one of claims 1 to 4, wherein said compound is according to formula **I** or formula **Ia** and;

R^1 is selected from hydrogen, cyano, C_{1-3}haloalkyl, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, SO_2R^i and $C(O)R^j$;

R^2 and R^4 are independently selected from hydrogen, halo, cyano, NO_2, C_{1-3}haloalkyl, OR^a, $C(O)NR^bR^c$ and SO_2R^i;

R^3 and R^5 independently are selected from hydrogen, C_{1-3}alkyl, and OR^a;

R^6 is selected from CH_3 and C_6alkyl; or

R^6 is a 6-membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from N, O or S, wherein said heterocyclic ring is optionally substituted with one or more C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl;

R^7 is selected from C_{1-3}alkyl and C_{1-3}haloalkyl;

R^{10} is hydrogen;

R^8 and R^9 independently are selected from hydrogen and halo;

R^a is C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl;

R^b and R^c are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl, said C_{1-6}alkyl optionally substituted with one or more OR^a or

R^b and R^c may, together with the atom to which they are attached, together form a 4-, 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from N, O or S, wherein said heterocyclic ring is optionally substituted with one or more halo or C_{1-3}alkyl;

R^i is C_{1-3}alkyl;

R^j is an aryl or heteroaryl ring, wherein said aryl or heteroaryl ring is optionally substituted with one or more C_{1-3}alkyl, OR^a, halo or cyano

as a free base or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or solvate of a salt thereof.

6. The use according to claim 1, wherein said compound is according to formula **I** and

R^1 is selected from hydrogen, cyano, C_{1-3}haloalkyl, $SO_2NR^bR^c$, C_{0-2}alkylC(O)NR^bR^c, C_{1-4}alkylNR^bR^c, SO_2R^i, C(O)OR^a, CH(OH)R^j and C(O)R^j;

R^2 and R^4 are independently selected from hydrogen, halo, cyano, NO_2, C_{1-4}alkyl, C_{1-3}haloalkyl, OR^a, SO_2R^i, C(O)NR^bR^c and C(O)OR^a; or

R^1 and R^2, together with the atoms to which they are attached join to form a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing at least one N, O or S, in which any of the hydrogen sof the CH_2-groups within the said heterocyclic ring can be substituted with oxo, hydroxy or halo and in which any sulphur atom within said heterocyclic ring is optionally oxidised to -SO_2-;

R^3 and R^5 are independently selected from hydrogen, C_{1-3}alkyl, and OR^a;

R^6 is selected from CH_3 and C_6alkyl; or

R^6 is a 6-membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from N or O, wherein said heterocyclic ring is optionally substituted with one or more C_{1-3}alkyl;

R^7 is selected from C_{1-3}alkyl, cyano, and C_{1-3}haloalkyl;

R^8 and R^9 are independently selected from hydrogen and halo;

R^a is selected from hydrogen, C_{1-3}alkyl and C_{1-3}haloalkyl, wherein said C_{1-3}alkyl is optionally substituted with one or more C_{1-3}alkoxy;

R^b and R^c are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl and heterocyclyl, wherein said C_{1-6}alkyl, heterocyclyl is optionally substituted with one or more cyano, OR^a or NR^dR^e; or

R^b and R^c may, together with the atom to which they are attached, form a heterocyclic ring wherein said heterocyclic ring is optionally substituted with one or more halo, hydroxy, cyano, di-(C_{1-4}alkyl)amino-, C_{1-6}alkyl or C_{1-3}haloalkyl, wherein said C_{1-6}alkyl or C_{1-3}haloalkyl is optionally further substituted with one or more C_{1-3}alkoxy or OR^a;

R^d and R^e are independently selected from hydrogen and C_{1-6}alkyl, wherein said C_{1-6}alkyl is optionally substituted with one or more OR^a; or

R^d and R^e may, together with the atom to which they are attached, form a heterocyclic ring wherein said heterocyclic ring is optionally substituted with one or more halo;

R^i is selected from C_{1-6}alkyl and heterocyclyl, wherein said C_{1-6}alkyl or heterocyclyl is optionally substituted with one or more di-(C_{1-4}alkyl)amino-, heterocyclyl or OR^a;

R^j is an aryl or heteroaryl ring, wherein said aryl or heteroaryl ring is optionally substituted with one or more C_{1-3}alkyl;

as a free base or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or solvate of a salt thereof.

7. The use according to claim 1, wherein said compound is according to formula **I** and R^3 and R^5 are hydrogen.

8. The use according to claim 7, wherein R^8 is hydrogen and R^9 is hydrogen or fluoro.

9. The use according to claim 8, wherein R^6 is C_6alkyl.

10. The use according to claim 8, wherein R^6 is tetrahydropyran.

11. The use according to any one of claims 7 to 10, wherein R^7 is methyl or trifluoromethyl.

12. The use according to any one of claims 7 to 11, wherein R^4 is selected from hydrogen, halo, NO_2, C_{1-4}alkyl, C_{1-3}haloalkyl, OR^a, SO_2R^i, $C(O)NR^bR^c$ and $C(O)OR^a$.

13. The use according to any one of claims 7 to 11, wherein R^4 is $C(O)NR^bR^c$ and wherein R^b and R^c are independently selected from hydrogen and C_{1-6}alkyl, wherein said C_{1-6}alkyl is optionally substituted with one or more OR^a and wherein R^a is C_{1-3}alkyl.

14. The use according to claim 12, wherein R^4 is trifluoromethyl.

15. The use according to claim 12, wherein R^4 is chloro.

16. The use according to claim 12, wherein R^a is trifluoromethyl.

17. The use according to any one of claim 7 to 12, wherein R^2 is hydrogen, halo, C_{1-3}alkyl or OR^a.

18. The use according to claim 17, wherein R^2 is chloro.

19. The use according to claim 17, wherein R^1 is selected from hydrogen, cyano, C_{1-3}haloalkyl, $SO_2NR^bR^c$, C_{0-2}alkylC(O)NR^bR^c, C_{1-4}alkylNR^bR^c, SO_2R^i, C(O)OR^a, CH(OH)R^j and C(O)R^j.

20. The use according to claim 19, wherein R^1 is C_{0-2}alkylC(O)NR^bR^c and

R^b and R^c are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl andC_{1-6}haloalkyl, wherein said C_{1-6}alkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl or C_{1-6}haloalkyl is optionally substituted with one or more C_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, halo, cyano, methanesulphonyl-, OR^a or NR^dR^e; or

R^b and R^c may, together with the atom to which they are attached, form a heterocyclic ring wherein said heterocyclic ring is optionally substituted with one or more halo, hydroxy, cyano, di-(C_{1-4}alkyl)amino-, C_{1-6}alkyl or C_{1-3}haloalkyl, wherein said C_{1-6}alkyl or C_{1-3}haloalkyl is optionally further substituted with one or more C_{1-3}alkoxy or OR^a.

21. The use according to claim 20, wherein R^b and R^c together with the atom to which they are attached, form a heterocyclic ring, wherein said heterocyclic ring is optionally substituted with one or more halo, C_{1-6}alkyl or C_{1-3}haloalkyl, wherein said C_{1-6}alkyl or C_{1-3}haloalkyl is optionally further substituted with one or more C_{1-3}alkoxy or OR^a.

22. The use according to claim 21, wherein said heterocyclic ring is substituted with methyl.

23. The use according to claim 19, wherein R^1 is C_{1-4}alkylNR^bR^c and

R^b and R^c together with the atom to which they are attached, form a heterocyclic ring.

24. The use according to claim 19, R^1 is SO_2R^i and R^i is C_{1-6}alkyl, wherein said C_{1-6}alkyl is optionally substituted with one or more OR^a.

25. The use according to claim 24, wherein R^i is methyl.

26. The use according to claim 19, wherein R^1 is $SO_2NR^bR^c$ and

R^b and R^c are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl andC_{1-6}haloalkyl, wherein said C_{1-6}alkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl or C_{1-6}haloalkyl is optionally substituted with one or more C_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, halo, cyano, methanesulphonyl-, OR^a or NR^dR^e; or

R^b and R^c may, together with the atom to which they are attached, form a heterocyclic ring wherein said heterocyclic ring is optionally substituted with one or more halo, hydroxy, cyano, di-(C_{1-4}alkyl)amino-, C_{1-6}alkyl or C_{1-3}haloalkyl, wherein said C_{1-6}alkyl or C_{1-3}haloalkyl is optionally further substituted with one or more C_{1-3}alkoxy or OR^a.

27. The use according to claim 26, wherein R^b and R^c together with the atom to which they are attached form a heterocyclic ring, wherein said heterocyclic ring is optionally substituted with one or more halo, C_{1-6}alkyl or C_{1-3}haloalkyl.

28. The use according to claim 27, wherein said heterocyclic ring is substituted with a C_{1-6}alkyl.

29. The use according to claim 28, wherein said C_{1-6}alkyl is methyl.

30. Use of a compound according to claim 1 or claim 2 selected from:

4-(1,2-Dimethyl-1*H*-imidazol-5-yl)-5-fluoro-*N*-[3-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-2-amine;

N-(3,5-Dichlorophenyl)-4-(1,2-dimethyl-1*H*-imidazol-5-yl)-5-fluoropyrimidin-2-amine;

(4-{[4-(1,2-Dimethyl-1*H*-imidazol-5-yl)-5-fluoropyrimidin-2-yl]amino}phenyl)(phenyl)methanone;

4-(1,2-Dimethyl-1*H*-imidazol-5-yl)-5-fluoro-*N*-{2-methyl-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenyl}pyrimidin-2-amine;

4-(1,2-Dimethyl-1*H*-imidazol-5-yl)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]-3-nitrophenyl}pyrimidin-2-amine;

4-(1,2-Dimethyl-1*H*-imidazol-5-yl)-5-fluoro-*N*-[4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]-2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

5-Fluoro-*N*-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

5-Fluoro-*N*-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenyl}-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

5-Fluoro-*N*-{3-methoxy-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenyl}-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

5-Fluoro-*N*-[4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]-3-(methylsulfonyl)phenyl]-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

5-Fluoro-*N*-[4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]-3-(trifluoromethoxy)phenyl]-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

5-Fluoro-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]-*N*-[4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

5-Fluoro-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]-*N*-[4-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

[4-({5-Fluoro-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl](pyridin-2-yl)methanone hydrochloride;

5-Fluoro-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]-*N*-[4-(morpholin-4-ylmethyl)phenyl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

5-Fluoro-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]-*N*-[4-(piperidin-1-ylcarbonyl)phenyl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

4-(1-Cyclohexyl-2-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenyl}pyrimidin-2-amine hydrochloride;

4-(1-Cyclohexyl-2-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}pyrimidin-2-amine hydrochloride;

5-Fluoro-4-[2-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]-*N*-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenyl}pyrimidin-2-amine hydrochloride;

5-Fluoro-4-[2-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]-*N*-[4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

5-Fluoro-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]-*N*-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

5-Fluoro-*N*-[3-(methylsulfonyl)phenyl]-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

5-Fluoro-*N*-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

3-({5-Fluoro-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-yl}amino)benzonitrile hydrochloride;

4-(1,2-Dimethyl-1*H*-imidazol-5-yl)-5-fluoro-*N*-[4-(morpholin-4-ylmethyl)phenyl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

4-(1,2-Dimethyl-1*H*-imidazol-5-yl)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}pyrimidin-2-amine;

4-(1,2-Dimethyl-1*H*-imidazol-5-yl)-5-fluoro-*N*-[4-(piperidin-1-ylcarbonyl)phenyl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

4-(1,2-Dimethyl-1*H*-imidazol-5-yl)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenyl}pyrimidin-2-amine hydrochloride;

4-(1,2-Dimethyl-1*H*-imidazol-5-yl)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl}pyrimidin-2-amine hydrochloride;

4-(1,2-Dimethyl-1*H*-imidazol-5-yl)-5-fluoro-*N*-{3-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenyl}pyrimidin-2-amine hydrochloride;

(4-{[4-(1,2-Dimethyl-1*H*-imidazol-5-yl)-5-fluoropyrimidin-2-yl]amino}phenyl)(pyridin-2-yl)methanone hydrochloride;

4-({5-Fluoro-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-yl}amino)benzonitrile hydrochloride;

5-Fluoro-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]-*N*-[4-(piperazin-1-ylsulfonyl)phenyl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

5-Fluoro-*N*-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-4-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-2-(trifluoromethyl)-1*H*-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

N-{4-[(Dimethylamino)methyl]phenyl}-5-fluoro-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine;

5-Fluoro-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]-N-[4-(1-morpholin-4-ylethyl)phenyl]pyrimidin-2-amine;

N-[4-(1-Azetidin-1-ylethyl)phenyl]-5-fluoro-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine;

5-Fluoro-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]-N-[4-(2-morpholin-4-ylethyl)phenyl]pyrimidin-2-amine;

N-[4-(Methylsulfonyl)phenyl]-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine;

N-{4-[(4-Methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine;

N-{4-[(4-Methylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenyl}-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine;

4-[2-Methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]-N-[4-(morpholin-4-ylmethyl)phenyl]pyrimidin-2-amine;

4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]-N-[4-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]pyrimidin-2-amine;

N-(4-{[4-(2-Methoxyethyl)piperazin-1-yl]sulfonyl}phenyl)-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine;

N-{4-[(4-Isopropylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine;

4-[2-Methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]-N-[4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl]pyrimidin-2-amine;

(N-(1-Methylpiperidin-4-yl)-4-({4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-yl}amino)benzenesulfonamide;

N-{4-[(4-Methyl-1,4-diazepan-1-yl)sulfonyl]phenyl}-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine;

N,N-Diethyl-4-({4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-yl}amino)benzenesulfonamide;

N-[4-(Azetidin-1-ylsulfonyl)phenyl]-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine;

N-{3-[(4-Methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine;

N-{3-Chloro-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine;

N-{3-Methyl-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine;

5-Fluoro-N-(4-{[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]sulfonyl}phenyl)-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine;

5-Fluoro-N-{3-methyl-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine;

5-Fluoro-N-(4-{[(1S,4S)-5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]sulfonyl}phenyl)-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine;

4-({5-Fluoro-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide;

N-[4-(Azetidin-1-ylsulfonyl)phenyl]-5-fluoro-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine;

Methyl 3-{[4-(1,2-dimethyl-1H-imidazol-5-yl)-5-fluoropyrimidin-2-yl]amino}benzoate;

3-[[4-(2,3-Dimethylimidazol-4-yl)-5-fluoro-pyrimidin-2-yl]amino]-N-(3-methoxypropyl)benzamide hydrochloride;

[4-[[4-(2,3-Dimethylimidazol-4-yl)-5-fluoro-pyrimidin-2-yl]amino]-2-(trifluoromethoxy)phenyl]-(4-methylpiperazin-1-yl)methanone hydrochloride;

N-[4-(Azetidin-1-ylcarbonyl)phenyl]-5-fluoro-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

N-{4-[(3,3-Difluoroazetidin-1-yl)carbonyl]phenyl}-5-fluoro-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

5-Fluoro-N-[3-methyl-4-(morpholin-4-ylmethyl)phenyl]-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

5-Fluoro-N-[4-(morpholin-4-ylmethyl)phenyl]-4-[3-oxan-4-yl-2-(trifluoromethyl)imidazol-4-yl]-pyrimidin-2-amine hydrochloride;

5-Fluoro-N-{4-[(4-fluoropiperidin-1-yl)carbonyl]phenyl}-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

Ethyl 4-({5-fluoro-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-yl}amino)benzoate;

N,N-Diethyl-4-({5-fluoro-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-yl}amino)benzamide hydrochloride;

4-[5-fluoro-4-(2-methyl-3-tetrahydropyran-4-yl-imidazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]amino-N-(3-methoxypropyl)benzamide hydrochloride;

[4-[5-fluoro-4-(2-methyl-3-tetrahydropyran-4-yl-imidazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]aminophenyl]-(1,4-oxazepan-4-yl)methanone hydrochloride;

(4-ethylpiperazin-1-yl)-[4-[5-fluoro-4-(2-methyl-3-tetrahydropyran-4-yl-imidazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]aminophenyl]-methanone hydrochloride;

(2,6-dimethylmorpholin-4-yl)-[4-[5-fluoro-4-(2-methyl-3-tetrahydropyran-4-yl-imidazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]aminophenyl]-methanone hydrochloride;

[4-[5-fluoro-4-(2-methyl-3-tetrahydropyran-4-yl-imidazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]aminophenyl]-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)-methanone hydrochloride;

(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-[4-[5-fluoro-4-(2-methyl-3-tetrahydropyran-4-yl-imidazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]aminophenyl]-methanone hydrochloride;

4-[5-fluoro-4-(2-methyl-3-tetrahydropyran-4-yl-imidazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]amino-N-methyl-benzamide hydrochloride;

4-[5-fluoro-4-(2-methyl-3-tetrahydropyran-4-yl-imidazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]amino-N-tetrahydropyran-4-yl-benzamide hydrochloride;

[4-[5-fluoro-4-(2-methyl-3-tetrahydropyran-4-yl-imidazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]aminophenyl]-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-methanone hydrochloride;

N-(2-cyanoethyl)-4-[5-fluoro-4-(2-methyl-3-tetrahydropyran-4-yl-imidazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]amino-N-methyl-benzamide hydrochloride;

N-ethyl-4-[5-fluoro-4-(2-methyl-3-tetrahydropyran-4-yl-imidazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]amino-N-(2-hydroxyethyl)benzamide hydrochloride;

4-[5-fluoro-4-(2-methyl-3-tetrahydropyran-4-yl-imidazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]amino-N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-benzamide hydrochloride;

4-[5-fluoro-4-(2-methyl-3-tetrahydropyran-4-yl-imidazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]amino-N-(2-hydroxyethyl)benzamide hydrochloride;

N-(2-dimethylaminoethyl)-4-[5-fluoro-4-(2-methyl-3-tetrahydropyran-4-yl-imidazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]amino-benzamide hydrochloride;

(4-dimethylamino-1-piperidyl)-[4-[5-fluoro-4-(2-methyl-3-tetrahydropyran-4-yl-imidazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]aminophenyl]-methanone hydrochloride;

[4-[5-fluoro-4-(2-methyl-3-tetrahydropyran-4-yl-imidazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]aminophenyl]-[4-(2-methoxyethyl)piperazin-1-yl]-methanone hydrochloride;

4-[5-fluoro-4-(2-methyl-3-tetrahydropyran-4-yl-imidazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]amino-N-[2-(1-piperidyl)ethyl]benzamide hydrochloride;

4-[5-fluoro-4-(2-methyl-3-tetrahydropyran-4-yl-imidazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]amino-N-(2-morpholinoethyl)benzamide hydrochloride;

4-[5-fluoro-4-(2-methyl-3-tetrahydropyran-4-yl-imidazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]amino-N-isopropyl-benzamide hydrochloride;

N-[2-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)ethyl]-4-[5-fluoro-4-(2-methyl-3-tetrahydropyran-4-yl-imidazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]amino-benzamide hydrochloride;

[4-[5-fluoro-4-(2-methyl-3-tetrahydropyran-4-yl-imidazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]aminophenyl]-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-methanone hydrochloride;

[4-[5-fluoro-4-(2-methyl-3-tetrahydropyran-4-yl-imidazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]aminophenyl]-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)-methanone hydrochloride;

4-[5-fluoro-4-(2-methyl-3-tetrahydropyran-4-yl-imidazol-4-yl)-pyrimidin-2-yl]amino-N-tetrahydrofuran-3-yl-benzamide hydrochloride;

5-Fluoro-N-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine;

N-[4-(Azetidin-1-ylcarbonyl)phenyl]-5-fluoro-4-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine;

N-[4-(Azetidin-1-ylcarbonyl)-3-chlorophenyl]-4-(1,2-dimethyl-1H-imidazol-5-yl)-5-fluoropyrimidin-2-amine;

N-[4-(Azetidin-1-ylcarbonyl)-3-methylphenyl]-4-(1,2-dimethyl-1H-imidazol-5-yl)-5-fluoropyrimidin-2-amine;

N-[3-Chloro-4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(1,2-dimethyl-1H-imidazol-5-yl)-5-fluoropyrimidin-2-amine;

4-(1,2-Dimethyl-1H-imidazol-5-yl)-5-fluoro-N-[4-(methylsulfonyl)phenyl]pyrimidin-2-amine;

N-{3-Chloro-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-4-(1,2-dimethyl-1H-imidazol-5-yl)-5-fluoropyrimidin-2-amine;

4-(1,2-Dimethyl-1H-imidazol-5-yl)-5-fluoro-N-{3-methyl-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}pyrimidin-2-amine;

N-[4-(Azetidin-1-ylcarbonyl)-3-(trifluoromethoxy)phenyl]-4-(1,2-dimethyl-1H-imidazol-5-yl)-5-fluoropyrimidin-2-amine;

5-Fluoro-N-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonylphenyl]-4-[3-methyl-2-(trifluoromethyl)imidazol-4-yl]-pyrimidin-2-amine hydrochloride;

5-Fluoro-4-[3-methyl-2-(trifluoromethyl)imidazol-4-yl]-N-[4-(morpholin-4-ylmethyl)phenyl]-pyrimidin-2-amine hydrochloride;

[4-[5-Fluoro-4-[3-methyl-2-(trifluoromethyl)imidazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl]aminophenyl]-(4-methylpiperazin-1-yl)-methanone hydrochloride;

[4-[5-Fluoro-4-[3-tetrahydropyran-4-yl-2-(trifluoromethyl)imidazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl]aminophenyl]-(4-methylpiperazin-1-yl)-methanone hydrochloride;

5-Fluoro-N-[3-(methylsulfonyl)-4-(morpholin-4-ylmethyl)phenyl]-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

5-Fluoro-N-[4-(methylsulfonyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

6-({5-Fluoro-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-yl}amino)-2,3-dihydro-4H-thiochromen-4-one 1,1-dioxide hydrochloride;

6-({5-Fluoro-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-yl}amino)thiochroman-4-ol 1,1-dioxide hydrochloride;

N-(3-Dimethylaminopropyl)-3-[[4-(2,3-dimethylimidazol-4-yl)-5-fluoro-pyrimidin-2-yl]amino]benzamide;

N-(3-Dimethylaminopropyl)-3-[[4-(2,3-dimethylimidazol-4-yl)-5-fluoro-pyrimidin-2-yl]amino]-N-methyl-benzamide hydrochloride;

[3-[[4-(2,3-Dimethylimidazol-4-yl)-5-fluoro-pyrimidin-2-yl]amino]phenyl]-[3-(hydroxymethyl)-1-piperidyl]methanone;

N-{3-Chloro-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenyl}-5-fluoro-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine;

5-Fluoro-N-{3-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenyl}-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine;

(4-{[4-(1,2-Dimethyl-1H-imidazol-5-yl)-5-fluoropyrimidin-2-yl]amino}phenyl)(pyridin-2-yl)methanol;

5-Fluoro-N-[4-(isopropylsulfonyl)phenyl]-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine;

N-[4-(Ethylsulfonyl)phenyl]-5-fluoro-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine;

5-Fluoro-N-{4-[(2-methoxyethyl)sulfonyl]phenyl}-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine;

N-(4-{[2-(Diethylamino)ethyl]sulfonyl}phenyl)-5-fluoro-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine;

2-{[4-({5-Fluoro-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl]sulfonyl}ethanol;

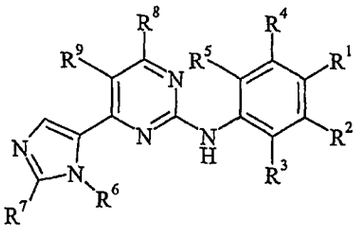
{5-Fluoro-4-[3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-3H-imidazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-[4-(4-methyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-amine;

5-{5-Fluoro-2-[4-(4-methyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-1H-imidazole-2-carbonitrile; and

{5-Fluoro-4-[2-methyl-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-3H-imidazol-4-yl]-pyrimidin-2-yl}-[4-(tetrahydro-pyran-2-ylmethanesulfonyl)-phenyl]-amine;

in the manufacture of a medicament for prevention and/or treatment of dementia, Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, Frontotemporal dementia Parkinson's Type, Parkinson dementia complex of Guam, HIV dementia, diseases with associated neurofibrillar tangle pathologies and dementia pugilistica.

31. A compound of the formula **I**:



I

wherein

R^1 is selected from hydrogen, cyano, C_{1-3}haloalkyl, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, C_{0-2}alkylC(O)NR^bR^c, C_{1-4}alkylNR^bR^c, CH_2OR^h, SO_2R^i, C(O)OR^a, CH(OH)R^j and C(O)R^j;

R^2 and R^4 are independently selected from hydrogen, halo, cyano, NO_2, C_{1-4}alkyl, C_{1-3}haloalkyl, OR^a, C(O)NR^bR^c, SO_2R^i and C(O)OR^a; or

R^1 and R^2, together with the atoms to which they are attached form a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing at least one N, O or S, in which any of the hydrogens of the CH_2-groups within said heterocyclic ring can be substituted with oxo, hydroxy or halo and in which any sulphur atom within said heterocyclic ring is optionally oxidised to -SO_2-;

R^3 and R^5 are independently selected from hydrogen, C_{1-3}alkyl and OR^a;

R^6 is selected from CH_3 and C_6alkyl; or

R^6 is a 6-membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from N, O or S, wherein said heterocyclic ring is optionally substituted with one or more C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl, wherein said C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl is optionally further substituted with one or more C_{1-3}alkoxy;

R^7 is selected from hydrogen, C_{1-3}alkyl, cyano and C_{1-3}haloalkyl, wherein said C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl is optionally substituted with one or more OR^a;

R^8 and R^9 are independently are selected from hydrogen and halo;

R^a is selected from hydrogen, C_{1-3}alkyl and C_{1-3}haloalkyl, wherein said C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl is optionally substituted with one or more C_{1-3}alkoxy;

R^b and R^c are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl andC_{1-6}haloalkyl, wherein said C_{1-6}alkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl or C_{1-6}haloalkyl is optionally substituted with one or more C_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, halo, cyano, methanesulphonyl-, OR^a or NR^dR^e; or

R^b and R^c may, together with the atom to which they are attached, form a heterocyclic ring wherein said heterocyclic ring is optionally substituted with one or more halo, hydroxy, cyano, di-(C_{1-4}alkyl)amino-, C_{1-6}alkyl or C_{1-3}haloalkyl, wherein said C_{1-6}alkyl or C_{1-3}haloalkyl is optionally further substituted with one or more C_{1-3}alkoxy or OR^a;

R^d and R^e are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl and C_{1-6}haloalkyl, wherein said C_{1-6}alkyl or C_{1-6}haloalkyl is optionally substituted with one or more OR^a; or

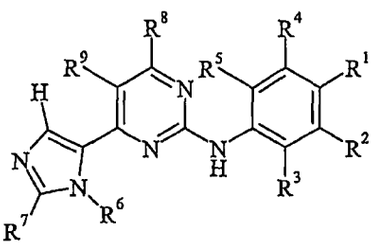
R^d and R^e may, together with the atom to which they are attached, form a heterocyclic ring wherein said heterocyclic ring is optionally substituted with one or more halo, C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl, wherein said C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl is optionally further substituted with one or more C_{1-3}alkoxy;

R^h is hydrogen, C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl, wherein said C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl is optionally substituted with one or more C_{1-3}alkoxy;

R^i is selected from C_{1-6}alkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl and C_{1-3}haloalkyl, wherein said C_{1-6}alkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl or C_{1-3}haloalkyl is optionally substituted with one or more halo, cyano, di-(C_{1-4}alkyl)amino-, C_{1-3}haloalkyl, C_{1-3}alkyl, heterocyclyl or OR^a;

R^j is an aryl or heteroaryl ring, wherein said aryl or heteroaryl ring is optionally substituted with one or more C_{1-3}alkyl, OR^a, halo or cyano;
as a free base or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or solvate of a salt thereof.

32. A compound of the formula Ib:



Ib

wherein

R^1 is selected from hydrogen, cyano, C_{1-3}haloalkyl, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^i and $C(O)R^j$;

R^2 and R^4 are independently selected from hydrogen, halo, cyano, NO_2, C_{1-3}haloalkyl, OR^a, $C(O)NR^bR^c$, and SO_2R^i;

R^3 and R^5 independently are selected from hydrogen, C_{1-3}alkyl, and OR^a;

R^6 is selected from CH_3 and C_6alkyl; or

R^6 is a 6-membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from N, O or S, wherein said heterocyclic ring is optionally substituted with one or more C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl;

R^7 is selected from C_{1-3}alkyl and C_{1-3}haloalkyl;

R^8 and R^9 independently are selected from hydrogen and halo;

R^a is C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl;

R^b and R^c are independently selected from hydrogen and C_{1-6}alkyl, optionally substituted with one or more OR^a; or

R^b and R^c may, together with the atom to which they are attached, form a 4-, 5- or 6-membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from N or O, wherein said heterocyclic ring is optionally substituted with one or more halo or C_{1-3}alkyl ;

R^h is hydrogen, C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl, wherein said C_{1-3}alkyl or C_{1-3}haloalkyl is optionally substituted with one or more C_{1-3}alkoxy;

R^i is C_{1-3}alkyl;

R^j is an aryl or heteroaryl ring;

as a free base or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or solvate of a salt thereof.

33. A compound according to claim 31, wherein

R^1 is selected from hydrogen, cyano, C_{1-3}haloalkyl, $SO_2NR^bR^c$, C_{0-2}alkyl$C(O)NR^bR^c$, C_{1-4}alkylNR^bR^c, SO_2R^i, $C(O)OR^a$, $CH(OH)R^j$ and $C(O)R^j$;

R^2 and R^4 are independently selected from hydrogen, halo, cyano, NO_2, C_{1-4}alkyl, C_{1-3}haloalkyl, OR^a, SO_2R^i, $C(O)NR^bR^c$ and $C(O)OR^a$; or

R^1 and R^2, together with the atoms to which they are attached join to form a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing at least one N, O or S, in which any of the hydrogens of the CH_2-groups within the said heterocyclic ring can be substituted with oxo, hydroxy or halo and in which any sulphur atom within said heterocyclic ring is optionally oxidised to $-SO_2-$;

R^3 and R^5 are independently selected from hydrogen, C_{1-3}alkyl, and OR^a;

R^6 is selected from CH_3 and C_6alkyl; or

R^6 is a 6-membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from N or O, wherein said heterocyclic ring is optionally substituted with one or more C_{1-3}alkyl;

R^7 is selected from C_{1-3}alkyl, cyano, and C_{1-3}haloalkyl;

R^8 and R^9 are independently selected from hydrogen and halo;

R^a is selected from hydrogen, C_{1-3}alkyl and C_{1-3}haloalkyl, wherein said C_{1-3}alkyl is optionally substituted with one or more C_{1-3}alkoxy;

R^b and R^c are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl and heterocyclyl, wherein said C_{1-6}alkyl, heterocyclyl is optionally substituted with one or more cyano, OR^a or NR^dR^e; or

R^b and R^c may, together with the atom to which they are attached, form a heterocyclic ring wherein said heterocyclic ring is optionally substituted with one or more halo, hydroxy, cyano, di-(C_{1-4}alkyl)amino-, C_{1-6}alkyl or C_{1-3}haloalkyl, wherein said C_{1-6}alkyl or C_{1-3}haloalkyl is optionally further substituted with one or more C_{1-3}alkoxy or OR^a;

R^d and R^e are independently selected from C_{1-6}alkyl; or

R^d and R^e may, together with the atom to which they are attached, form a heterocyclic ring wherein said heterocyclic ring is optionally substituted with one or more halo;

R^i is selected from C_{1-6}alkyl and heterocyclyl, wherein said C_{1-6}alkyl or heterocyclyl is optionally substituted with one or more di-(C_{1-4}alkyl)amino-, heterocyclyl or OR^a;

R^j is an aryl or heteroaryl ring, wherein said aryl or heteroaryl ring is optionally substituted with one or more C_{1-3}alkyl;

as a free base or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or solvate of a salt thereof.

34. A compound according to claim 31, wherein R^3 and R^5 are hydrogen.

35. A compound according to claim 34, wherein R^8 is hydrogen and R^9 is hydrogen or fluoro.

36. A compound according to claim 35, wherein R^6 is C_6alkyl.

37. A compound according to claim 35, wherein R^6 is tetrahydropyran.

38. A compound according to any one of claims 35 to 37, wherein R^7 is methyl or trifluoromethyl.

39. A compound according to any one of claims 34 to 38, wherein R^4 is selected from hydrogen, halo, NO_2, C_{1-4}alkyl, C_{1-3}haloalkyl, OR^a, SO_2R^i, $C(O)NR^bR^c$ and $C(O)OR^a$.

40. A compound according to claim 39, wherein R^4 is $C(O)NR^bR^c$ and wherein R^b and R^c are independently selected from hydrogen and C_{1-6}alkyl, wherein said C_{1-6}alkyl is optionally substituted with one or more OR^a and wherein R^a is C_{1-3}alkyl.

41. A compound according to claim 39, wherein R^4 is trifluoromethyl.

42. A compound according to claim 39, wherein R^4 is chloro.

43. A compound according to claim 39, wherein R^a is trifluoromethyl.

44. A compound according to any one of claims 34 to 39, wherein R^2 is hydrogen, halo, C_{1-3}alkyl or OR^a.

45. A compound according to claim 44, wherein R^2 is chloro.

46. A compound according to claim 44, wherein R^1 is selected from hydrogen, cyano, C_{1-3}haloalkyl, $SO_2NR^bR^c$, C_{0-2}alkylC(O)NR^bR^c, C_{1-4}alkylINR^bR^c, SO_2R^i, $C(O)OR^a$, $CH(OH)R^j$ and $C(O)R^j$.

47. A compound according to claim 46, wherein R^1 is C_{0-2}alkylC(O)NR^bR^c and

R^b and R^c are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl andC_{1-6}haloalkyl, wherein said C_{1-6}alkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl or C_{1-6}haloalkyl is optionally substituted with one or more C_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, halo, cyano, methanesulphonyl-, OR^a or NR^dR^e; or

R^b and R^c may, together with the atom to which they are attached, form a heterocyclic ring wherein said heterocyclic ring is optionally substituted with one or more halo, hydroxy, cyano, di-(C_{1-4}alkyl)amino-, C_{1-6}alkyl or C_{1-3}haloalkyl, wherein said C_{1-6}alkyl or C_{1-3}haloalkyl is optionally further substituted with one or more C_{1-3}alkoxy or OR^a.

48. A compound according to claim 47, wherein R^b and R^c together with the atom to which they are attached, form a heterocyclic ring, wherein said heterocyclic ring is optionally substituted with one or more halo, C_{1-6}alkyl or C_{1-3}haloalkyl, wherein said C_{1-6}alkyl or C_{1-3}haloalkyl is optionally further substituted with one or more C_{1-3}alkoxy or OR^a.

49. A compound according to claim 48, wherein said a heterocyclic ring is substituted with methyl.

50. A compound according to claim 46, wherein R^1 is C_{1-4}alkylINR^bR^c and

R^b and R^c together with the atom to which they are attached, form a heterocyclic ring.

51. A compound according to claim 46, wherein R^1 is SO_2R^i and R^i is C_{1-6}alkyl, wherein said C_{1-6}alkyl is optionally substituted with one or more OR^a.

52. A compound according to claim 51, wherein R^i is methyl.

53. A compound according to claim 46, wherein R^1 is $SO_2NR^bR^c$ and

R^b and R^c are independently selected from hydrogen, C_{1-6}alkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl andC_{1-6}haloalkyl, wherein said C_{1-6}alkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl or C_{1-6}haloalkyl is optionally substituted with one or more C_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, halo, cyano, methanesulphonyl-, OR^a or NR^dR^e; or

R^b and R^c may, together with the atom to which they are attached, form a heterocyclic ring wherein said heterocyclic ring is optionally substituted with one or more halo, hydroxy, cyano, di-(C_{1-4}alkyl)amino-, C_{1-6}alkyl or C_{1-3}haloalkyl, wherein said C_{1-6}alkyl or C_{1-3}haloalkyl is optionally further substituted with one or more C_{1-3}alkoxy or OR^a.

54. A compound according to claim 53, wherein R^b and R^c together with the atom to which they are attached form a heterocyclic ring, wherein said heterocyclic ring is optionally substituted with one or more halo, C_{1-6}alkyl or C_{1-3}haloalkyl.

55. A compound according to claim 54, wherein said heterocyclic ring is substituted with a C_{1-6}alkyl.

56. A compound according to claim 55, wherein said C_{1-6}alkyl is methyl.

57. A compound according to claim 31 or claim 32, said compound is selected from:
4-(1,2-Dimethyl-1*H*-imidazol-5-yl)-5-fluoro-*N*-[3-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-2-amine;
N-(3,5-Dichlorophenyl)-4-(1,2-dimethyl-1*H*-imidazol-5-yl)-5-fluoropyrimidin-2-amine;

(4-{[4-(1,2-Dimethyl-1*H*-imidazol-5-yl)-5-fluoropyrimidin-2-yl]amino}phenyl)(phenyl)methanone;

4-(1,2-Dimethyl-1*H*-imidazol-5-yl)-5-fluoro-*N*-{2-methyl-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenyl}pyrimidin-2-amine;

4-(1,2-Dimethyl-1*H*-imidazol-5-yl)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]-3-nitrophenyl}pyrimidin-2-amine;

4-(1,2-Dimethyl-1*H*-imidazol-5-yl)-5-fluoro-*N*-[4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]-2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

5-Fluoro-*N*-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

5-Fluoro-*N*-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenyl}-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

5-Fluoro-*N*-{3-methoxy-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenyl}-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

5-Fluoro-*N*-[4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]-3-(methylsulfonyl)phenyl]-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

5-Fluoro-*N*-[4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]-3-(trifluoromethoxy)phenyl]-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

5-Fluoro-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]-*N*-[4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

5-Fluoro-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]-*N*-[4-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

[4-({5-Fluoro-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-yl}amino)phenyl](pyridin-2-yl)methanone hydrochloride;

5-Fluoro-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]-*N*-[4-(morpholin-4-ylmethyl)phenyl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

5-Fluoro-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]-*N*-[4-(piperidin-1-ylcarbonyl)phenyl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

4-(1-Cyclohexyl-2-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenyl}pyrimidin-2-amine hydrochloride;

4-(1-Cyclohexyl-2-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}pyrimidin-2-amine hydrochloride;

5-Fluoro-4-[2-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]-*N*-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenyl}pyrimidin-2-amine hydrochloride;

5-Fluoro-4-[2-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]-*N*-[4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

5-Fluoro-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]-*N*-[4-(trifluoromethyl)phenyl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

5-Fluoro-*N*-[3-(methylsulfonyl)phenyl]-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

5-Fluoro-*N*-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

3-({5-Fluoro-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-yl}amino)benzonitrile hydrochloride;

4-(1,2-Dimethyl-1*H*-imidazol-5-yl)-5-fluoro-*N*-[4-(morpholin-4-ylmethyl)phenyl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

4-(1,2-Dimethyl-1*H*-imidazol-5-yl)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}pyrimidin-2-amine;

4-(1,2-Dimethyl-1*H*-imidazol-5-yl)-5-fluoro-*N*-[4-(piperidin-1-ylcarbonyl)phenyl]pyrimidin-2-amine hydrochloride;

4-(1,2-Dimethyl-1*H*-imidazol-5-yl)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenyl}pyrimidin-2-amine hydrochloride;

4-(1,2-Dimethyl-1*H*-imidazol-5-yl)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]phenyl}pyrimidin-2-amine hydrochloride;

4-(1,2-Dimethyl-1*H*-imidazol-5-yl)-5-fluoro-*N*-{3-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]phenyl}pyrimidin-2-amine hydrochloride;

(4-{[4-(1,2-Dimethyl-1*H*-imidazol-5-yl)-5-fluoropyrimidin-2-yl]amino}phenyl)(pyridin-2-yl)methanone hydrochloride;

4-({5-Fluoro-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-yl}amino)benzonitrile hydrochloride;

5-Fluoro-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]-*N*-[4-(piperazin-1-ylsulfonyl)phenyl]pyrimidin-2-amine hydrochloride; and

5-Fluoro-*N*-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-4-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-2-(trifluoromethyl)-1*H*-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine hydrochloride.

58. A compound as defined in claims 31 to 57 for use in therapy.

59. The use according to any one of claims 1 to 30, wherein the disease is Alzheimer's Disease.

60. A compound selected from:
2-Chloro-4-(1,2-dimethyl-1*H*-imidazol-5-yl)-5-fluoropyrimidine;
2-Methyl-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]aniline;
4-[(4-Methylpiperazin-1-yl)carbonyl]-3-nitroaniline;
4-[(4-Methylpiperazin-1-yl)carbonyl]-2-(trifluoromethoxy)aniline;
4-[*N*-Acetyl-*N*-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)]amino-5-methylisoxazole;
5-Acetyl-2-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-imidazole;
(2*E*)-3-Dimethylamino-1-[2-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]prop-2-en-1-one;
(2*Z*)-3-Dimethylamino-2-fluoro-1-[2-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]prop-2-en-1-one;
5-Fluoro-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine;
1-(4-Chloro-2-methoxybenzoyl)-4-methylpiperazine;
1-[4-Bromo-2-(methylsulfonyl)benzoyl]-4-methylpiperazine;
4-(*N*-Acetyl-*N*-cyclohexyl)amino-5-methylisoxazole;
5-Acetyl-1-cyclohexyl-2-methyl-1*H*-imidazole;
(2*E*)-3-Dimethylamino-1-(1-cyclohexyl-2-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)prop-2-en-1-one;
(2*Z*)-3-Dimethylamino-2-fluoro-1-(1-cyclohexyl-2-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)prop-2-en-1-one;
4-(1-Cyclohexyl-2-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)-5-fluoropyrimidin-2-amine;
5-Acetyl-2-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1*H*-imidazole;
(2*E*)-3-Dimethylamino-1-[2-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]prop-2-en-1-one;
(2*Z*)-3-Dimethylamino-2-fluoro-1-[2-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]prop-2-en-1-one;
5-Fluoro-4-[2-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine;

4-(1,2-Dimethyl-1*H*-imidazol-5-yl)-5-fluoropyrimidin-2-amine;
1-(tert-Butoxycarbonyl)-4-(4-bromo-benzenesulfonyl)-piperazine;
5-Acetyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)- 2-trifluoromethyl-1*H*-imidazole;
(2*E*)-3-Dimethylamino-1-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-2-trifluoromethyl-1*H*-imidazol-5-yl]prop-2-en-1-one;
(2*Z*)-3-Dimethylamino-2-fluoro-1-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-2-trifluoromethyl-1*H*-imidazol-5-yl]prop-2-en-1-one;
5-Fluoro-4-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-2-(trifluoromethyl)-1*H*-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine;
4-[2-Methyl-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine;
1-[(4-Bromo-2-chlorophenyl)sulfonyl]-4-methylpiperazine;
(3*R*)-4-[(4-Bromophenyl)sulfonyl]-3-methylmorpholine;
(1*S*,4*S*)-2-[(4-Bromophenyl)sulfonyl]-5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane;
Methyl 4-bromo-2-(trifluoromethoxy)benzoate;
4-Bromo-2-(trifluoromethoxy)benzoic acid;
4-(4-Chloro-2-methylbenzyl)morpholine;
Lithium 4-({5-fluoro-4-[2-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-yl}amino)benzoate;
1-(4-Bromo-2-methylbenzoyl)azetidine;
4-Bromo-2-(trifluoromethoxy)benzoic acid;
1-[4-Bromo-2-(trifluoromethoxy)benzoyl]azetidine;
2,2,2-Trifluoro-N-methyl-N-(5-methylisoxazol-4-yl)acetamide;
1-[1-Methyl-2-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-5-yl]ethanone;
(2E)-3-(Dimethylamino)-1-[1-methyl-2-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-5-yl]prop-2-en-1-one;
(2Z)-3-(Dimethylamino)-2-fluoro-1-[1-methyl-2-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-5-yl]prop-2-en-1-one;
5-Fluoro-4-[1-methyl-2-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine;
4-[4-Bromo-2-(methylsulfonyl)benzyl]morpholine;
2-[(4-Bromophenyl)sulfonyl]ethyl methyl ether;
2-[(4-Bromophenyl)sulfonyl]ethyl diethyl-amine;
N-(5-Methyl-isoxazol-4-yl)-N-(tetrahydro-pyran-4-yl)-formamide;

5-Acetyl-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-1H-imidazole;
(E)-3-Dimethylamino-1-[3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-3H-imidazol-4-yl]-propenone;
(Z)-3-Dimethylamino-2-fluoro-1-[3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-3H-imidazol-4-yl]-propenone;
5-Fluoro-4-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pyrimidin-2-amine; and
5-{5-Fluoro-2-[4-(4-methyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimid
in-4-yl}-1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-1H-imidazole-2-carbaldehyde.

61. Use of the compounds according to claim 60 in the preparation of a compound of formula **I** or formula **Ib** as defined in claim 31 or claim 32.

62. A pharmaceutical formulation comprising as active ingredient a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 31 to 57, in association with pharmaceutically acceptable excipients, carriers or diluents.

63. Use of a compound according to claims any one of claims 31 to 57, in the manufacture of a medicament for prevention and/or treatment of predemented states, Mild Cognitive Impairment, Age-Associated Memory Impairment, Age-Related Cognitive Decline, Cognitive Impairement No Dementia, mild cognitive decline, mild neurocognitive decline, Late-Life Forgetfulness, memory impairment and cognitive impairment, vascular dementia, dementia with Lewy bodies, Frontotemporal dementia and androgenetic alopecia and Type I and Type II diabetes, diabetic neuropathy and diabetes related disorders.

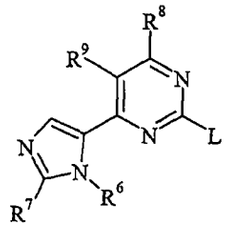
64. A method of prevention and/or treatment of dementia, Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, Frontotemporal dementia Parkinson's Type, Parkinson dementia complex of Guam, HIV dementia, diseases with associated neurofibrillar tangle pathologies and dementia pugilistica, comprising administrering to a mammal, including man in need of such prevention and/or treatment, a therapeutically effective amount of a compound of formula **I** as defined in any one of claims any one of claims 31 to 57.

65. The method according to claim 64, wherein the disease is Alzheimer's Disease.

66. A method of prevention and/or treatment of predemented states, Mild Cognitive Impairment, Age-Associated Memory Impairment, Age-Related Cognitive Decline, Cognitive Impairement No Dementia, mild cognitive decline, mild neurocognitive decline, Late-Life Forgetfulness, memory impairment and cognitive impairment, vascular dementia, dementia with Lewy bodies, Frontotemporal dementia and androgenetic alopecia and Type I and Type II diabetes, diabetic neuropathy and diabetes related disorders, comprising administrering to a mammal, including man in need of such prevention and/or treatment, a therapeutically effective amount of a compound of formula **I** as defined in any one of claims 31 to 57.

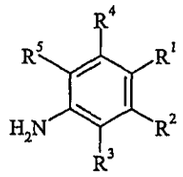
67. A process for preparing a compound of formula **I**, or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof, which process (wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 and R^9 are, unless otherwise specified, as defined in formula **I**) comprises of:

a) reaction of a pyrimidine of formula **(II)**:



(II)

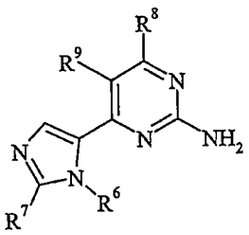
wherein L is a displaceable group; with an aniline of formula **(III)**:



(III)

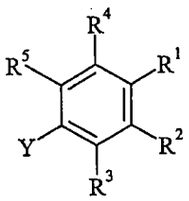
or

b) reacting a pyrimidine of formula **(IV)**:



(IV)

with a compound of formula (V):



(V)

where Y is a displaceable group;

and thereafter if necessary:

i) converting a compound of the formula I into another compound of the formula I;

ii) removing any protecting groups;

iii) forming a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester.

MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES PRESENTADAS EN FASE INTERNACIONAL (ART. 19 PCT)

Atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo Reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional fue modificado en dicha instancia bajo el Artículo 19 PCT.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

NUEVOS DERIVADOS DE PIRIMIDINA Y SU USO EN TERAPIA ASÍ COMO EL USO DE DERIVADOS DE PIRIMIDINA EN LA FABRICACIÓN DE UN MEDICAMENTO PARA LA PREVENCIÓN Y/O TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con el uso de compuestos de formula (I) como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de sal del mismo, un proceso para su preparación y nuevos intermediarios usados allí, como ingredientes farmacéuticos para el tratamiento de la demencia, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, demencia Frontotemporal Tipo Parkinson, Complejo Parkinson demencia de Guam, demencia del VIH, enfermedades con patologías de enredo neurofibrilar asociadas y demencia pugilística.

NUEVOS DERIVADOS DE PIRIMIDINA Y SU USO EN TERAPIA ASÍ COMO EL USO DE DERIVADOS DE PIRIMIDINA EN LA FABRICACIÓN DE UN MEDICAMENTO PARA LA PREVENCIÓN Y/O TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos de formula I, como una base libre a una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de sal del mismo, con formulaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y al uso de dichos compuestos en terapia. La presente invención se relaciona además con un proceso para la preparación de los compuestos de formula I y a nuevos intermediarios usados allí.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La glicógeno sintasa quinasa 3 (GSK3) es una proteína serina/treonina quinasa compuesta de dos isoformas (α y β), que están codificadas por genes distintos pero que son altamente homólogos dentro del dominio catalítico. La GSK3 está altamente expresada en el sistema nervioso central y periférico. La GSK3 fosforila varios sustratos incluyendo tau, β-catenina, glicógeno sintasa, piruvato deshidrogenasa y el factor 2b de iniciación de elongación (eIF2b). La insulina y los factores de crecimiento activan la proteína quinasa B, la cual fosforila la GSK3 en el residuo 9 de serina y la inactiva.

Enfermedad de Alzheimer (AD) demencias, y taupatías

La AD está caracterizada por disminución cognitiva, disfunción colinérgica y muerte neuronal, enredos neurofibrilares y placas seniles que consisten de

depósitos amiloide-β. La secuencia de estos eventos en la AD no es clara, pero se cree que están relacionados. La glicógeno sintasa quinasa 3β (GSK3β) o Tau (τ) que fosforila la quinasa fosforila selectivamente la proteína τ asociada con microtúbulo en neuronas en sitios que están hiperfosforilados en los cerebros AD. La proteina τ hiperfosforilada tiene menor afinidad para los microtúbulos y se acumula como filamentos helicales pareados, que son los componentes principales que constituyen los enredos neutrofibrilares y los hilos del neutrópilo en los cerebros AD. Esto produce la despolimerización de los microtúbulos, lo cual conduce a la muerte de axonas y distrofia neurítica. Los enredos neurofibrilares se encuentran consistentemente en enfermedades tales como AD, esclerosis lateral amiotrófica, parkinsonismo-demencia de Gaum, degeneración corticobasal, demencia pugilística y trauma en la cabeza, síndrome de Down, parkinsonismo postencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, Enfermedad de Niemann-Pick y Enfermedad de Pick. La adición de amiloide-β a cultivos hipocampales primarios produce hiperfosforilación de τ y un estado tipo filamentos helicales pareados mediante la inducción de la actividad de GSK3β, seguida por interrupción del transporte axonal y muerte neuronal (Imahori y Uchida., J. Biochem 121:179-188, 1997). La GSK3β marca preferencialmente los enredos neurofibrilares y ha mostrado ser activa en neuronas pre-enredadas en cerebros AD. Los niveles de proteína GSK3 también son aumentados en 50% en tejido cerebral de pacientes AD. Adicionalmente, la GSK3β fosforila la piruvato deshidrogenasa, una enzima clave en la ruta glicolítica y evita la conversión de piruvato a acetil-Co-A (Hoshi et al, PNAS 93:2719-2723, 1996). La Acetil-Co-A es crítica para la síntesis de acetilcolina, un neurotransmisor con funciones cognitivas. Así, la inhibición de la GSK3β puede tener efectos benéficos en la progression así como los déficits cognitivos asociados con la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades relacionadas anteriormente.

Enfermedades Neurodegenerativas Crónicas y Agudas

Se ha mostrado que la activación de la ruta PI3K /Akt mediada por factor de crecimiento juega un papel clave en la supervivencia neuronal. La activación de esta ruta produce la inhibición de GSK3β. Estudios recientes (Bhat et. al., PNAS 97:11074-11079 (2000)) indican que la actividad de GSK3β está aumentada en modelos celulares y animales de neurodegeneración tales como isquemia cerebral o después de la pérdida del factor de crecimiento. Por ejemplo, la fosforilación del sitio activo estaba aumentada en neuronas vulnerables a apóptosis, un tipo de muerte celular que se pensaba comúnmente que ocurría en enfermedades degenerativas crónicas y agudas tales como enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington y demencia del VIH, ataque isquémico y trauma de cabeza. El litio era neuroprotector en la inhibición de apóptosis en las células y el cerebro a dosis que produjeron la inhibición de GSK3β. Así, los inhibidores de GSK3β podrían ser útiles para atenuar el curso de las enfermedades neurodegenerativas.

Trastornos Bipolares (BD)

Los Trastornos Bipolares están caracterizados por episodios maníacos y episodios depresivos. Se ha usado Litio para tratar el BD basado en sus efectos estabilizadores del humor. La desventaja del litio es la estrecha ventana terapéutica y el peligro de sobredosis que puede conducir a la intoxicación con litio. El descubrimiento reciente que el litio inhibe la GSK3 a concentraciones terapéuticas ha elevado la posibilidad que esta enzima representa un objetivo clave de la acción del litio en el cerebro (Stambolic et al., Curr. Biol. 6:1664-1668, 1996; Klein y Melton; PNAS 93:8455-8459, 1996). Por lo tanto, la inhibición de GSK3β puede ser de relevancia terapéutica en el tratamiento del BD asi como en pacientes AD que tienen trastornos afectivos.

Esquizofrenia

La GSK3 está involucrada en las cascadas de trasducción de señal de múltiples procesos celulares, particularmente durante el desarrollo neural. Kozlovsky et al (Am J Psychiatry 2000 May; 157(5):831-3) encontró que los niveles de GSK3β eran 41% menores en los pacientes esquizofrénicos que en sujetos de comparación. Este estudio indica que la esquizofrenia involucra patología de desarrollo neural y que una regulación de GSK3 anormal podría jugar un papel en la esquizofrenia. Adicionalmente, se han reportado ciertos niveles de β-catenina reducidos en pacientes que sufren de esquizofrenia (Cotter et al., Neuroreport 9:1379-1383 (1998)).

Diabetes

La insulina estimula la síntesis de glicógeno en músculos esqueléticos mediante la desfosforilación y así la activación de la glicógeno sintasa. A condiciones de reposo, la GSK3 fosforila e inactiva la glicógeno sintasa mediante desfosforilación. La GSK3 también está sobre-expresada en múculos de pacientes diabéticos Tipo II (Nikoulina et al., Diabetes 2000 Feb;49(2):263-71). La inhibición de GSK3 aumenta la actividad de la glicógeno sintasa disminuyendo de este modo los niveles de glucosa por su conversión a glicógeno. La inhibición de GSK3 puede por lo tanto, ser de relevancia terapéutica en el tratamiento de diabetes Tipo I y Tipo II y neuropatía diabética.

Pérdida del Cabello

La GSK3 fosforila y degrada la β-catenina. La β-catenina es un efector de la ruta para síntesis de queratonina. Se puede conducir a la estabilización de β-catenina para aumentar el desarrollo del cabello. Ratones que expresan una β-

catenina estabilizada mediante mutación de sitios fosforilados por GSK3 sufren un proceso que se asemeja a la morfogénsesis de cabello nuevo (Gat et al., Cell 1998 Nov 25;95 (5):605- 14)). Los nuevos folículos formaron glándulas sebáceas y papilas dérmicas, normalmente establecidas solamente en la embriogénesis. Así, la inhibición de GSK3 puede ofrecer tratamiento para la calvicie.

Contraceptivos orales

Vijajaraghavan et al. (Biol Reprod 2000 Jun; 62 (6): 1647-54) reportó que la GSK3 es alta en esperma motil versus inmotil. La inmunocitoquímica reveló que la GSK3 está presente en el flagelo y la porción anterior de la cabeza del esperma. Estos datos sugieren que la GSK3 podría ser un elemento clave que subyace la iniciación de motilidad en el epidídimo y la regulación de la función de esperma maduro. Los inhibidores de GSK3 podrían ser útiles como contraceptivos para machos.

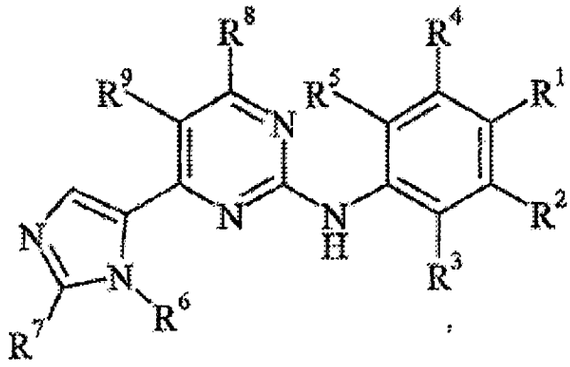
Trastornos relacionados con los huesos

Se ha mostrado que los inhibidores de GSK3 podrían usarse para el tratamiento de trastornos relacionados con los huesos. Esto ha sido discutido en p.e., Tobias et al., *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, Feb 2002, pp 41-56.

REVELACIÓN DE LA INVENCIÓN

El objeto de la presente invención es proveer compuestos que tienen un efecto inhibidor selectivo en GSK3 y que tienen también una buena biodisponibilidad.

La presente invención, por lo tanto, se relaciona con el uso de un compuesto de la formula I:



I

en donde

R^1 se selecciona de hidrógeno, halo, ciano, NO_2, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, alquilo$C_{0-2}C(O)NR^bR^c$, alquilo$C_{1-4}NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^i, $C(O)OR^a$, $CH(OH)R^j$ y $C(O)R^j$;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, NO_2, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-3}, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^i, $C(O)OR^a$ y $C(O)R^j$; o

R^1 y R^2, junto con los átomos a los cuales están unidos se unen para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un N, O o S, en el cual cualquiera de los hidrógenos de los grupos CH_2 dentro dicho anillo heterocíclico puede estar sustituido con oxo, hidroxi o halo y en el cual cualquier átomo de azufre dentro de dicho anillo heterocíclico es opcionalmente oxidado a $-SO_2-$;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3} y OR^a;

R^6 se selecciona de CH_3, alquiloC_6, alqueniloC_6, alquiniloC_6 y haloalquiloC_6; o

R^6 es un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^7 se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-3}, ciano, y haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, ciano y halo;

R^a se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo y haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, halo, ciano, metanosulfonilo-, OR^a o NR^dR^e; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, ciano, di-(alquiloC_{1-4})amino-, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3} u OR^a;

R^d y R^e se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6} y haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a; o

R^d y R^e pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

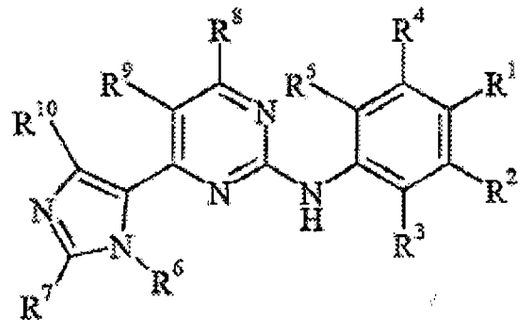
R^h es hidrógeno, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^i se selecciona de alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo y haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, di-(alquiloC_{1-4})amino-, haloalquiloC_{1-3}, alquiloC_{1-3}, heterociclilo u OR^a;

R^j es un anillo arilo o heteroarilo, en donde dicho anillo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3}, OR^a, halo o ciano;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo;
en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la demencia, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal del tipo Parkinson, complejo Parkinson demencia de Guam, demencia del VIH, enfermedades con patologías de enredo neurofibrilar asociado y demencia pugilística.

La presente invención también se relaciona con el uso de un compuesto de la formula **Ia**:



Ia

en donde

R^1 se selecciona de hidrógeno, halo, ciano, NO_2, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^i y $C(O)R^j$;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, NO_2, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^i y $C(O)R^j$;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3} y OR^a;

R^6 se selecciona de CH_3, alquiloC_6, alqueniloC_6, alquiniloC_6, y haloalquiloC_6; o

R^6 es un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^7 se selecciona de alquiloC_{1-3}, ciano, y haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, ciano y halo;

R^{10} es hidrógeno;

R^a se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a o NR^dR^e; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^d y R^e se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a; o

R^d y R^e pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

122

R^h es hidrógeno, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3}

R^i es alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a;

R^j es un anillo arilo o heteroarilo, en donde dicho anillo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3}, OR^a, halo o ciano;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo; en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la demencia, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal Tipo Parkinson, Complejo Parkinson demencia de Guam, Demencia del VIH, enfermedades con patologías de enredo neurofibrilar asociadas y demencia pugilística.

Una realización de la presente invención se relaciona con el uso de un compuesto de acuerdo con la formula **I** o formula **Ia**, en donde

R^1 se selecciona de hidrógeno, ciano, haloalquiloC_{1-3}, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, SO_2R^i y $C(O)R^j$;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, NO_2, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, $C(O)NR^bR^c$, y SO_2R^i;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-3}, y OR^a;

R^6 se selecciona de CH_3, alquiloC_6 y haloalquiloC_6; o

R^6 es un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^7 se selecciona de alquiloC_{1-3}, ciano, y haloalquiloC_{1-3};

R^{10} es hidrógeno;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, ciano y halo;

R^a se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^i es alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a;

R^j es un anillo arilo o heteroarilo, en donde dicho anillo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3}, OR^a, halo o ciano;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

Una realización de la presente invención provee el uso del compuesto de acuerdo con la formula **I** o formula **Ia** en donde R^6 se selecciona de CH_3 y alquiloC_6; o

R^6 es un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}; como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

Otra realización de la presente invención provee el uso del compuesto de formula **I** o formula **Ia**, en donde R^1 se selecciona de hidrógeno, ciano, haloalquiloC_{1-3}, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, SO_2R^i y $C(O)R^j$;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, NO_2, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, $C(O)NR^bR^c$ y SO_2R^i;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-3}, y OR^a;

R^6 se selecciona de CH_3 y alquiloC_6; o

R^6 es un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3};

R^7 se selecciona de alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3};

R^{10} es hidrógeno;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno y halo;

R^a es alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3};

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, dicho alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más OR^a o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar juntos un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo o alquiloC_{1-3};

R^j es alquiloC_{1-3};

R^j es un anillo arilo o heteroarilo, en donde dicho anillo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3}, OR^a, halo o ciano
como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

Ya otra realización adicional de la presente invención provee el uso del compuesto de acuerdo con la formula I, en donde

R^1 se selecciona de hidrógeno, ciano, haloalquiloC_{1-3}, $SO_2NR^bR^c$, alquilo$C_{0-2}C(O)NR^bR^c$, alquilo$C_{1-4}NR^bR^c$, SO_2R^i, $C(O)OR^a$, $CH(OH)R^j$ y $C(O)R^j$;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, NO_2, alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, SO_2R^i, $C(O)NR^bR^c$ y $C(O)OR^a$; o

R^1 y R^2, junto con los átomos a los cuales están unidos se unen para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un N, O o S, en el cual cualquiera de los hidrógenos de los grupos CH_2 dentro de dicho anillo heterocíclico puede estar sustituido con oxo, hidroxi o halo y en el cual cualquier átomo de azufre dentro de dicho anillo heterocíclico es opcionalmente oxidado a $-SO_2-$;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-3}, y OR^a;

R^6 se selecciona de CH_3 y alquiloC_6; o

R^6 es un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N u O, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3};

R^7 se selecciona de alquiloC_{1-3}, ciano, y haloalquiloC_{1-3};

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno y halo;

R^a se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6} y heterociclilo, en donde dicho alquiloC_{1-6}, heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más ciano, OR^a o NR^dR^e; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, ciano, di-(alquilo C_{1-4})amino-, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3} u OR^a;

R^d y R^e se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a; o

R^d y R^e pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R^i se selecciona de alquiloC_{1-6} y heterociclilo, en donde dicho alquiloC_{1-6} o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más di-(alquiloC_{1-4})amino-, heterociclilo u OR^a;

R^j es un anillo arilo o heteroarilo, en donde dicho anillo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3};

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

Una realización adicional de la presente invención se relaciona con el uso de un compuesto de acuerdo con la formula **I**, en donde R^3 y R^5 son hidrógeno.

Ya una realización adicional de la presente invención se relaciona con el uso de un compuesto de acuerdo con la formula **I**, en donde R^8 es hidrógeno y R^9 es hidrógeno o fluoro.

Otra realización de la presente invención se relaciona con el uso de un compuesto de acuerdo con la formula I, en donde R^6 es alquiloC_6. Una realización adicional de la presente invención provee el uso de un compuesto de acuerdo con la formula I, en donde R^6 es tetrahidropirano.

Ya una realización adicional de la presente invención provee el uso de un compuesto de acuerdo con la formula I, en donde R^7 es metilo o trifluorometilo.

Una realización de la presente invención provee el uso de un compuesto de acuerdo con la formula I, en donde R^4 se selecciona de hidrógeno, halo, NO_2, alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, SO_2R^i, $C(O)NR^bR^c$ y $C(O)OR^a$. De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, R^4 es $C(O)NR^bR^c$ y R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquiloC_{1-6}, y dicho alquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a y R^a es alquiloC_{1-3}. De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, R^4 es trifluorometilo. De acuerdo con ya otra realización de la presente invención R^4 es cloro. De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, R^a es trifluorometilo.

Otra realización de la presente invención se relaciona con el uso de un compuesto de acuerdo con la formula I, en donde R^2 es hidrógeno, halo, alquiloC_{1-3} u OR^a. De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, R^2 es cloro.

Ya otra realización de la presente invención provee el uso de un compuesto de acuerdo con la formula I, en donde R^1 se selecciona de hidrógeno, ciano, haloalquiloC_{1-3}, $SO_2NR^bR^c$, alquilo$C_{0-2}C(O)NR^bR^c$, alquilo$C_{1-4}NR^bR^c$, SO_2R^i, $C(O)OR^a$, $CH(OH)R^j$ y $C(O)R^j$. De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, R^1 es alquilo$C_{0-2}C(O)NR^bR^c$ y R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo y

haloalquiloC$_{1-6}$, en donde dicho alquiloC$_{1-6}$, heterociclilo, arilo, heteroarilo o haloalquiloC$_{1-6}$ está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, halo, ciano, metanosulfonilo-, OR^a o NR^{d}R^e; o R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, ciano, di-(alquiloC$_{1-4}$)amino-, alquiloC$_{1-6}$ o haloalquiloC$_{1-3}$, en donde dicho alquiloC$_{1-6}$ o haloalquiloC$_{1-3}$ está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC$_{1-3}$ u OR^a. De acuerdo con una realización adicional de la presente invención R^b y R^c, junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC$_{1-6}$ o haloalquiloC$_{1-3}$, en donde dicho alquiloC$_{1-6}$ o haloalquiloC$_{1-3}$ está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC$_{1-3}$ u OR^a. De acuerdo con aún una realización adicional de la presente invención dicho anillo heterocíclico está sustituido con metilo.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, R^1 es alquiloC$_{1-4}$NR^{b}R^c y R^b y R^c junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico.

De acuerdo con ya otra realización de la presente invención R^1 es SO$_2$R^i y R^i es alquiloC$_{1-6}$, en donde dicho alquiloC$_{1-6}$ está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a. De acuerdo con una realización adicional de la presente invención R^i es metilo. De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, R^1 es SO$_2$NR^{b}R^c y R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC$_{1-6}$, heterociclilo, arilo, heteroarilo y haloalquiloC$_{1-6}$, en donde dicho alquiloC$_{1-6}$, heterociclilo, arilo, heteroarilo o haloalquiloC$_{1-6}$ está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-4}$, halo, ciano, metanosulfonilo-, OR^a o NR^{d}R^e; o R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, ciano, di-(alquiloC$_{1-}$

$_4$)amino-, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3} u OR^a. De acuerdo con además una realización adicional de la presente invención, R^b y R^c, junto con el átomo al cual están unidos forman un anillo heterocíclico, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3}. De acuerdo con una realización adicional de la presente invención dicho anillo heterocíclico está sustituido con un alquiloC_{1-6}. De acuerdo con una realización adicional de la presente invención dicho alquilo C_{1-6} es metilo.

Una realización de la presente invención se relaciona con el uso de un compuesto de acuerdo con la formula **I**, en donde dicho compuesto se selecciona de:

4-(1,2-Dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-amina;
N-(3,5-diclorofenil)-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;
(4-{[4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}fenil)(fenil)metanona;
4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{2-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina;
4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-3-nitrofenil}pirimidin-2-amina;
Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-2-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-amina;
Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-{3-metoxi-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-3-(metilsulfonil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-3-(trifluorometoxi)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-*N*-[4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de [4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)fenil](piridin-2-il)metanona;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 4-(1-Ciclohexil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 4-(1-Ciclohexil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;

clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-[3-(metilsulfonil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidm-2-amina;

Clorhidrato de 3-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)benzonitrilo;

Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]pirimidin-2-amina;

4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}pirimidin-2-amina;

clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina;

clorhidrato de (4-{[4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}fenil)(piridin-2-il)metanona;

Clorhidrato de 4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)benzonitrilo;

clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(piperazin-1-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

N-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-N-[4-(1-morfolin-4-iletil)fenil]pirimidin-2-amina;

N-[4-(1-azetidin-1-iletil)fenil]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-N-[4-(2-morfolin-4-iletil)fenil]pirimidin-2-amina;
N-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
N-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
N-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-N-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]pirimidin-2-amina;
4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-N-[4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;
N-(4-{[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]sulfonil}fenil)-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
N-{4-[(4-isopropilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-*N*-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;
(N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-({4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)bencenosulfonamida;
N-{4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
N,N-dietil-4-({4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)bencenosulfonamida;
N-[4-(azetidin-1-ilsulfonil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
N-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
N-{3-cloro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

N-{3-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

5-fluoro-N-(4-{[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]sulfonil}fenil)-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

5-fluoro-N-{3-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

5-fluoro-N-(4-{[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]sulfonil}fenil)-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida;

N-[4-(azetidin-1-ilsulfonil)fenil]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Metil 3-{[4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}benzoato;

Clorhidrato de 3-[[4-(2,3-dimetilimidazol-4-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il]amino]-N-(3-metoxipropil)benzamida;

Clorhidrato de [4-[[4-(2,3-dimetilimidazol-4-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il]amino]-2-(trifluorometoxi)fenil]-(4-metilpiperazin-1-il)metanona;

clorhidrato de N-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenil]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de N-{4-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)carbonil]fenil}-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-N-[3-metil-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-N-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[3-oxan-4-il-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]-pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-N-{4-[(4-fluoropiperidin-1-il)carbonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Etil 4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)benzoato;

Clorhidrato de N,N-dietil-4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-

imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)benzamida;

Clorhidrato de 4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-(3-metoxipropil)benzamida;

clorhidrato de [4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]aminofenil]-(1,4-oxazepan-4-il)metanona;

Clorhidrato (4-etilpiperazin-1-il)-[4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]aminofenil]-metanona;

Clorhidrato de (2,6-dimetilmorfolin-4-il)-[4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]aminofenil]-metanona;

Clorhidrato de [4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]aminofenil]-(3-fluoropirrolidin-1-il)-metanona;

Clorhidrato de (3,3-difluoropirrolidin-1-il)-[4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]aminofenil]-metanona;

Clorhidrato de 4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-metil-benzamida;

Clorhidrato de 4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-tetrahidropiran-4-il-benzamida;

Clorhidrato de [4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]aminofenil]-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-metanona;

Clorhidrato de N-(2-cianoetil)-4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-metil-benzamida;

Clorhidrato de N-etil-4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-(2-hidroxietil)benzamida;

Clorhidrato de 4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-(2-hidroxieihil)-N-metil-benzamida;

Clorhidrato de 4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-(2-hidroxietil)benzamida;

Clorhidrato de N-(2-dimetilaminoetil)-4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-benzamida;

Clorhidrato de (4-dimetilamino-1-piperidil)-[4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]aminofenil]-metanona;

Clorhidrato de [4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]aminofenil]-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-metanona;

Clorhidrato de 4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-[2-(1-piperidil)etil]benzamida;

Clorhidrato de 4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-(2-morfolinoetil)benzamida;

Clorhidrato de 4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-isopropil-benzamida;

Clorhidrato de N-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etil]-4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-benzamida;

Clorhidrato de [4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]aminofenil]-(4-isopropilpiperazin-1-il)-metanona;

Clorhidrato de [4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2- il]aminofenil]-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-metanona;

Clorhidrato de 4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-tetrahidropiran-3-il-benzamida;

Clorhidrato de 5-fluoro-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

N-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenil]-5-fluoro-4-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

N-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-clorofenil]-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;

N-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-metilfenil]-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;

N-[3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil]-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;

4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoro-N-[4-(metilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;

N-{3-cloro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;

4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoro-N-{3-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}pirimidin-2-amina;

N-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-3 -(trifluorometoxi)fenil]-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilfenil]-4-[3-metil-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]-pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[3-metil-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]-N-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de [4-[5-fluoro-4-[3-metil-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]-pirimidin-2-il]aminofenil]-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona;

Clorhidrato de [4-[5-fluoro-4-[3-tetrahidropiran-4-il-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]-pirimidin-2-il]aminofenil]-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona;

Clorhidrato de 5-fluoro-N-[3-(metilsulfonil)-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-N-[4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 6-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-dihidro-4H-tiocromen-4-ona 1,1-dióxido;

Clorhidrato de 6-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)tiocroman-4-ol 1,1-dióxido;

N-(3-dimetilaminopropil)-3-[[4-(2,3-dimetilimidazol-4-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il]amino]benzamida;

Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-3-[[4-(2,3-dimetilimidazol-4-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il]amino]-N-metil-benzamida;

[3-[[4-(2,3-dimetilimidazol-4-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il]amino]fenil]-[3-(hidroximetil)-1-piperidil]metanona;

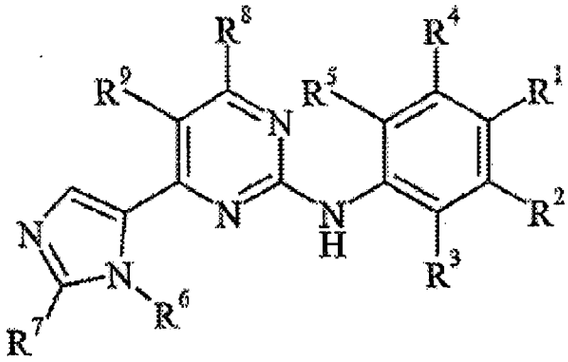
N-{3-cloro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

5-fluoro-N-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
(4-{[4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}fenil)(piridin-2-il)metanol;
5-fluoro-N-[4-(isopropilsulfonil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
N-[4-(etilsulfonil)fenil]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
5-fluoro-N-{4-[(2-metoxietil)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
N-(4-{[2-(dietilamino)etil]sulfonil}fenil)-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
2-{[4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)fenil]sulfonil}etanol;
{5-fluoro-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-3H-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-[4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-amina;
5-{5-fluoro-2-[4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-imidazol-2-carbonitrilo; y
{5-fluoro-4-[2-metil-3-(tetrahidro-piran-4-il)-3H-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-[4-(tetrahidro-piran-2-ilmetanosulfonil)-fenil]-amina

en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la demencia, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal Tipo Parkinson, Complejo Parkinson demencia de Guam, Demencia del VIH, enfermedades con patologías de enredo neurofibrilar asociadas y demencia pugilística.

De acuerdo con una realización de la presente invención, la enfermedad es enfermedad de Alzheimer.

La presente invención también se relaciona con un compuesto de la formula I:



I

en donde

R^1 se selecciona de hidrógeno, ciano, haloalquilC_{1-3}, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, alquilo$C_{0-2}C(O)NR^bR^c$, alquilo$C_{1-4}NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^i, $C(O)OR^a$, $CH(OH)R^j$ y $C(O)R^j$;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, NO_2, alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, $C(O)NR^bR^c$, SO_2R^i y $C(O)OR^a$; o

R^1 y R^2, junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un N, O o S, en el cual cualquiera de los hidrógenos de los grupos CH_2 dentro de dicho anillo heterocíclico puede estar sustituido con oxo, hidroxi o halo y en el cual cualquier átomo de azufre dentro de dicho anillo heterocíclico es opcionalmente oxidado a $-SO_2-$;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y OR^a;

R^6 se selecciona de CH_3 y alquiloC_6; o

R^6 es un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^7 se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-3}, ciano y haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno y halo;

R^a se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo y haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, halo, ciano, metanosulfonilo-, OR^a o NR^dR^e; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, ciano, di-(alquiloC_{1-4})amino-, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3} u OR^a;

R^d y R^e se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6} y haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a; o

R^d y R^e pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

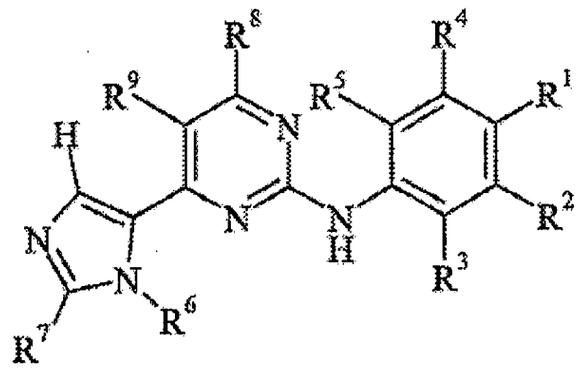
R^h es hidrógeno, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C_{1-3};

R^i se selecciona de alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo y haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, di-(alquiloC_{1-4})amino-, haloalquiloC_{1-3}, alquiloC_{1-3}, heterociclilo u OR^a;

R^j es un anillo arilo o heteroarilo, en donde dicho anillo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3}, OR^a, halo o ciano;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

La presente invención también se relaciona con un compuesto de la formula **Ib**:



Ib

donde

R^1 se selecciona de hidrógeno, ciano, haloalquiloC_{1-3}, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^i y $C(O)R^j$;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, NO_2, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, $C(O)NR^bR^c$, y SO_2R^i;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-3}, y OR^a;

R^6 se selecciona de CH_3 y alquiloC_6; o

R^6 es un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3};

R^7 se selecciona de alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3};

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno y halo;

R^a es alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3};

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquiloC_{1-6}, opcionalmente sustituido con uno o más OR^a; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N u O, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo o alquiloC_{1-3};

R^h es hidrógeno, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^i es alquiloC_{1-3};

R^j es un anillo arilo o heteroarilo;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

Una realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de formula I, en donde

R^1 se selecciona de hidrógeno, ciano, haloalquiloC_{1-3}, $SO_2NR^bR^c$, alquilo$C_{0-2}C(O)NR^bR^c$, alquilo$C_{1-4}NR^bR^c$, SO_2R^i, $C(O)OR^a$, $CH(OH)R^j$ y $C(O)R^j$;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, NO_2, alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, SO_2R^i, $C(O)NR^bR^c$ y $C(O)OR^a$; o

R^1 y R^2, junto con los átomos a los cuales están unidos se unen para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un N, O o S, en el cual cualquiera de los hidrógenos de los grupos CH_2 dentro de dicho anillo heterocíclico puede estar sustituido con oxo, hidroxi o halo y en el cual cualquier átomo de azufre dentro de dicho anillo heterocíclico es opcionalmentre oxidado a $-SO_2-$;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-3}, y OR^a;

R^6 se selecciona de CH_3 y alquiloC_6; o

R^6 es un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N u O, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3};

R^7 se selecciona de alquiloC_{1-3}, ciano, y haloalquiloC_{1-3};

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno y halo;

R^a se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6} y heterociclilo, en donde dicho alquiloC_{1-6}, heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más ciano, OR^a o NR^dR^e; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, ciano, di-(alquiloC_{1-4})amino-, alquiloC_{1-6} o

haloalquiloC$_{1-3}$, en donde dicho alquiloC$_{1-6}$ o haloalquiloC$_{1-3}$ está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC$_{1-3}$ u OR^a;

R^d y R^e se seleccionan independientemente de alquiloC$_{1-6}$; o

R^d y R^e pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R^i se selecciona de alquiloC$_{1-6}$ y heterociclilo, en donde dicho alquiloC$_{1-6}$ o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más di-(alquiloC$_{1-4}$)amino-, heterociclilo u OR^a;

R^j es un anillo arilo o heteroarilo, en donde dicho anillo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC$_{1-3}$;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

Otra realización de la presente invención se relaciona con un compuesto de formula **I**, en donde R^3 y R^5 son hidrógeno.

Ya otra realización de la presente invención provee un compuesto de formula **I**, en donde R^8 es hidrógeno y R^9 es hidrógeno o fluoro.

Una realización adicional de la presente invención provee un compuesto de formula **I**, en donde R^6 es alquiloC$_6$. De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, R^6 es tetrahidropirano.

Ya otra realización de la presente invención provee un compuesto de formula **I**, en donde R^7 es metilo o trifluorometilo.

Una realización de la presente invención provee un compuesto de formula **I**, en donde R^4 se selecciona de hidrógeno, halo, NO_2, alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, SO_2R^i, $C(O)NR^bR^c$ y $C(O)OR^a$. De acuerdo con otra realización de la presente invención, R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a y en donde R^a es alquiloC_{1-3}. De acuerdo con aún otra realización de la presente invención, R^4 es trifluorometilo. De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, R^4 es cloro. De acuerdo con aún una realización adicional de la presente invención, R^a es trifluorometilo.

Una realización de la presente invención provee un compuesto de formula **I**, en donde R^2 es hidrógeno, halo, alquiloC_{1-3} u OR^a. De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, R^2 es cloro.

Aún una realización de la presente invención provee un compuesto de formula **I**, en donde R^1 se selecciona de hidrógeno, ciano, haloalquiloC_{1-3}, $SO_2NR^bR^c$, alquilo$C_{0-2}C(O)NR^bR^c$, alquilo$C_{1-4}NR^bR^c$, SO_2R^i, $C(O)OR^a$, $CH(OH)R^j$ y $C(O)R^j$. De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, R^1 es alquilo$C_{0-2}C(O)NR^bR^c$ y R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo y haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, halo, ciano, metanosulfonilo-, OR^a o NR^dR^e; o R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, ciano, di-(alquiloC_{1-4})amino-, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3}

u OR^a. De acuerdo con aún una realización adicional de la presente invención R^b y R^c, junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3} u OR^a. De acuerdo con otra realización de la presente invención, dicho anillo heterocíclico está sustituido con metilo.

De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, R^1 es alquilo$C_{1-4}NR^bR^c$ y R^b y R^c junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico.

De acuerdo con ya una realización adicional de la presente invención, SO_2R^i y R^i es alquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a. De acuerdo con ya una realización adicional de la presente invención R^i es metilo.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, R^1 es $SO_2NR^bR^c$ y R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo y haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, halo, ciano, metanosulfonilo-, OR^a o NR^dR^e; o R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, ciano, di-(alquiloC_{1-4})amino-, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3} u OR^a. De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, R^b y R^c junto con el átomo al cual están unidos forman un anillo heterocíclico, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-6} o

haloalquiloC_{1-3}. De acuerdo con ya una realización adicional de la presente invención dicho anillo heterocíclico está sustituido con un alquiloC_{1-6}. De acuerdo con ya una realización más adicional de la presente invención, dicho alquiloC_{1-6} es metilo.

Una realización de la presente invención provee un compuesto de formula I seleccionado de:

4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-amina;

N-(3,5-diclorofenil)-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;

(4-{[4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}fenil)(fenil)metanona;

4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{2-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina;

4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-3-nitrofenil}pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-2-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-{3-metoxi-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-N-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-3-(metilsulfonil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-3-(trifluorometoxi)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de [4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)fenil](piridin-2-il)metanona;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 4-(1-ciclohexil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 4-(1-ciclohexil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-[3-(metilsulfonil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 3-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)benzonitrilo;

Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]pirimidin-2-amina;

4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]pirimidin-2-amina;
Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina;
Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}pirimidin-2-amina;
Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina;
Clorhidrato de (4-{[4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}fenil)(piridin-2-il)metanona;
Clorhidrato de 4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)benzonitrilo;
Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(piperazin-1-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina; y
Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-(trifluorornetil)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina.

Una realización de la presente invención se relaciona con los compuestos revelados anteriormente para uso en terapia.

La presente invención también se relaciona con un compuesto seleccionado de:

2-cloro-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidina;
2-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]anilina;
4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-3-nitroanilina;
4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-2-(trifluorometoxi)anilina;
4-[*N*-acetil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)]amino-5-metilisoxazol;
5-acetil-2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol;

(2*E*)-3-dimetilamino-1-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona;
(2*Z*)-3-dimetilamino-2-fluoro-1-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona;
5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
1-(4-cloro-2-metoxibenzoil)-4-metilpiperazina;
1-[4-bromo-2-(metilsulfonil)benzoil]-4-metilpiperazina;
4-(*N*-acetil-*N*-ciclohexil)amino-5-metilisoxazol;
5-acetil-1-ciclohexil-2-metil-1*H*-imidazol;
(2*E*)-3-dimetilamino-1-(1-ciclohexil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)prop-2-en-1-ona;
(2*Z*)-3-dimetilamino-2-fluoro-1-(1-ciclohexil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)prop-2-en-1-ona;
4-(1-ciclohexil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;
5-acetil-2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazol;
(2*E*)-3-dimetilamino-1-[2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona;
(2*Z*)-3-dimetilamino-2-fluoro-1-[2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona;
5-fluoro-4-[2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;
1-(ter-butoxicarbonil)-4-(4-bromo-bencenosulfonil)-piperazina;
5-acetil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-trifluorometil-1*H*-imidazol;
(2*E*)-3-dimetilamino-1-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-trifluorometil-1*H*-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona;
(2*Z*)-3-dimetilamino-2-fluoro-1-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-trifluorometil-1*H*-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona;
5-fluoro-4-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

1-[(4-bromo-2-clorofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina;
(3*R*)-4-[(4-bromofenil)sulfonil]-3-metilmorfolina;
(1S,4S)-2-[(4-bromofenil)sulfonil]-5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano;
4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzoato de metilo;
Ácido 4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzóico;
4-(4-cloro-2-metilbencil)morfolina;
4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)benzoato de litio;
1-(4-bromo-2-metilbenzoil)azetidina;
Ácido 4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzóico;
1-[4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzoil]azetidina;
2,2,2-trifluoro-N-metil-N-(5-metilisoxazol-4-il)acetamida;
1-[1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]etanona;
(2*E*)-3-(dimetilamino)-1-[1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona;
(2*Z*)-3-(dimetilamino)-2-fluoro-1-[1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]prop-5 2-en-1-ona;
5-fluoro-4-[1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
4-[4-bromo-2-(metilsulfonil)bencil]morfolina;
2-[(4-bromofenil)sulfonil]etil metil éter;
2-[(4-bromofenil)sulfonil]etil dietil-amina;
N-(5-metil-isoxazol-4-il)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-formamida;
5-acetil-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-imidazol;
(E)-3-dimetilamino-1-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-3H-imidazol-4-il]-propenona;
(Z)-3-dimetilamino-2-fluoro-1-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-3H-imidazol-4-il]-propenona;
5-fluoro-4-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina; y
5-{5-fluoro-2-[4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-imidazol-2-carbaldehído.

La presente invención también provee el uso de los compuestos revelados anteriormente para la preparación de un compuesto de formula I.

A continuación se listan definiciones de varios términos usados en la descripción y reivindicaciones para describir la presente invención.

En esta descripción, el término "alquilo" incluye cadena lineal y ramificada así como grupos alquilo cíclicos. El término alquiloC_{1-3} que tiene 1 a 3 átomos de carbono y puede ser, pero sin limitarse a, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propil, o ciclopropilo. El término alquiloC_{1-6} que tiene 1 a 6 átomos de carbono y puede ser, pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, *i*-propil, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, *i*-pentilo, *t*-pentilo, *neo*-pentilo, *n*-hexilo, *i*-hexilo o ciclohexilo. El término alquiloC_6 que tiene 6 átomos de carbono y puede ser, pero sin limitarse a, *n*-hexilo, *i*-hexilo o ciclohexilo. El término alquilo$C_{1-4}NR^bR^c$ incluye, pero sin limitarse a, $-CH_2NR^bR^c$, $-CH_2CH_2NR^bR^c$ y $-CH(CH_3)NR^bR^c$. El término alquilo$C_{0-2}C(O)NR^bR^c$ pretende incluir, pero sin limitarse a, $C(O)NR^bR^c$ $-CH_2C(O)NR^bR^c$, $-CH_2CH_2C(O)NR^bR^c$ y $-CH(CH_3)C(O)NR^bR^c$.

El término "alquenilo" se refiere a un grupo alquenilo de cadena recta o ramificada. El término alqueniloC_6 tiene 6 átomos de carbono y un enlace doble, y puede ser, pero sin limitarse a, hexenilo o *i*-hexenilo.

El término "alquinilo" se refiere a un grupo alquinilo de cadena recta o ramificada. El término alquiniloC_6 tiene 6 átomos de carbono y un enlace triple, y puede ser, pero sin limitarse a, hexinilo o *i*-hexinilo.

El término "alcoxiC_{1-3}" incluye cadenas rectas y ramificadas. El término "alcoxiC_{1-3}" tiene 1 a 3 átomos de carbono y puede ser, pero sin limitarse a, metoxi, etoxi, n-propoxi, o i-propoxi.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "haloaquilo" se refiere a un grupo alquilo, definido anteriormente, en el cual uno o más de los sustituyentes hidrógeno han sido reemplazados por sustituyentes halógeno, en el cual el término halógeno se definió anteriormente. Ejemplos incluyen trifluorometilo- y difluorometilo-.

El término "arilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene al menos un anillo aromático insaturado. El "arilo" puede estar fusionado con un anillo cicloalquilo C_{5-7} para formar un sistema de anillo de hidrocarburo bicíclico. Ejemplos y valores adecuados del término "arilo" son, pero sin limitarse a fenilo, naftilo, indanilo o tetralinilo.

Como se usa aquí, "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático que tiene al menos un miembro de anillo de heteroátomo tal como azufre, oxígeno, o nitrógeno. Grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (p.e., que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados). Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen sin limitación, piridilo (p.e., piridinilo), pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo (p.e. furanilo), quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benztiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, fluorenonilo, bencimidazolilo, indolinilo, y similares. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en realizaciones adicionales de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo contiene 3 a aproximadamente 14, 4 a aproximadamente 14, 3 a aproximadamente 7, o 5 a 6 átomos formadores de anillo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo o heteroaromático tiene 1

a aproximadamente 4, 1 a aproximadamente 3, o 1 a 2 heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo o heteroaromático tiene 1 heteroátomo.

El término "anillo heterocíclico" se refiere a un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, o S, dicho anillo puede ser uno monocíclico o bicíclico, que puede estar saturado o parcialmente saturado, y el cual puede contener opcionalmente una función carbonilo y que puede ser, pero sin limitarse a, azetidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 1-metil-1,4-diazepan, tetrahidropiranilo o tiomorfolinilo. En el caso cuando el anillo heterocíclico contiene un heteroátomo seleccionado de S o N, estos átomos pueden estar opcionalmente en una forma oxidada, tal como S, este incluye opcionalmente SO y SO_2.

El término "clorhidrato" incluye sales de monoclorhidrato, diclorhidrato, triclorhidrato y tetraclorhidrato.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada del compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de ácido, por ejemplo un ácido inorgánico u orgánico. Adicionalmente, una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos de la invención es una sal de metal de álcali, una sal de metal alcalino térreo o una sal con una base orgánica que produce un catión fisiológicamente aceptable.

Algunos compuestos de formula **I** pueden tener centros estereogénicos y/o centros isoméricos geométricos (isómeros E y Z), se entenderá que la invención abarca tales isómeros ópticos, diastereisómeros y geométricos.

La presente invención se relaciona con el uso de compuestos de formula **I** como se definieron aquí anteriormente así como a las sales de los mismos. Las sales para uso en las composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, pero otras sales pueden ser útiles en la producción de los compuestos de formula **I**.

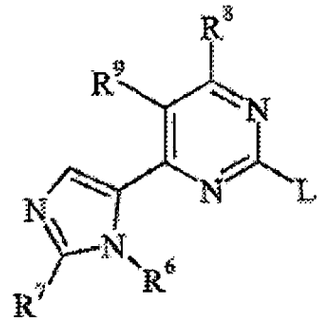
Se entenderá que la presente invención se relaciona con cualquiera y todas las formas tautoméricas de los compuestos de formula **I**.

Un objeto de la invención es proveer compuestos de formula **I** para uso terapéutico, especialmente compuestos que son útiles para la prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con la glicógeno sintasa quinasa-3 (GSK3) en mamíferos, incluyendo al hombre. Particularmente, los compuestos de formula **I** que exhiben una afinidad selectiva por GSK-3.

Métodos de Preparación

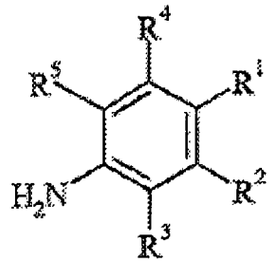
Otro aspecto de la presente invención provee un proceso para preparar un compuesto de formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable *in vivo* del mismo, cuyo proceso (en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 y R^9 son, a menos que se especifique de otra forma, como se definieron en la formula **I**) comprende:

Proceso a) la reacción de una pirimidina de formula **(II)**:



(II)

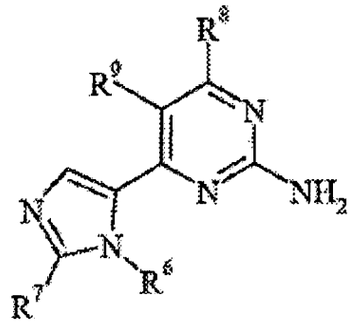
en donde L es un grupo desplazable; con una anilina de formula **(III)**:



(III)

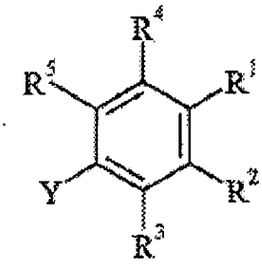
o

Proceso b) la reacción de una pirimidina de formula **(IV)**:



(IV)

con un compuesto de formula **(V)**:



(V)

en donde Y es un grupo desplazable;

y posteriormente, si es necesario:

i) convertir un compuesto de la formula **I** en otro compuesto de la formula **I**;

ii) remover cualquier grupo protector; y

iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable o éster hidrolizable *in vivo*.

L es un grupo desplazable, valores adecuados para L son por ejemplo, un halógeno o grupo sulfoniloxi, por ejemplo un cloro, bromo, metanosulfoniloxi o grupo toluen-4-sulfoniloxi.

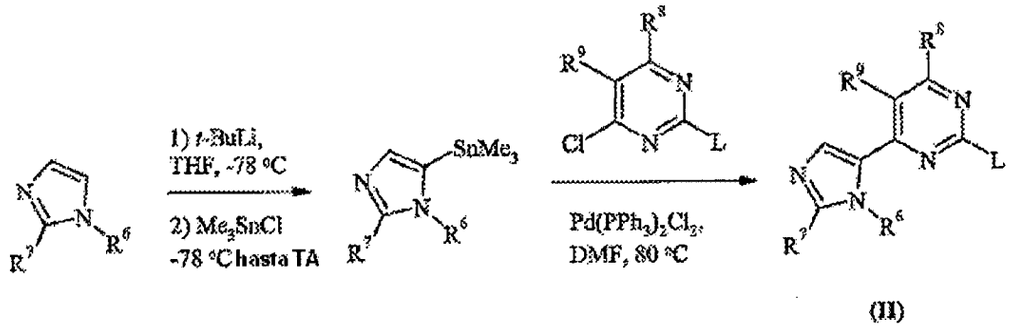
Y es un grupo desplazable, valores adecuados para Y son por ejemplo, un halógeno o grupo sulfoniloxi, por ejemplo un cloro, bromo, yodo o grupo trifluorometanosulfoniloxi. Preferiblemente Y es bromo o yodo.

Las condiciones específicas de reacción para las reacciones anteriores son las siguientes.

Proceso a). Las pirimidinas de formula **(II)** y las anilinas de formula **(III)** pueden reaccionar juntas bajo condiciones estándar de Buchwald-Hartwig (ver por ejemplo *J. Am. Chem. Soc*, **118**, 7215; *J. Am. Chem. Soc*, **119**, 8451; *J. Am. Chem. Soc*, **125**, 6653; *J. Org. Chem.*, **62**, 1568 y 6066) por ejemplo, en la presencia de acetato de paladio, en un solvente adecuado, por ejemplo un

solvente aromático tal como tolueno, benceno o xileno, con una base adecuada, por ejemplo una base inorgánica tal como carbonato de cesio o una base orgánica tal como potasio-t-butóxido, en la presencia de un ligando adecuado tal como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil o 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiso-propil-1,1'-bifenil y a una temperatura en el rango de +25 a +80 °C.

Las pirimidinas de la formula **(II)**, en las cuales R^6 es CH_3 y L es cloro, se puede preparar de acuerdo con el *Esquema I*:

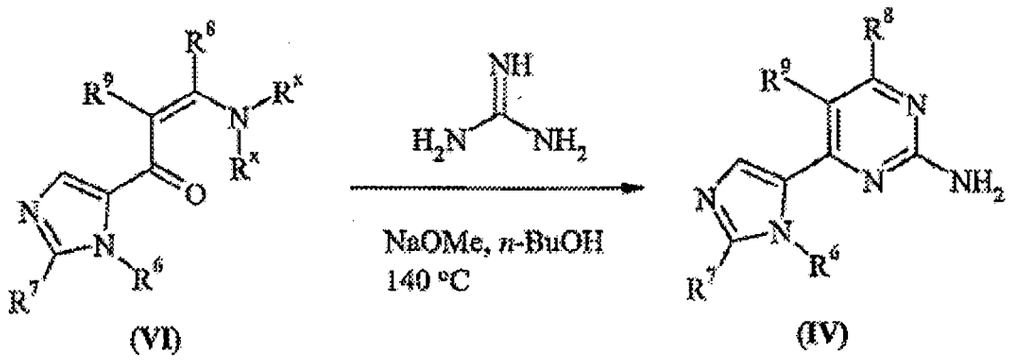


Esquema 1

Las anilinas de formula (**III**) son compuestos disponibles comercialmente, o son conocidos en la literatura, o se preparan mediante procesos estándar conocidos en la técnica.

Proceso b). Los compuestos de formula (**IV**) y las aminas de formula (**V**) pueden reaccionar juntas bajo condiciones de Buchwald descritas en el *Proceso a.*

Una síntesis de pirimidinas de formula (**IV**) se describe en el Esquema 2 (R^x puede ser igual o diferente y es alquiloC_{1-6}): T no debe estar allí.

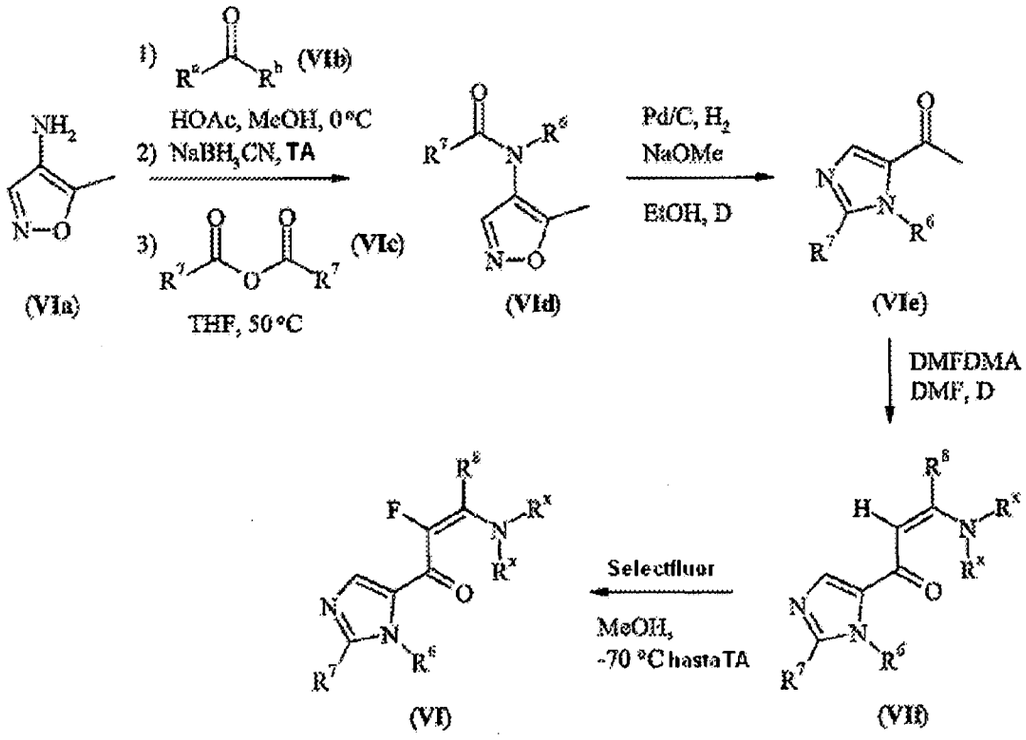


(VI) (IV)

Esquema 2

Los compuestos de formula (**V**) son compuestos disponibles comercialmente, o son conocidos en la literatura, o se preparan mediante procesos estándar conocidos en la técnica.

Los compuestos de formula (**VI**) en los cuales R^6 tiene la estructura general R^a-CH-R^b (en donde R^a y R^b son como se definieron en la formula I y R^x puede ser igual o diferente y es alquiloC_{1-6}) y R^9 es F, se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 3



Esquema 3

Los compuestos de formula (**VIa**), (**VIb**) y (**VIc**) son compuestos disponibles comercialmente, o son conocidos en la literatura, o se preparan mediante procesos conocidos en la técnica.

En un aspecto de la invención, se provee un proceso para preparar un compuesto de formula **I** que es un proceso seleccionado del *Proceso a)* y el *Proceso b)*.

Se apreciará que ciertos de los diferentes sustituyentes de anillo en los compuestos de la presente invención pueden ser introducidos mediante reacciones de sustitución aromática estándar o generados por modificaciones de grupo funcional convencionales ya sea antes o inmediatamente después de los procesos mencionados anteriormente, y como tales, están incluidos en el

aspecto de proceso de la invención. Tales reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, la introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes y oxidación de sustituyentes. Los reactivos y las condiciones de reacción para tales procedimientos son bien conocidos en la técnica química. Ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo usando, por ejemplo, un haluro de acilo y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) bajo condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo usando un haluro de alquilo y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) bajo condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno. Ejemplos particulares de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino mediante por ejemplo, hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o tratamiento con hierro o en la presencia de ácido clorhídrico con calentamiento; la oxidación de alquiltio a alquilsulfinilo o alquilsulfonilo.

También se apreciará que en algunas de las reacciones mencionadas aquí, puede ser necesario/deseable proteger cualquier grupo sensible en los compuestos. Las instancias en donde la protección es necesaria y deseable, y los métodos adecuados para protección son conocidos por los expertos en la técnica. Los grupos protectores adecuados se pueden usar de acuerdo con la práctica estándar (para ilustración ver T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1999). Así, si los reactivos incluyen grupos tales como amino, carboxo o hidroxi, puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas aquí.

Un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanoilo tal como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo un metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o *t*-

butoxicarbonil, un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo benciloxicarbonilo, o un grupo arilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores necesriamente varían con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como grupo alcanoilo o alcoxicarbonilo o un grupo aroilo puede ser removido por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal de álcali, por hidróxido de litio o sodio. Alternativamente, un grupo acilo tal como un grupo *t*-butoxicarbonilo puede ser removido, por ejemplo, mediante el tratamiento con un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxicarbonilo tal como un grupo benciloxicarbonilo puede ser removido, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador, tal como paladio-sobre carbono, o mediante el tratamiento con un ácido de, por ejemplo tris(trifiuoroacetatio) de boro. Un grupo protector alternativo adecuado de un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede ser removido mediante el tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxi es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanoilo tal como acetilo, un grupo arolio, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un alcanoilo o un grupo aroilo puede ser removido, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal de álcali, por ejemplo hidróxido de litio o sodio. Alternativamente, un grupo arilmetilo tal como a un grupo bencilo puede ser removido, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio-sobre-carbón.

Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo un grupo metilo o un etilo que puede ser removido,

por ejemplo, mediante hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo *t*-butilo que puede ser removido, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido trigluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo que puede ser removido, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio-sobre carbón.

Los grupos protectores pueden ser removidos en cualquier etapa conveniente en la síntesis usando técnicas convencionales bien conocidas en la técnica química.

La presente invención también se relaciona con intermediarios para los productos finales de la presente invención. Estos intermediarios son útiles en la preparación de un compuesto de formula I definido anteriormente. Estos intermediarios están representados por, pero no se limitan a, los siguientes

2-cloro-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidina;
2-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]anilina;
4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-3-nitroanilina;
4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-2-(trifluorometoxi)anilina;
4-[*N*-acetil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)]amino-5-metilisoxazol;
5-acetil-2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol;
(2*E*)-3-dimetilamino-1-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona;
(2*Z*)-3-dimetilamino-2-fluoro-1-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona;
5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
1-(4-cloro-2-metoxibenzoil)-4-metilpiperazina;
1-[4-bromo-2-(metilsulfonil)benzoil]-4-metilpiperazina;
4-(*N*-acetil-*N*-ciclohexil)amino-5-metilisoxazol;

5-acetil-1-ciclohexil-2-metil-1*H*-imidazol;
(2*E*)-3-dimetilamino-1-(1-ciclohexil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)prop-2-en-1-ona;
(2*Z*)-3-dimetilamino-2-fluoro-1-(1-ciclohexil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)prop-2-en-1-ona;
4-(1-ciclohexil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;
5-acetil-2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-imidazol;
(2*E*)-3-dimetilamino-1-[2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona;
(2*Z*)-3-dimetilamino-2-fluoro-1-[2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona;
5-fluoro-4-[2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;
1-(ter-butoxicarbonil)-4-(4-bromo-bencenosulfonil)-piperazina;
5-acetil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-trifluorometil-1*H*-imidazol;
(2*E*)-3-dimetilamino-1-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-trifluorometil-1*H*-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona;
(2*Z*)-3-dimetilamino-2-fluoro-1-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-trifluorometil-1*H*-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona;
5-fluoro-4-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
1-[(4-bromo-2-clorofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina;
(3*R*)-4-[(4-bromofenil)sulfonil]-3-metilmorfolina;
(1S,4S)-2-[(4-bromofenil)sulfonil]-5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano;
Metil 4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzoato;
Ácido 4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzóico;
Ácido 4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzóico;
4-(4-cloro-2-metilbencil)morfolina;
4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)benzoato de litio;

1-(4-bromo-2-metilbenzoil)azetidina;
Ácido 4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzóico;
1-[4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzoil]azetidina;
2,2,2-trifluoro-N-metil-N-(5-metilisoxazol-4-il)acetamida;
1-[1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]etanona;
(2E)-3-(dimetilamino)-1-[1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona;
(2Z)-3-(dimetilamino)-2-fluoro-1-[1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona;
5-fluoro-4-[1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
4-[4-bromo-2-(metilsulfonil)bencil]morfolina;
2-[(4-bromofenil)sulfonil]etil metil éter;
2-[(4-bromofenil)sulfonil]etil dietil-amina;
N-(5-metil-isoxazol-4-il)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-formamida;
5-acetil-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-imidazol;
(E)-3-dimetilamino-1-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-3H-imidazol-4-il]-propenona;
(Z)-3-dimetilamino-2-fluoro-1-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-3H-imidazol-4-il]-propenona;
5-fluoro-4-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina; y
5-{5-fluoro-2-[4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-imidazol-2-carbaldehído.

Métodos Generales

Todos los solventes usados eran de grado analítico y los solventes anhidros disponibles comercialmente se usaron rutinariamente para las reacciones. Las reacciones se corrieron típicamente bajo una atmósfera inerte de nitrógeno o argón.

Los espectros de RMN ^{1}H, ^{19}F y ^{13}C se registraron en un Espectrómetro de

RMN Varian Unity+ 400 equipado con una cabeza de sonda BBO de 5mm con gradientes Z, o un espectrómetro de RMN Varian Gemini 300 equipado con una cabeza de sonda BBI de 5mm, o un espectrómetro de RMN Bruker Avance 400 equipado con una cabeza de sonda de fluo inverso dual de 60 µl con gradientes Z, o un espectrómetro de RMN Bruker DPX400 equipado con una cabeza de sonda de 4 núcleos equipada con gradientes Z, o un espectrómetro de RMN Bruker Avance 600 equipado con una cabeza de sonda BBI de 5mm con gradientes Z. A menos que se note específicamente en los ejemplos, los espectros se registraron a 400 MHz para protón, 376 MHz para flúor-19 y 100 MHz para carbono-13. Se usaron las siguientes señales de referencia: la línea media de DMSO-d_6 δ 2.50 (1H), δ 39.51 (13C); la línea media de CD_3OD δ 3.31 (1H) o δ 49.15 (13C); $CDCl_3$ δ 7.26 (1H) y la línea media de $CDCl_3$ δ 77.16 (13C) (a menos que se indique de otra forma).

Los espectros de masa se regristraron en un LCMS Waters que consiste de un Alliance 2795 (LC), Waters PDA 2996 y un espectrómetro de masa cuadripolar ZQ. El espectrómetro de masa estaba equipado con una fuente de ión de electropulverizado (ESI) operada con un modo de ión positivo o negativo. El voltaje capilar fue de 3 kV y el voltaje de cono fue de 30 V. El espectrómetro de masa fue barrido entre m/z 100-700 con un tiempo de barrido de 0.3s. Las separaciones se realizaron en ya sea Waters X-Terra MS C8 (3.5 µm, 50 o 100 mm x 2.1 mm de d.i.) o un ACE 3 AQ (100 mm x 2.1 mm d.i.) obtenido de ScantecLab. Las velocidades de flujo fueron reguladas a 1.0 o 0.3 mL/min, respectivamente. La temperatura de la columna se ajustó a +40 °C. Se aplicó un gradiente lineal usando un sistema de fase móvil neutro o ácido, partiendo en 100% de A (A: NH_4OAc 10 mM:MeCN 95:5, o HCOOH:MeCN 8 mM 95:5) finalizando en 100% de B (MeCN).

Alternativamente, los espectros de masas se registraron en un LCMS Waters que consiste de un Moldulo de Separaciones Alliance 2690, Detector de

Absorbancia Waters 2487 Dual 1 (220 y 254 nm) y un espectrómetro de masa cuadripolar simple Waters ZQ. El espectrómetro de masa estaba equipado con una fuente de ión de electropulverización (ESI) operada en un modo de ión positivo o negativo. El voltaje capilar era de 3 kV y el voltaje de cono era de 30 V. El espectrómetro de masa fue barrido entre m/z 97-800 con un tiempo de barrido de 0.3 o 0.8 s. Las separaciones se realizaron en un Chromolith Performance RP-18e (100 x 4.6 mm). Se aplicó un gradiente lineal partiendo en 95% de A (A: 0.1% de HCOOH (ac.)) finalizando en 100% de B (MeCN) en 5 minutos. Velocidad de flujo: 2.0 mL/min.

Alternativamente, la identificación del compuesto ise realizó en un sistema GC-MS (GC 6890, 5973N MSD) suministrado por Agilent Technologies. La columna usada era una VF-5 MS, DI 0.25 mm x 15m, 0.25 μm (Varian Inc.). Se aplicó un gradiente de temperatura lineal partiendo en 40 °C (espera de 1 min) y finalizando en +300 °C (espera de 1 min), +25 °C/minuto. El espectrómetro de masa estaba equipado con una fuente de ión de ionización (CI) quimia y el gas reactivo era metano. El espectrómetro de masa estaba equipado con una fuente de impacto de electrón (EI) y el voltaje de electrón se ajustó a 70 eV. El espectrómetro de masa barrió entre m/z 50-500 y la velocidad de barrido se ajustó a 3.25 barridos/s.

El calentamiento en microondas se realizó en una cavidad de microondas en modo sencillo que produce irradiación continua a 2450 MHz.

Los análisis de HPLC se realizaron en un sistema Agilent HP1000 que consiste de Desgasificador de Micro Vacío G1379A, Bomba Binaria G1312A, auto-muestreador de placa de pozo G1367A, Compartimento de Columna Fijada con Termostato G1316A y Detector de Arreglo de Diodo G1315B. Columna: X-Terra MS, Waters, 3.0 x 100 mm, 3.5 μm. La temperatura de columna se ajustó a +40 °C y la velocidad de flujo a 1.0 ml/min. El Detector de Arreglo de Diodo

se barrió desde 210-300 nm, ancho de paso y pico se ajustó a 2 nm y 0.05 min, respectivamente. Se aplicó un gradiente lineal, partiendo de 100 % de A (A: 95:5 NH_4OAc 10 mM:MeCN) y finalizando en 100% de B (B: MeCN), en 4 min.

Alternativamente, los análisis de HPLC se realizaron en un Gynkotek P580 HPG que consiste de una bomba de gradiente con un detector Gynkotek UVD 170S UV-vis. Equipado con una columna Chromolith Performance RP (C18, 100 mm x 4.6 mm). La temperatura de columna se ajustó hasta +25 °C. Se aplicó un gradiente lineal usando MeCN/ácido trifluoroacético 0.1 en agua MilliQ, corrida desde 10% hasta 100% de MeCN en 5 minutos. Velocidad de flujo: 3 ml/min.

Un procedimiento de trabajo típico después de una reacción consistió de extracción del producto con un solvente tal como acetato de etilo, lavando con agua, seguida por secado de la fase orgánica sobre $MgSO_4$ o Na_2SO_4, filtración y concentración de la solución *al vacío*.

La cromatografía de capa delgada (TLC) se realizó en placas de TLC Merck (gel de sílice 60 F254) y UV visualizó las manchas. La cromatografía flash se realizó en una Combi Flash® Companion™ usando un columnas flash de fase normal RediSep™ o usando gel de sílice Merck 60 (0.040-0.063 mm). Los solventes típicos usados para la cromatografía flash eran mezclas de cloroformo/metanol, diclorometano/metanol, heptano/acetato de etilo, cloroformo/metanol/amoníaco (ac.) y diclorometano/metanol/NH_3 (ac.). Las columnas de intercambio iónico SCX se realizaron en columnas Isolute®. La cromatografía a través de columnas de intercambio iónico se realizó típicamente en solventes tales como metanol.

La cromatografía preparativa se corrió en una HPLC de autopurificación Waters con un detector de arreglo de diodo. Columna: XTerra MS C8, 19 x 300 mm, 10

μm. Se usaron gradientes estrechos con MeCN/(NH4Oac 0.1M:MeCN 95:5) a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Alternativamente, la purificación se logró en una HPLC semi preparativa Shimadzu LC-8A con un detector Shimadzu SPD-IOA UV-vis. equipada con un a columna Waters Symmetry® (C18, 5 μm, 100 mm x 19 mm). Se usaron gradientes estrechos con MeCN/0.1% de ácido trifluoroacético en MilliQ Water a una velocidad de flujo de 10 ml/min.

La formación de sales de clorhidrato de los productos finales se realizó típicamente en solventes o mezclas de solventes tales como dietil éter, tetrahidrofurano, diclorometano/tolueno, diclorometano/metanol, seguido por adición de cloruro de hidrógeno 1M en dietil éter.

Se ha usado las siguientes abreviaturas:

ac.	acuoso;
$CHCl_3$.	cloroformo;
$CDCl_3$	cloroformo deuterado;
CD_3OH	metanol deuterado;
CH_2Cl_2	diclorometano;
Cs_2CO_3	carbonato de cesio;
DCM	diclorometano;
DIPEA	*N,N*-diisopropiletilamina;
DMF	*N,N*-dimetilformamida;
DMFDMA	dimetilformamida dimetilacetal;
DMSO	sulfóxido de dimetilo;
DMSO-*d6*	solfóxido de dimetilo deuterado;
dppp	1,3-bis(difenilfosfino)propano;
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida;
éter	dietil éter;
EtOAc	acetato de etilo;

EtOH	etanol;
H_2	gas hidrógeno;
HCOOH	ácido acético;
HCl	clorhidrato;
HOAc	ácido acético;
HOBt	1-hidroxibenzotriazol;
$(i\text{-}Pr)_2EtN$	*N*-*N*-diisopropiletilamina;
MeCN	acetonitrilo;
MeI	yoduro de metilo;
CD_3OD	metanol deuterado;
MeOH	metanol;
Me_3SnCl	cloruro de trimetilestaño;
$MgSO_4$	sulfato de magnesio;
$NaBH_3CN$	cianoborohidruro de sodio;
$NaHCO_3$	bicarbonato de sodio;
NaOMe	metóxido de sodio;
Na_2SO_4	sulfato de sodio;
n-BuOH	n-butanol;
NH_3	amoníaco;
NH_4OAc	acetato de amonio;
NH_4OH	hidróxido de amonio;
Pd/C	paladio sobre carbón;
$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio;
$Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$	bis(tri-ter-butilfosfina)paladio;
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibencilidenacetona)dipaladio;
$Pd(OAc)_2$	diacetato de paladio;
t.a. o TA	Temperatura ambiente;
Selectfluor	*N*-fluoro-*N'*-clorometil-trietilendiamina-bis(tetrafluoroborato);
t-BuLi	ter-butilitio;

THF	tetrahidrofurano;
X-Phos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiso-propil-1,1'-bifenilo.

Los materiales de partida usados estaban ya sea disponibles de fuentes comerciales o se prepararon de acuerdo con los procedimientos de la literatura y tenían datos experimentales de acuerdo con los reportados. El siguiente es un ejemplo de un material de partida que se preparó: (4-bromofenil)(piridin-2-il)metanona: Bruce, R..B. et al., *J. Med. Chem.* 1968, 5, 1031-1034.

Los compuestos han sido nombrados ya sea usando el software ACD/Name, versión 8.08, software de Advanced Chemistry Development, Inc. (ACD/Labs), Toronto ON, Canada, www.acdlabs.com, 2004 o usando Openeye lexichem version 1.4 (Copiright© 1997-2006 OpenEye Scientific Software, Santa Fe, New Mexico) para generar la nomenclatura IUPAC.

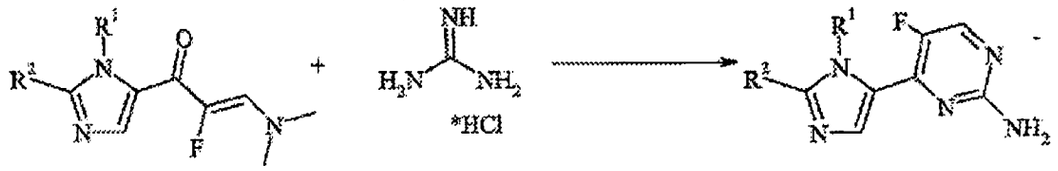
En los siguientes métodos generales métodos A a I, los grupos R^1, R^2, R^3 y R^4 se usan independientemente para indicar la diversidad de sustitución dentro de cada estructura. La identidad de R^1, R^2, R^3 y R^4 será clara para el experto en la técnica con base en los materiales de partida e intermediarios para cada ejemplo específico. Por ejemplo en el Ejemplo 39, que se refiere al Método General E, E1 es 4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina de forma que R^1 es tetrahidropiranilo, R^3 es metilo y R^4 es hidrógeno y E2 es 1-bromo-4-(metilsulfonil)benceno de forma que R^2 es sulfonilmetano *para* al halógeno.

Método General A



Se agregaron (*i*-Pr)$_2$NEt (2.1 equiv.), HOBt (1.05 equiv.), clorhidrato de EDC (1.05 equiv.) y la amina A2 (1.05 equiv.) a una solución agitada del ácido benzóico A1 (1.0 equiv.) en DMF anhidro a t.a. Después de 15 h, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y evaporó *al vacío* para dar el producto crudo, el cual se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

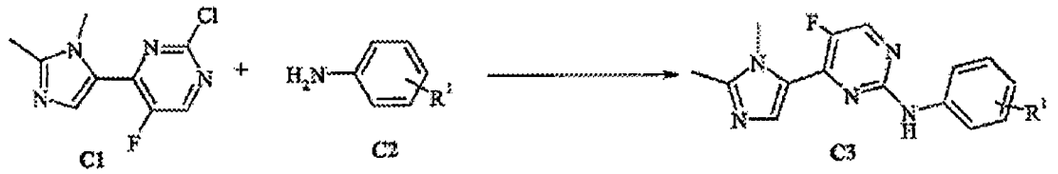
Método General B



B1 B2 B3

Una mezcla de reacción de B1 (1.0 equiv.), clorhidrato de guanidina B2 (4.0 equiv.) y metóxido de sodio (4.0 equiv.) en 1-butanol se calentó en un reacot de micrrondas por 10 minutos a +140 °C bajo atmósfera de argón o nitrógeno. La mezcla fue filtrada y el filtro fue enjuagado con CH_2Cl_2. El solvente fue evaporado *al vacío* y el producto crudo fue purificado usando cromatografía flash de columna.

Método General C

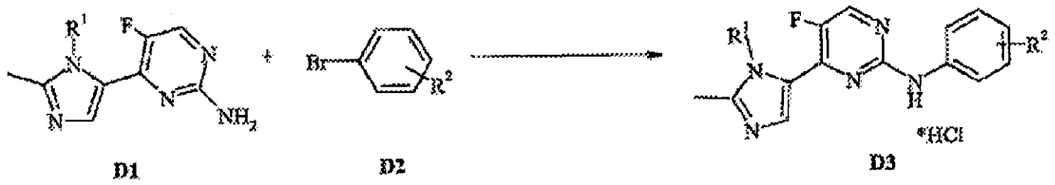


C1 C2 C3

Se mezclaron 2-cloro-4-(,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidina C1 (1.0 equiv.), anilina C2 (1.1 equiv.) y ter-butóxido de sodio (1.4 equiv.) en 1,4-dioxano y la mezcla se lavó con argón por 5 minutos. Se agregaron $Pd(OAc)_2$ (0.05 equiv.) y Pd(*t*-$Bu_3P)_2$ (0.05 equiv.) y la reacción se agitó por 15 h a +110°C. El solvente fue removido *al vacío* y el residuo se dividió entre EtOAc y

agua. Después de extracción, la capa orgánica fue secada ($MgSO_4$), filtrada y evaporada *al vacío* para dar un material crudo que fue purificado mediante HPLC preparativa.

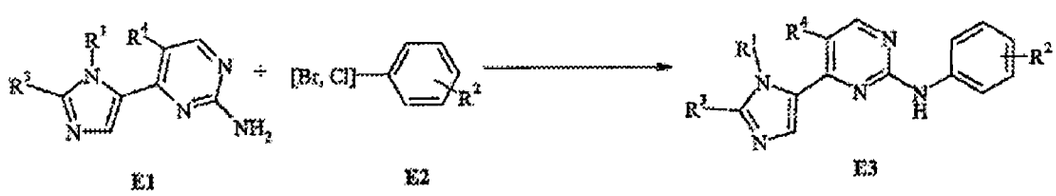
Método General D



D1 D2 D3

D1 (1.0 equiv.), **D2** (0.85-1.24 equiv.) y ter-butóxido de sodio (1.34-1.46 equiv.) se mezclaron en 1,4-dioxano y la mezcla se lavó con argón por 5-10 minutos antes de agregar $Pd(OAc)_2$ (0.04-0.082 equiv.) y $Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$ (0.044-0.06 equiv.). La mezcla se lavó con argón, entonce se calentó en un tubo sellado a +110 - +120 °C hasta que la reacción estaba completa (monitoreada por TLC o LC-MS). Si la reacción no estaba completa después de 24 h, se agregaron más $Pd(OAc)_2$, $Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$ y ter-butóxido de sodio. El solvente fue removido *al vacío* y el residuo se dividió entre CH_2Cl_2 y agua. Después de extracción, la capa orgánica fue secada (Na_2SO_4), filtrada y evaporada. El crudo de la base libre fue purificado usando HPLC preparativa. El MeCN fue evaporado *al vacío* y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lavó con agua a pH 9 (solución de $NaHCO_3$ diluido), se secó (Na_2SO_4), se filtró y evaporó. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y y el aducto de HCl del producto se precipitó de la solución por la adición de HCl 0.1M HCl en éter (1-5 equiv. HCl). El solvente fue evaporado y el residuo se disolvió en agua y se liofilizó.

Método General E



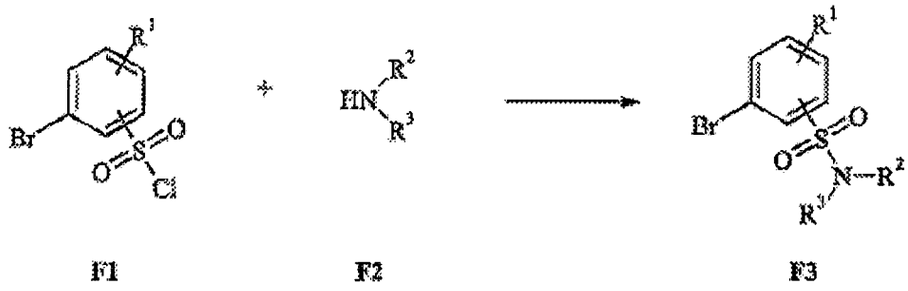
E1 E2 E3

E1 (0.85-1.27 equiv.), **E2** (1.0 equiv.) y Cs_2CO_3 (1.29-2.25 equiv.) se mezclaron en 1,4-dioxano anhidro y la mezcla se lavó con argón por 5-10 minutos antes de agregar $Pd_2(dba)_3$ (0.02-0.08 equiv.) y X-Phos (0.04-0.16 equiv.). La mezcla se lavó con argón, entonces se calentó en un tubo sellado a +90-+100 °C hasta que la reacción estaba completa.

El trabajo y la purificación se realizó de acuerdo con el procedimiento A, B o C de la siguiente manera. *Procedimiento A)* El solvente fue removido *al vacío* y el residuo fue recuperado en CH_2Cl_2 y se lavó con $NaHCO_3$ (ac.) doluido o agua. La capa orgánica fue secada (Na_2SO_4), se filtró y evaporó. El crudo del producto base fue purificado usando HPLC preparativa. *Procedimiento B)* La mezcla de reacción se diluyó con H_2O o una mezcla de $H_2O/CHCl_3$, el producto se extrajo con $CHCl_3$, la fases orgánica combinada fue, si se requería, secada ($Na2SO_4$), filtrada, concentrada y purified usando cromatografía flash de columna. *Procedimiento C)* La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2, se filtró y evaporó. El residuo fue recuperado en CH_2Cl_2 y la fase orgánica se lavó con H_2O. El agua residual fue removida de la fase orgánica ya sea por tratamiento con Na_2SO_4 o adición de EtOH absoluto antes de la evaporación. El crudo del producto base fue purificado usando HPLC preparativa.

Alternativamente, el ejemplo general anterio se siguió pero con una ligera modificación con el fin de agregar reactivos. Por ejemplo, el Cs_2CO_3 puede ser agregado junto con **E1** y **E2** antes del primer lavado con argón.

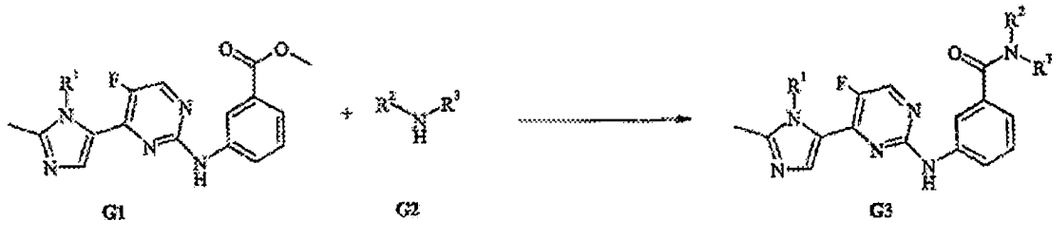
Método General F



F1 F2 F3

Se disolvió **F1** (1 equiv) en CH_2Cl_2 (2 mL) y se agregó **F2** (1.0-1.1 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 horas, después de lo cual se lavó con $NaHCO_3$ saturado (2 mL). La fase orgánica fue secada (Na2SO4), filtrada y concentrada para dar **F3**.

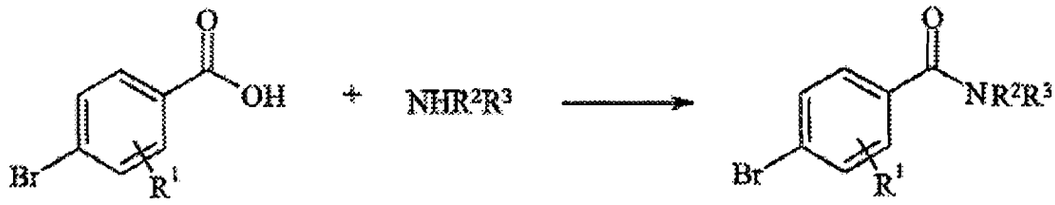
Método General G



G1 G2 G3

Se mezcló **G1** (1.0 equiv.) y **G2** (6.0 equiv.) en tolueno (1 - 4 mL) en un vial de pared gruesa de volumen de ~10 mL y se estableció una atmósfera inerte (Ar o N_2). El vial sellado fue enfriado en un baño de aceite (ta..) o en un baño de hielo seco/etanol (-70 °C) y $Al(CH_3)_3$, se agregó (2M en tolueno) (10 equiv.) mediante una jeringa. La mezcla de reacción fue calentada en un baño de aceite a +90-100 °C por 1-4 h, enfriada hasta t.a.; y se agregó por gotas en $NaHCO_3$ (ac) sat., enfriado con hielo bajo agitación vigorosa. El producto se extrajo con CH_2Cl_2 y la capa orgánica fue secada, ya sea por tratamiento con Na_2SO_4 o adición de EtOH absoluto anter de evaporación. La base cruda del producto fue purificada usando cromatografía flash de columna o HPLC preparativa.

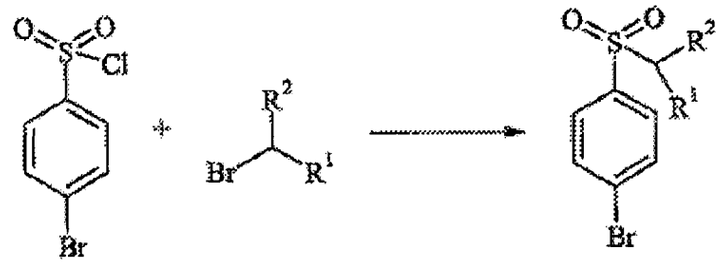
Método General H



H1 **H2** **H3**

Se agregó cloruro de tionilo (5 mL) a **H1** (1.0 equiv.). Después de la adición de 2 gotas de DMF anhidro, la mezcla de reacción se sometió a reflujo por 15-30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. El solvente fue evaporado *al vacío* y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (hasta que se obtuvo una solución clara). Se agregó **H2** (1.0 equiv.) por gotas seguido por adición de trietilamina (1.0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a t.a., por 15-30 minutos antes de diluir con CH_2Cl_2, se lavó con $NaHCO_3$ (ac.) saturado, se secó (Na_2SO_4) y filtró. El solvente fue evaporado al vacío y el producto crudo fue purificado usando cromatografía flash de columna.

Método General I



I1 **I2** **I3**

Las sulfonas del tipo **I3** se prepararon siguiendo un procedimiento modificado de Richard W. Brown (*J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4974-4976). Se agitaron cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (**I1**, 1 equiv.), Na_2SO_3 (1 equiv.) y $NaHCO_3$ (3 equiv.) en agua (0.2M) a +90 °C por 1 hora. Entonces se agregó **I2** (1-3 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a +50-100 °C hasta que la formación de la sulfona **I3** estaba completa, de acuerdo con el análisis de GC-MS. Se agregó

agua a la mezcla de reacción y se extrajo con DCM. Después de la extracción, la capa orgánica fue secada ($MgSO_4$), se filtró y evaporó *al vacío* para dar un material crudo que fue purificado mediante cromatografía flash.

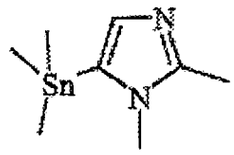
EJEMPLOS

A continuación sigue un número de ejemplos no limitantes de los compuestos de la invención.

Ejemplo 1

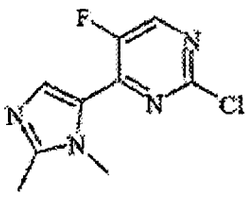
4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-amina

Ejemplo 1(a) 1,2-dimetil-5-(trimetilestanil)-1N-imidazol



Se diluyó 1,2-dimetilimidazol (0.960 g, 10.0 mmol) en THF seco (50 mL) bajo una atmósfera de argón y la solución fue enfriada hasta -78 °C. Se adicionó ter-butilitio (1.7M en pentano, 6.47 mL, 11.0 mmol) por gotas durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó por 1 h a -78 ° y luego se trató con una solución de cloruro de trimetilestaño (2.2 g, 11.0 mmol) en THF anhidro (10 mL). La mezcla se agitó por 60 h desde -78 °C hasta t.a.. El solvente fue entonces evaporado *al vacío* para dar el compuesto del título (1.29 g, 50%). El producto crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ ppm 6.87 (s, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 0.45-0.18 (m, 9 H);
MS (CI) m/z 261 (^{120}Sn) (M+1).

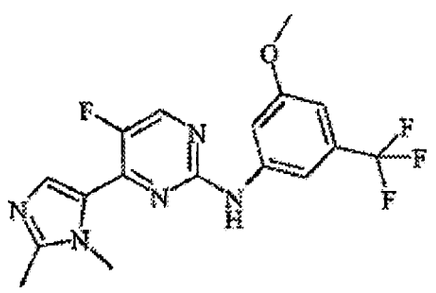
Ejemplo 1 (b) *2-cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidina*



1,2-dimetil-5-(trimetilestanil)-1*H*-imidazol (0.950 g, 3.68 mmol, obtenido del Ejemplo 1(a)) y 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (0.601 g, 3.60 mmol) se diluyeron en DMF anhidro (20 mL) y la solución fue desgasificada con argón. Se agregó $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.126 g, 0.17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a a +80 °C por 15 h. La mezcla de reacción fue enfriada hasta t.a. y concentrada bajo presión reducida. Se agregó fluoruro de potasio saturado (ac., 50 mL) y la mezcla se agitó por 30 minutos antes de la extracción con EtOAc. La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$), filtrada y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 7:3) para dar el compuesto del título (0.41 g, 50%).

RMN 1H ($CDCl_3$, 600 MHz) δ ppm 8.40 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 227 (M+1).

Ejemplo 1 (c) *4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoro-N-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-amina*



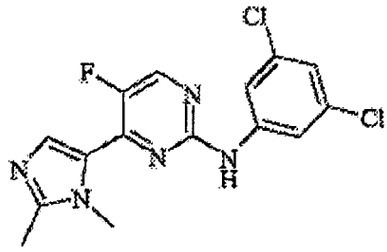
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general C usando 2-cloro-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidina (50 mg, 0.221 mmol,

obtenida del Ejemplo 1(b)) y 3-metoxi-5-(trifluorometil)anilina (46 mg, 0.243 mmol) para dar el compuesto del título (21 mg, 25%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm 8.39-8.18 (m, 1 H), 7.75 (d, J=4.3 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 4.00-3.89 (m, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H);
^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -63.16 (s, 3 F), -144.69 (t, 1 F); MS (ESI) m/z 382 (M+1).

Ejemplo 2

***N*-(3,5-diclorofenil)-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina**

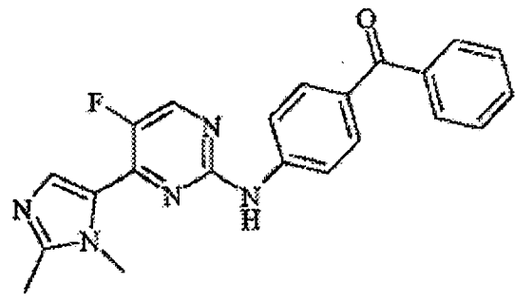


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general C usando 2-cloro-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidina (obtenida del Ejemplo 1(b)) (50 mg, 0.221 mmol) y 3,5-dicloroanilina (39 mg, 0.243 mmol) para dar el compuesto del título (15 mg, 19%).

RMN 1H (DMSO-d_6) δ ppm 10.12 (s, 1 H), 8.74 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 7.79 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.72-7.55 (m, 1 H), 7.16 (t, J=I.8 Hz, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 352 (M+1).

Ejemplo 3

(4-{[4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}fenil)(fenil)metanona



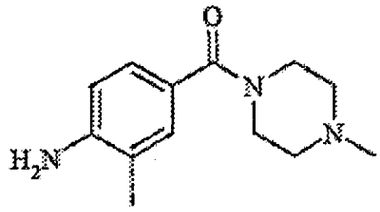
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general C usando 2-cloro-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidina (obtenida del Ejemplo 1(b)) (80 mg, 0.354 mmol) y (4-aminofenil)(fenil)metanona (84 mg, 0.424 mmol), $Pd(OAc)_2$ (4.7 mg, 0.021 mmol) y $Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$ (10.7 mg, 0.021 mmol) para dar el compuesto del título (56 mg, 41%).

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ ppm 8.32 (s, 1 H), 8.00-7.63 (m, 7 H), 7.60-7.33 (m, 4 H), 3.96 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 388 (M+1).

Ejemplo 4

4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{2-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina

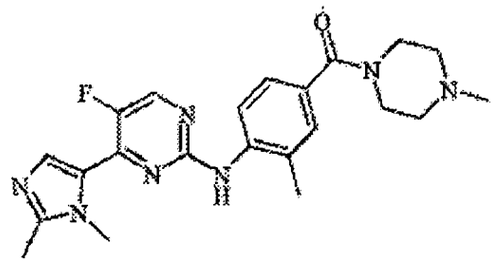
Ejemplo 4(a) 2-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]anilina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general A usando *N*-metilpiperazina (0.44 mL, 4.0 mmol) y ácido 4-amino-3-metilbenzóico (0.692 g, 3.8 mmol) para dar el compuesto del título (0.421 g, 47%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm 7.30 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.18-7.10 (m, 1 H), 4.50-3.80 (br s, 4 H), 3.91 (s, 3 H), 3.20-2.50 (br s, 4 H), 2.77 (m, 7 H).

Ejemplo 4(b) 4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoro-N-{2-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina



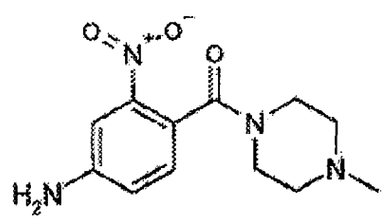
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general C usando 2-cloro-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidina (obtenida del Ejemplo 1(b)) (50 mg, 0.221 mmol) y 2-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]anilina (57 mg, 0.243 mmol) para dar el compuesto del título (15 mg, 16%).

RMN ^{1}H (CD_3OD) δ ppm 8.31 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 7.70 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.29 (dd, J=8.2, 1.9 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.79-3.42 (m, 4 H), 2.63-2.47 (m, 4 H), 2.45 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H); ^{19}F NMR (CD_3OD) δ ppm - 151.35 (s, 1 F); MS (ESI) m/z 424 (M+1).

Ejemplo 5

4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-3-nitrofenil}pirimidin-2-amina

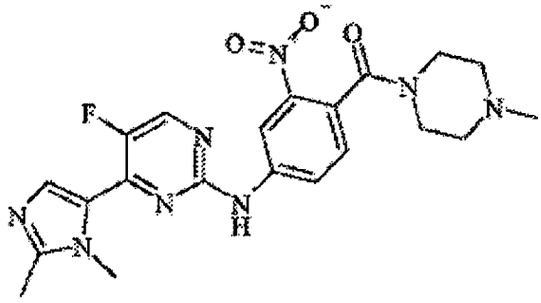
Ejemplo 5 (a) 4-[(4-Metilpiperazin-1-il)carbonil]-3-nitroanilina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general A usando *N*-metilpiperazina (0.44 mL, 4.0 mmol) y ácido 4-amino-2-nitrobenzóico (0.692 g, 3.8 mmol) para dar el compuesto del título (0.531 g, 53%).

RMN ^{1}H (CD_3OD) δ ppm 7.39 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.13 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 6.91 (dd, J=8.1, 2.3 Hz, 1 H), 4.16 (s, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 3.41 (s, 2 H), 2.69 (s, 2 H), 2.59-2.48 (m, 2 H), 2.47-2.36 (m, 3 H).

Ejemplo 5(b) 4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoro-N-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-3-nitrofenil}pirimidin-2-amina



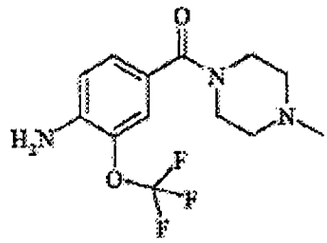
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general C usando 2-cloro-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidina (obtenida del Ejemplo 1(b)) (50 mg, 0.221 mmol) y 4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-3-nitroanilina (64 mg, 0.243 mmol, obtenida del Ejemplo 5(a)) para dar el compuesto del título (21 mg, 21%).

RMN ^{1}H (CD_3OD) δ ppm 8.80 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.45 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 7.97 (dd, J=8.3, 2.1 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 4.06 (s, 3 H)5 3.83 (s, 2 H), 3.43-3.36 (m, 2 H), 2.61 (t, J=5.2 Hz, 2 H), 2.55-2.48 (s, 3 H), 2.48-2.41 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H); RMN ^{19}F (CD_3OD) δ ppm -147.52 (s, 1 F); MS (ESI) m/z 455 (M+1).

Ejemplo 6

Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-iinidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-2-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-amina

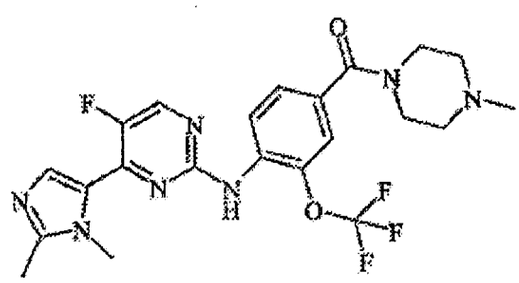
Ejemplo 6(a) *4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-2-(trifluorometoxi)anilina*



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general A usando *N*-metilpiperazina (0.44 mL, 4.0 mmol) y ácido 4-amino-3-(trifluorometioxi)benzóico (0.840 g, 3.8 mmol) para dar el compuesto del título (0.663 g, 57%).

RMN ^{1}H (CD_3OD) δ ppm 7.33 (s, 1 H), 7.25 (dd, J=8.2, 1.9 Hz, 1 H), 6.83 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 4.21 (s, 2 H)3 3.96 (s, 4 H), 3.16-2.33 (m, 7 H).

Ejemplo 6(b) *Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoro-N-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-2-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-amina*



La base del compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general C, usando 2-cloro-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidina (obtenida del Ejemplo 1(b)) (50 mg, 0.221 mmol) y 4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-2-(trifluorometoxi)anilina (73 mg, 0.243 mmol, obtenida del Ejemplo 6(a)). La sal

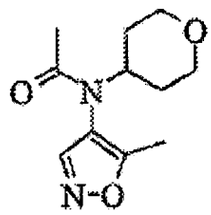
de clorhidrato se obtuvo disolviendo la base del producto en THF anhidro (5 mL) y se agregó una solución de HCl 1M en éter (1 mL). El solvente fue evaporado al vacío 5 y el residuo fue secado para dar el compuesto del título (21 mg, 19%).

RMN ^{1}H (CD_3OD) δ ppm 8.62 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.57 (br s, 2 H), 4.39 (s, 2 H), 4.09 (s, 3 H), 3.57 (s, 4 H), 3.24 (s, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 2.76 (s, 3 H); RMN ^{19}F (CD_3OD) δ ppm -59.79 (s, 3 F), -147.62 (s, 1 F); MS (ESI) m/z 494 (M+1).

Ejemplo 7

Clorhidrato de 5-Fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina

Ejemplo 7(a) *4-[N-acetil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)]amino-5-metilisoxazol*

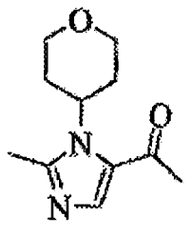


Se disolvieron 5-metil-4-amino-isoxazol (Reiter, L.A., *J. Og. Chem.* **1987**, 52, 2714-2726) (0.68 g, 5.1 mmol) y ácido acético (0.61 g, 10.2 mmol) en MeOH (20 mL). Se agregó tetrahidro-2*H*-piran-4-ona (0.76 g, 7.6 mmol) y la mezcla fue enfriada hasta 0 - (-5) °C y se agitó por 1 h. Se adicionó cianoborohidruro de sodio (0.32 g, 5.1 mmol) a la mezcla de reacción a -5 °C, causando exotérmica débil y evolución de gas. El baño de enfriamiento fue removido y la mezcla se agitó a t.a. por 1 h, seguida por la adición de una segunda porción de cianoborohidruro de sodio (0.1 g, 1.6 mmol). Después de agitación por 2 h a t.a., la mezcla fue filtrada y el filtrado fue concentrado *al vacío*. El residuo se

disolvió en tolueno y se re-concentró. El residuo se disolvió en THF (10 mL) y se agregó anhídrico acético (1.56 g, 15.3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a t.a., luego por 1 h a +50 °C. Los volátiles fueron removidos *al vacío* y el residuo se disolvió en tolueno y se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título (1.36 g, 78%) como un sólido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) ppm δ 8.04 (s, 1 H), 4.86-4.73 (m, 1 H), 4.00-3.89 (m, 2 H), 3.52-3.42 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 1.81 (s, 3 H), 1.70-1.57 (m, 2 H), 1.49-1.23 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 225 (M+1).

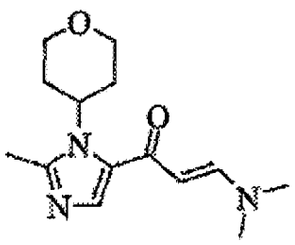
Ejemplo 7(b) *5-acetil-2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol*



Se agregó bicarbonato de sodio (0.8 g, 9.52 mmol) a una solución agitada de 4-[*N*-acetil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)]amino-5-metilisoxazol (4.8 g, 21.4 mmol, obtenido del Ejemplo 7(a)) en EtOH (30 ml), y la mezcla fue hidrogenada sobre Pd/C (10%, pasta húmeda, 0.10 g) a 3 bar (3 x 10^5 Pa). La mezcla de reacción se agitó a +50 °C por 3 h. Se agregó una cantidad adicional de Pd/C (10%, pasta húmeda, 0.15 g) y la mezcla continuó agitándose a +50 °C por 3 h. Se agregó metóxido de sodio (1.70 g, 31.46 mmol) y la mezcla resultante se calentó hasta reflujo por 30 h. Se agregó cloruro de amonio para extinguir la reacción. La mezcla fue filtrada a través de tierra de diatomácea y el filtrado fue evaporado *al vacío*. El residuo se diluyó con bicarbonato de sodio saturado (ac.) y se extrajo con EtOAc, entonces con $CHCl_3$. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4) y concentradas al vacío. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash (EtOAc) para dar el compuesto del título (3.7 g, 83%) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.70 (s, 1 H), 5.40-5.30 (m, 1 H), 4.13-4.01 (m, 2 H), 3.57-3.44 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.43-2.30 (m, 2 H), 1.80-1.72 (m, 2 H).

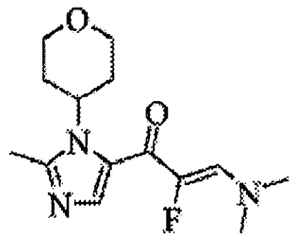
Ejemplo 7(c) (2E)-3-dimetilamino-1-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona



Se disolvió 5-acetil-2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1H-imidazol (3.7 g, 17.79 mmol, obtenido en 7(b)) en DMFDMA/DMF (1:1, 100 mL) y la mezcla se agitó bajo reflujo durante la noche. Después de enfriamieno hasta t.a. la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2. La fase orgánica fue secada (Na_2SO_4), filtrada y concentrada *al vacío*. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2/MeOH 15:1) para dar el compuesto del título (3.85 g, 82%) como un aceite que se cristalizó en el refrigerador.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7.65 (d, J= 12.6 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 5.55-5.42 (m, 2 H), 4.08 (dd, J= 11 Hz, 4.4 Hz, 2 H), 3.52 (t, J= 11 Hz, 2 H), 2.99 (br s, 6 H), 2.56 (s, 3 H), 2.45-2.32 (m, 2 H), 1.80-1.72 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 264 (M+1).

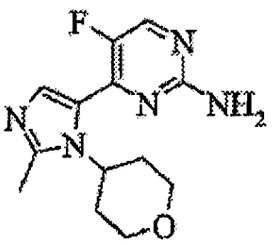
Ejemplo 7(d) (2Z)-3-dimetilamino-2-fluoro-1-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona



Se agregó Selectfluor (7.75 g, 21.87 mmol) en porciones a una solución agitada de (2*E*)-3-dimetilamino-1-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona (3.85 g, 14.58 mmol, obtenida del Ejemplo 7(c)) en MeOH (100 mL) a t.a. Después de agitación a t.a. por 3 h la mezcla de reacción fue enfriada en hielo/acetona y se filtró. El filtrado fue evaporado bajo presión reducida y el residuo fue recuperado en CH_2Cl_2. Este se lavó con amoníaco ac., salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró *al vacío*. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2/MeOH 15:1). La reacción no corrió hasta terminación, y la reacción se repitió de nuevo con Selectfluor (1.5 equiv.) seguido por el mismo procedimiento de trabajo. El compuesto del título (1.47 g, 36%) se obtubo como un aceite amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.34 (s, 1 H), 6.84 (d, J= 27.9 Hz, 1 H), 5.00-4.88 (m, 1 H), 4.04 (dd, J= 11.2 Hz, 4.2 Hz, 2 H), 3.46 (t, J= 11 Hz, 2 H), 3.08 (s, 6 H), 2.53 (s, 3 H), 2.42-2.28 (m, 2 H), 1.84-1.75 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 282 (M^++1).

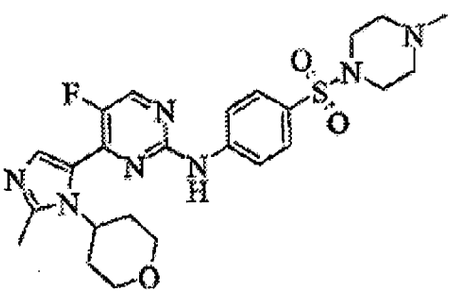
Ejemplo 7(e) *5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina*



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general B con la excepción que se usó carbonato de guanidina. Usando (2*Z*)-3-dimetilamino-2-fluoro-1-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]prop-2-en-ona (1.47 g, 5.22 mmol, obtenida del Ejemplo 7(d)) y carbonato de guanidina (2.35 g, 13.06 mmol) se obtuvo el compuesto del título (1.21 g, 84%) como un sólido después de purificación mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2/MeOH 20:1).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.17 (d, J= 3.3 Hz, 1 H), 7.59 (d, J= 3.9 Hz, 1 H), 5.27-5.13 (m, 1 H), 4.93 (br s, 2 H), 4.13 (dd, J= 11.5 Hz, 4.3 Hz, 2 H), 3.48 (t, J= 11 Hz, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 2.58-2.40 (m, 2 H), 1.95-1.84 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 278 (M+1).

Ejemplo 7(f) Clorhidrato de 5-fluoro-N-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina

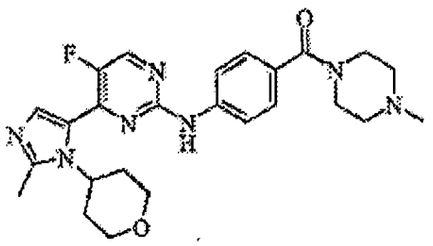


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D, con la excepción que la base del producto fue purificada mediante cromatografía flash ($CHCl_3$/MeOH/NH_3 ac. 200:10:1) antes de purificación mediante HPLC preparativa. Usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (0.075 g, 0.27 mmol, obtenida del Ejemplo 7(e)), 1-(4-bromo-bencenosulfonil)-4-metilpiperazina (descrita en WO 2003004472) (0.108 g, 0.338 mmol), ter-butóxido de sodio (0.036 g, 0.38 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.012 g, 0.054 mmol) y Pd(*t*-$Bu_3P)_2$ (0.14 g, 0.027 mmol), se obtuvo el compuesto del título (0.018 g, 11%) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.64 (br s, 1 H), 10.43 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.96 (d, J= 8.4 Hz, 2 H), 7.70 (d, J= 8.4 Hz, 2 H), 5.03-4.93 (m, 1 H), 3.90-3.70 (m, 4 H), 3.36-3.15 (m, 4 H), 2.81 (s, 3 H), 2.74 (s, 3 H), 2.25-2.15 (m, 2 H), 2.00-1.92 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 516 (M+1).

Ejemplo 8

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina



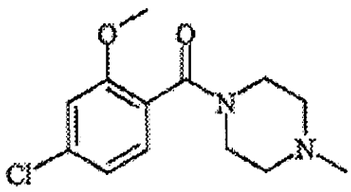
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D, con la excepción que la base del producto fue purificada mediante cromatografía flash ($CHCl_3$/MeOH/NH_3 ac. 200:10:1) antes de la purificación mediante HPLC preparativa. Usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 7(e)) (0.075 g, 0.27 mmol), 1-(4-bromobenzoil)-4-metilpiperazina (0.115 g, 0.405 mmol), ter-butóxido de sodio (0.036 g, 0.38 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.012 g, 0.054 mmol) y $Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$ (0.14 g, 0.027 mmol), se obtuvo la basa del compuesto del título (0.023 g, 18%). El clorhidrato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 11.02 (br s, 1 H), 10.14 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.72 (d, J= 8.1 Hz, 2 H), 7.41 (d, J= 8.1 Hz, 2 H), 5.03-4.93 (m, 1 H), 4.25-4.05 (m, 4 H), 3.45-3.35 (m, 4 H), 3.23-3.00 (m, 4 H), 2.83 (s, 3 H), 2.78 (s, 3 H), 2.20-2.10 (m, 2 H), 1.98-1.90 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 480 (M+1).

Ejemplo 9

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-{3-metoxi-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina

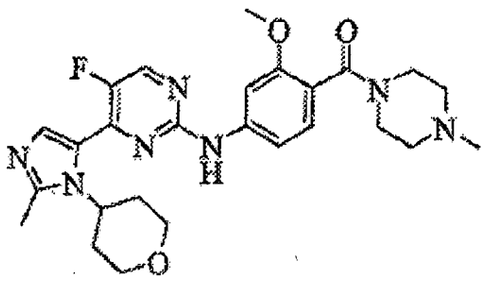
Ejemplo 9(a) 1-(4-cloro-2-metoxibenzoil)-4-metilpiperazina



Se agregó cloruro de tionilo (5 mL) a ácido 4-cloro-2-metoxibenzóico (0.501 g, 2.68 mmol). Después de la adición de 1 gota de DMF anhidro, la mezcla de reacción se sometió a reflujo por 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. El solvente fue evaporado *al vacío* y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (hasta que se obtuvo una solución clara). Se agregó *N*-metilpiperazina (0.31 mL, 2.81 mmol)) por gotas seguida por la adición de trietilamina (0.39 mL, 2.81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. por 15 minutos antes de diluirla con CH_2Cl_2, se lavó con $NaHCO_3$ (ac.) saturado, agua, se secó (Na_2SO_4), filtró y concentró *al vacío* para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo. El material aislado se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

RMN 1H (DMSO-d_6) δ ppm 7.18 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.05 (dd, J=8.0, 1.8 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.67-3.51 (m, 2 H), 3.14-3.04 (m, 2 H), 2.38-2.27 (m, 2 0 H), 2.27-2.19 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H).

Ejemplo 9(b) Clorhidrato de 5-fluoro-N-{3-metoxi-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-4-[2- metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina



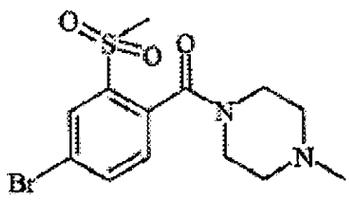
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E, con la excepción que la base del producto fue purificada mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 ac. 200:10:1). Usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 7(e)) (0.075 g, 0.27 mmol), 1-(4-cloro-2-metoxibenzoil)-4-metilpiperazina (0.065 g, 0.24 mmol, obtenida de Ejemplo 9(a)), Cs_2CO_3 (176 mg, 0.54 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (12 mg, 0.013 mmol) y X-Phos (13 mg, 0.027 mmol), se obtuvo la base del compuesto del título (105 mg, 67%) como un sólido blanco. El clorhidrato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6 300 MHz) δ 11.45 (br s, 1 H), 10.08 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 5 H), 7.43 (d, J= 7.8 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.18 (d, J= 7.8 Hz, 1 H), 5.03-4.93 (m, 1 H), 4.75-4.50 (m, 3 H), 3.90-3.78 (m, 4 H), 3.52-3.39 (m, 4 H), 3.27-3.12 (m, 4 H), 2.85 (s, 3 H), 2.77 (s, 3 H), 2.20-2.10 (m, 2 H), 1.98-1.90 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 510 (M+1).

Ejemplo 10

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-3-(metilsulfonil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina

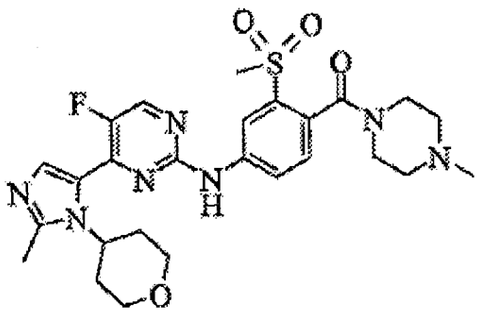
Ejemplo 10(a) 1-[4-bromo-2-(metilsulfonil)benzoil]-4-metilpiperazina



Se agregó cloruro de tionilo (5 mL) a ácido 4-bromo-2-(metilsulfonil)benzóico (0.50 g, 1.67 mmol). Después de la adición de 1 gota de DMF anhidro, la mezcla de reacción se sometió a reflujo por 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. El solvente fue evaporado *al vacío* y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (hasta que se obtuvo una solución clara). Se agregó *N*-metilpiperazina (0.195 mL, 1.75 mmol) por gotas seguida por la adición de trietilamina (0.243 mL, 1.75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. por 15 minutos antes de diluirla con CH_2Cl_2, se lavó con $NaHCO_3$ (ac.) saturado, agua, se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró *al vacío* para dar el compuesto del título en rendimiento cuantitativo. El material aislado se usó en el singuiente paso sin purificación adicional.

RMN ^1H (DMSO-d_6; Señales correspondientes a 3 protones se superpusieron con los solventes) δ ppm 8.06 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.01 (dd, J=8.3, 2.0 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 3.65-3.53 (m, 2 H), 3.19-3.00 (m, 2 H), 2.43-2.33 (m, 2 H), 2.33-2.21 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 361, 363 (M+1).

Ejemplo 10(b) Clorhidrato de 5-fluoro-N-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-3-(metilsulfonil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina

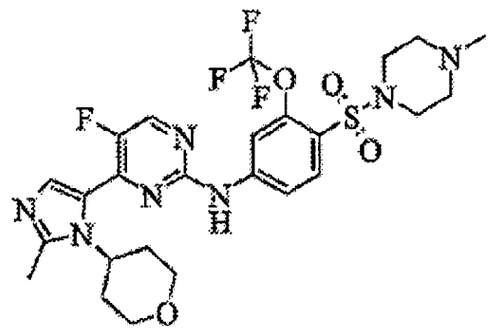


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E, con la excepción que la base del producto fue purificada mediante cromatografía flash ($CHCl_3$/MeOH/NH_3 ac. 200:10:1). Usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 7(e)) (67 mg, 0.242 mmol), 1-[4-bromo-2-(metilsulfonil)benzoil]-4-metilpiperazina (70 mg, 0.194 mmol, obtenida del 10(a)), Cs_2CO_3 (71 mg, 0.22 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (11 mg, 0.012 mmol) y X- Phos (10 mg, 0.021 mmol), se obtuvo la base del compuesto del título (0.100 g, 92%) como un sólido. El clorhidrato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D.

RMN ^{1}H (DMSO- d_6, 300 MHz) δ 11.15 (br s, 1 H), 10.41 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.30-8.25 (m, 1 H), 8.20-8.11 (m, 2 H), 7.55-7.49 (m, 1 H)5 5.01-4.88 (m, 1 H), 4.70-4.50 (m, 1 H), 3.95-3.62 (m, 6 H), 3.59-3.44 (m, 2 H), 3.40-3.08 (m, 7 H), 2.84 (s, 3 H), 2.81-2.75 (m, 3 H), 2.23-2.11 (m, 2 H), 2.01-1.94 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 558 (M+1).

Ejemplo 11

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-3-(trifluorometoxi)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidm-2-amina

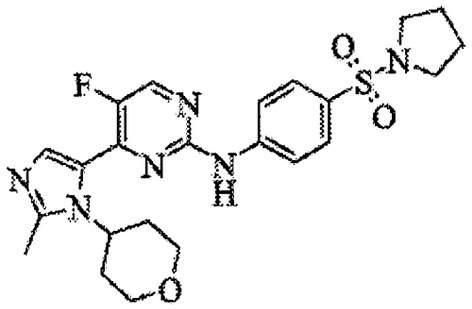


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E, con la excepción que la base del producto del título fue purificado mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2/MeOH 20:1). Usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 7(e)) (32 mg, 0.116 mmol), 1-(4-bromo-2-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-4-metil-piperazina (descrita en WO 2003004472) (0.042 g, 0.104 mmol), Cs_2CO_3 (38 mg, 0.12 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (6 mg, 0.006 mmol) y X-Phos (5 mg, 0.011 mmol), se obtuvo la base del compuesto del título (38 mg, 61%) como un sólido. El clorhidrato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 11.31 (br s, 1 H), 10.70 (s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.10 (s, 2 H), 7.96 (d, J= 9.0 Hz, 1 H), 7.84 (d, J= 9.0 Hz, 1 H), 5.00-4.85 (m, 1 H), 3.93-3.83 (m, 2 H), 3.79-3.69 (m, 2 H), 3.48-3.39 (m, 2 H), 3.36-3.25 (m, 2 H), 3.18-2.98 (m, 4 H), 2.84 (s, 3 H), 2.74 (s, 3 H), 2.20-2.10 (m, 2 H), 2.00-1.92 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 600 (M+1).

Ejemplo 12

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina

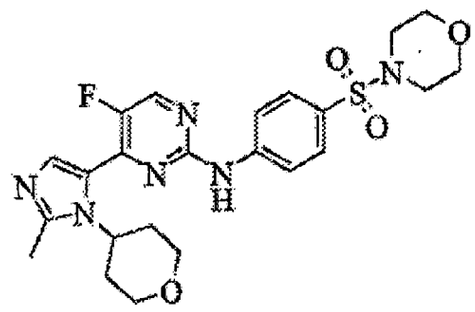


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E, con la excepción que la base del producto del título fue purificada mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2/MeOH 30:1). Usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 7(e)) (35 mg, 0.126 mmol), 1-(4-bromo-bencenosulfonil)-pirrolidina (33 mg, 0.113 mmol), Cs_2CO_3 (41 mg, 0.13 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (6 mg, 0.007 mmol) y X-Phos (6 mg, 0.012 mmol), se obtuvo la base del compuesto del título (54 mg, 98%) como un sólido. El clorhidrato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.37 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.89 (d, J= 8.4 Hz, 2 H), 7.72 (d, J= 8.4 Hz, 2 H), 5.03-4.93 (m, 1 H), 3.87-3.78 (m, 2 H), 3.29-3.07 (m, 6 H), 2.83 (s, 3 H), 2.22-2.12 (m, 2 H), 2.00-1.92 (m, 2 H), 2.64 (s, 4 H); MS (ESI) *m/z* 487 (M+1).

Ejemplo 13

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina

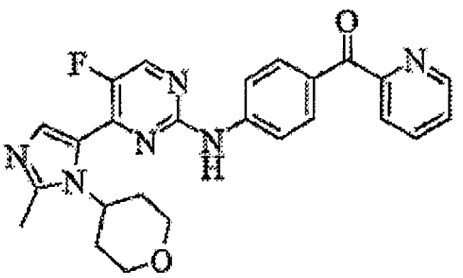


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E, con la excepción que la base del producto del título fue purificada mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2/MeOH 30:1). Usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 7(e)) (30 mg, 0.108 mmol), 4-(4-bromo-bencenosulfonil)-morfolina (0.032 g, 0.103 mmol), Cs_2CO_3 (38 mg, 0.116 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (6 mg, 0.006 mmol) y X-Phos (5 mg, 0.011 mmol), se obtuvo la base del compuesto del título (52 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido. El clorhidrato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.41 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.92 (d, J= 8.4 Hz, 2 H), 7.65 (d, J= 8.4 Hz, 2 H), 5.03-4.91 (m, 1 H), 3.88-3.78 (m, 2 H), 3.62 (s, 4 H), 3.29-3.14 (m, 2 H), 2.85-2.81 (m, 7 H), 2.23-2.12 (m, 2 H), 2.00-1.92 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 503 (M+1).

Ejemplo 14

Clorhidrato de [4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)fenil](piridin-2-il)metanona

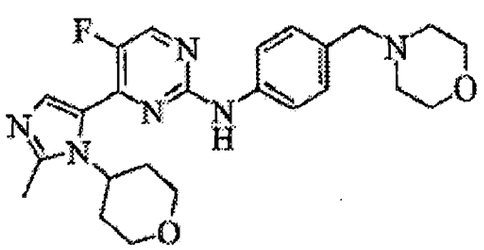


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E, con la excepción que la base del producto del título fue purificada mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2/MeOH 30:1). Usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 7(e)) (35 mg, 0.126 mmol), (4-bromofenil)(piridin-2-il)metanona (Bruce R.B. et al., *J. Med. Chem.* **1968**, 11, 1031-1034) (32 mg, 0.103 mmol), Cs_2CO_3 (44 mg, 0.13 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (6 mg, 0.007 mmol) y X-Phos (6 mg, 0.013 mmol), se dio la base del compuesto del título (53 mg, 96%) como un sólido. El clorhidrato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.40 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.73-8.68 (m, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.10-7.89 (m, 4 H), 7.82 (d, J= 8.4 Hz, 2 H), 7.69-7.63 (m, 1 H), 5.07-4.94 (m, 1 H), 3.88-3.80 (m, 2 H), 3.26-3.14 (m, 2 H), 2.85 (s, 3 H), 2.22-2.11 (m, 2 H), 2.01-1.93 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 459 (M+1).

Ejemplo 15

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]pirimidin-2-amina

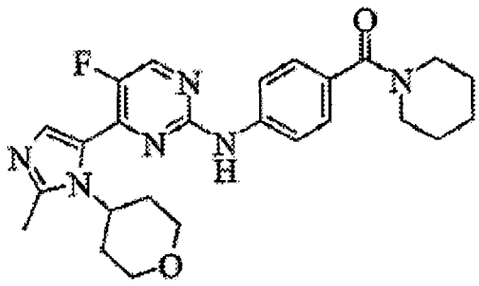


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E, con la excepción que la reacción se calentó hasta +100 °C por un adicional de 20 h, y la base del producto fue purificada mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2/MeOH 15:1). Usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 7(e)) (35 mg, 0.126 mmol), 4-(4-bromobencil)-morfolina (0.031 g, 0.120 mmol), Cs_2CO_3 (44 mg, 0.13 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (6 mg, 0.007 mmol) y X-Phos (6 mg, 5 0.013 mmol), se obtuvo la base del compuesto del título (28 mg, 49%) como un sólido. El clorhidrato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 11.48 (br s, 1 H), 10.07 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.69 (d, J= 8.3 Hz, 2 H), 7.54 (d, J= 8.3 Hz, 2 H), 5.03-4.91 (m, 1 H), 4.25 (s, 2 H), 3.96-3.76 (m, 6 H), 3.25-3.12 (m, 4 H), 3.10-2.97 (m, 2 H), 2.83 (s, 3 H), 2.22-2.11 (m, 2 H), 2.00-1.90 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 453 (M+1).

Ejemplo 16

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]pirimidin-2-amina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E, con la excepción que la base del compuesto del título fue purificada mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2/MeOH 25:1). Usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 7(e)) (35 mg, 0.126 mmol), 1-(4-bromobenzoil)piperidina (0.042 g, 0.157 mmol), Cs_2CO_3 (46 mg, 0.14 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (7 mg, 0.008 mmol) y X-

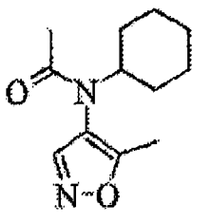
Phos (7 mg, 0.014 mmol), se obtuvo la base del compuesto del título (52 mg, 89%) como un sólido. El clorhidrato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.05 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.66 (d, J= 8.4 Hz, 2 H), 7.31 (d, J= 8.4 Hz, 2 H), 5.05-4.94 (m, 1 H), 3.85-3.77 (m, 2 H), 3.50-3.32 (m, 4 H), 3.21-3.09 (m, 2 H), 2.82 (s, 3 H), 2.19-2.10 (m, 2 H), 1.96-1.88 (m, 2 H), 1.63- 1.58 (m, 2 H), 1.54-1.42 (m, 4 H); MS (ESI) *m/z* 465 (M+1).

Ejemplo 17

Clorhidrato de 4-(1-ciclohexil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina

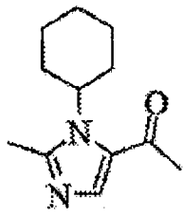
Ejemplo 17(a) *4-(N-acetil-N-ciclohexil)amino-5-metilisoxazol*



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 7 (a), con la excepción que el producto fue purificado mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc 1:1). Usando 5-metil-4-amino-isoxazol (Reiter, L.A, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2714-2726) (2.5 g, 25.48 mmol) y ciclohexanona (2.74 g, 28 mmol), se obtuvo el compuesto del título (4.35 g, 77 %) como un sólido.

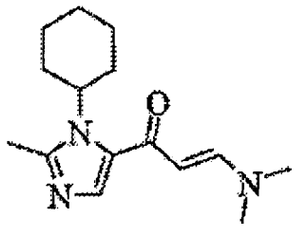
MS (ESI) *m/z* 223 (M+1).

Ejemplo 17 (b) *5-acetil-1-ciclohexil-2-metil-1H-imidazol*



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 7(b), con la excepción que el producto fue purificado mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2/MeOH, 20:1). Usando 4-(*N*-acetil-*N*-ciclohexil)amino-5-metilisoxazol (4.35 g, 19.6 mmol, obtenido del Ejemplo 17(a)) se obtuvo el compuesto del título (1.2 g, 30%) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z* 207 (M+1).

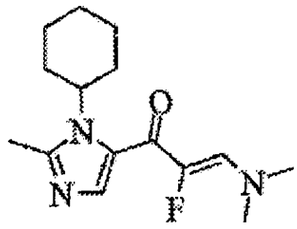
Ejemplo 17(c) *(2E)-3-dimetilamino-1-(1-ciclohexil-2-metil-1H-imidazol-5-il)prop-2-en-1-ona*



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 7 (c), con la excepción que el producto fue purificado mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2/Me0H, 25:1). Usando 5-acetil-1-ciclohexil-2-metil-1*H*-imidazol (1.2 g, 5.80 mmol, obtenida del 17(b)), se obtuvo el compuesto del título (1.4 g, 93%) como un aceite que se solidificó al reposo.

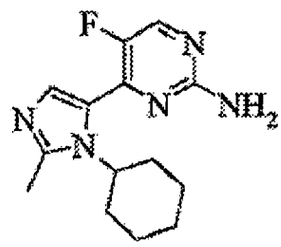
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.62 (d, J= 12.6 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 5.50 (d, J= 12.6 Hz, 1 H), 5.04-4.90 (m, 1 H), 2.97 (br. s, 6 H), 2.50 (s, 3 H), 2.17-2.02 (m, 2 H), 1.89-1.81 (m, 4 H), 1.72-1.64 (m, 1 H), 1.48-1.19 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 262 (M+1).

Ejemplo 17(d) *(2Z)-3-dimetilamino-2-fluoro-1-(1-ciclohexil-2-metil-1H-imidazol-5-il)prop-2-en-1-ona*



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el general método del Ejemplo 7 (d) con la siguiente modificación La reacción fue repetida dos veces (primero con 1.5 equiv. de Selectfluor y luego con 0.7 equiv.) con el fin de obtener conversión completa del material de partida. El producto fue purificado mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2/MeOH, 30:1 luego 20:1) después de cada tratamiento con Selectfluor. Partidendo de (2*E*)-3-dimetilamino-1-(1-ciclohexil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)prop-2-en-1-ona (1.39 g, 5.32 mmol, obtenida del Ejemplo 17(c)), se obtuvo el compuesto del título (0.42 g, 28%). MS (ESI) *m/z* 280 (M+1).

Ejemplo 17 (e) *4-(1-ciclohexil-2-metil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina*

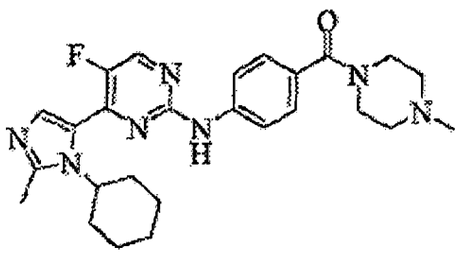


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general B con la excepción que se usó carbonato de guanidina. Usando (2*Z*)-3-dimetilamino-2-fluoro-1-(1-ciclohexil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)prop-2-en-ona (0.42 g, 1.50 mmol,

obtenida del Ejemplo 17(d)) y carbonato de guanidina (0.68 g, 3.76 mmol) se obtuvo el compuesto del título (0.35 g, 85%) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.15 (d, J= 3.3 Hz, 1 H), 7.53 (d, J= 3.9 Hz, 1 H), 4.97- 4.81 (m, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.10-1.91 (m, 6 H), 1.79-1.71 (m, 1 H), 1.43-1.19 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 276 (M+1).

Ejemplo 17 (f) Clorhidrato de 4-(1-ciclohexil-2-metil-1H-4midazol-5-il)-5-fluoro-N-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina



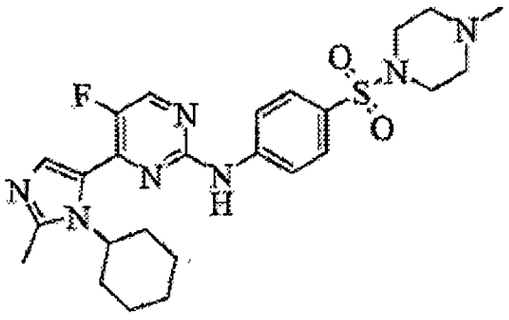
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D, con la excepción que la base del producto fue purificada mediante cromatografía flash (gradiente de CH_2Cl_2/MeOH; 20:1 a 10:1) entes de la purificación mediante HPLC preparativa. Usando 4-(1-ciclohexil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina (0.075 g, 0.270 mmol, obtenida del Ejemplo 17(e)), 1-(4-bromobenzoil)-4-metilpiperazina (0.115 g, 0.405 mmol), ter-butóxido de sodio (0.036 g, 0.38 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.012 g, 0.054 mmol) y Pd(*t*-$Bu_3P)_2$ (0.14 g, 0.027 mmol), se obtuvo la base del compuesto del título (0.040 g, 31%). El clorhidrato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 11.34 (br s, 1 H), 10.18 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.73 (d, J= 8.4 Hz, 2 H), 7.41 (d, J= 8.4 Hz, 2 H), 4.68-4.58 (m, 1 H), 4.20-3.90 (m, 4 H), 3.13-2.97 (m, 2 H), 2.83 (s, 3 H), 2.76 (s, 3 H), 2.00-1.90

(m, 4 H), 1.69-1.57 (m, 2 H), 1.55-1.45 (m, 1 H), 1.20-1.00 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 478 (M+1).

Ejemplo 18

Clorhidrato de 4-(1-ciclohexil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}pirimidin-2-amina



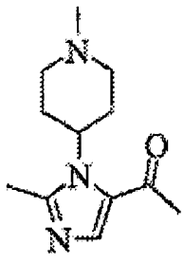
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D, con la excepción que la base del producto fue purificada mediante cromatografía flash ($CH_2/Cl_2MeOH/NH_3$ ac. 200: 10:1) antes de la purificación mediante HPLC preparativa. Usando 4-(1-ciclohexil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 17(e)) (0.075 g, 0.270 mmol), 1-(4-bromo-bencenosulfonil)-4-metilpiperazina (descrita en WO 2003004472) (0.105 g, 0.320 mmol), ter-butóxido de sodio (0.036 g, 0.38 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.012 g, 0.054 mmol) y $Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$ (0.14 g, 0.027 mmol), se obtuvo base del compuesto del título (0.018 g, 14%). El clorhidrato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D.

RMN ^1H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.88 (br s, 1 H), 10.48 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.96 (d, J= 8.1 Hz, 2 H), 7.68 (d, J= 8.1 Hz, 2 H), 4.69-4.59 (m, 1 H), 3.76-3.66 (m, 2 H), 3.19-3.05 (m, 2 H), 2.82 (s, 3 H), 2.73 (s, 3 H), 2.02-1.85 (m, 4 H), 1.70-1.60 (m, 2 H), 1.55-1.48 (m, 1 H), 1.25-1.02 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 514 (M+1).

Ejemplo 19

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina

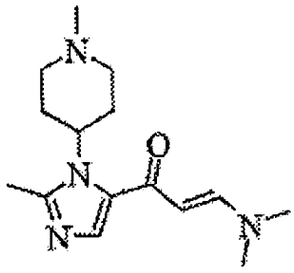
Ejemplo 19(a) *5-acetil-2-metil-1-(l~metilpiperidin-4-il)-1H-imidazol*



La acetamida intermediaria (*N*-(1-aminopiperidin-4-il)-*N*-isoxazol-4-ilacetamida) se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 7(a) partiendo de 5-metil-4-amino-isoxazol (Reiter, LA. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 2714-2726) (0.61 g, 10.2 mmol), *N*-metilpiperidin-4-ona (0.63 g, 5.6 mmol) y cianoborohidruro de sodio (0.32 g, 5.1 mmol + 0.1 g, 1.6 mmol). El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 7(b) usando la acetamida intermediaria cruda (*N*-(1-aminopiperidin-4-il)-*N*-isoxazol-4-ilacetamida) para dar el compuesto del título (0.40 g, 45%) después de purifiación mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 ac. 150:10:1).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.85 (s, 1 H), 5.28-5.16 (m, 1 H), 3.02-2.92 (m, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 2.40-2.24 (m, 5 H), 2.19-2.06 (m, 2 H), 1.86-1.76 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 222 (M+1).

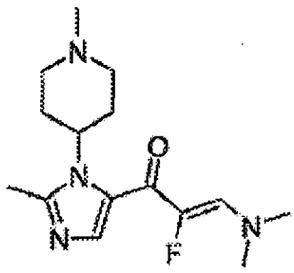
Ejemplo 19(b) *(2E)-3-dimetilamino-1-[2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona*



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 7(c), usando 5-acetil-2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazol (2.1 g, 9.50 mmol, obtenida del Ejemplo 19(a)). Después de purificación mediante cromatografía flash (gradiente de CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 ac.; 200:10:1 a 200:15:1.5), se obtuvo el compuesto del título (1.92 g, 73%) como un aceite amarillo que se solidificó al reposo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.63 (d, J= 12.3 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 5.48 (d, J= 12.3 Hz, 1 H), 5.30-5.18 (m, 1 H), 3.12-2.85 (m, 8 H), 2.54 (s, 3 H), 2.40-2.30 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.17-2.07 (m, 2 H), 1.88-1.80 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 277 (M+1).

Ejemplo 19(c) *(2Z)-3-dimetilamino-2-fluoro-1-[2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona*

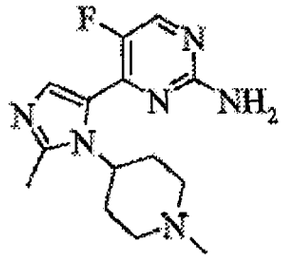


Se agregó Selectfluor (2.50 g, 6.95 mmol) en porciones durante 5 minutos a una solución agitada de (2*E*)-3-dimetilamino-1-[2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-

1*H*-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona (1.92 g, 6.95 mmol) en MeOH (30 mL) a 0 °C. Después de agitación por 90 minutos a t.a. se agregó más Selectfluor (1.25 g, 3.5 mmol) y la mezcla se agitó por 2 h. Cuando la reacción estaba completa, fue concentrada *al vacío*, diluída con NH_3 (3%, ac., 50 mL) y se extrajo con $CHCl_3$ (3x50mL, contenía 5% de MeOH). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4), filtradas y concentradas *al vacío*. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 ac. 200:10:1), para dar el compuesto del título (0.68 g, 33%) como un aceite.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.35 (s, 1 H), 6.85 (d, J= 27.3Hz, 1 H), 4.82-4.70 (m, 1 H), 3.09 (s, 6 H), 3.02-2.92 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.40-2.25 (m, 5 H), 2.16-2.05 (m, 2 H), 1.91-1.83 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 295 (M+1).

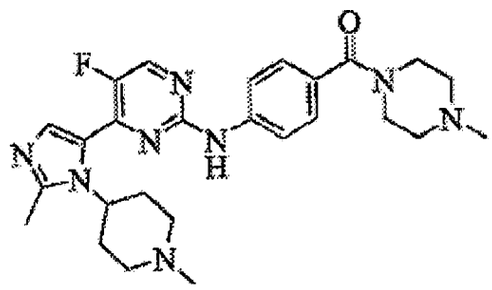
Ejemplo 19(d) 5-fluoro-4-[2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general B con la excepción que se usó carbonato de guanidina. Usando (2*Z*)-3-dimetilamino-2-fluoro-1-[2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona (0.68 g, 2.31 mmol, obtenida del Ejemplo 19(c)) y carbonato de guanidina (1.05 g, 5.78 mmol) se obtuvo el compuesto del título (0.372 g, 55 %) como un sólido blanco después de purificación mediante cromatografía flash (gradiente de CH_2Cl_2/MeO/NH_3 ac.; 200:10:1 a 100:10:1).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.15 (d, J= 3 Hz, 1 H), 7.56 (d, J= 3.6 Hz, 1 H), 5.03-2.90 (m, 3 H), 3.05-2.95 (m, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 2.52-2.35 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.12-2.00 (m, 2 H), 1.99-1.90 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 291 (M+1).

Ejemplo 19 (e) clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-imidazol-5-il]-N-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina

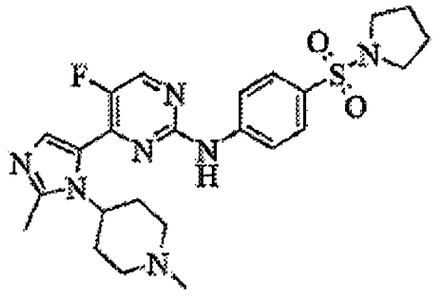


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D, con la excepción que la base del producto fue purificada mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 ac., 500:30:3) antes de purificación mediante HPLC preparativa. Usando 5-fluoro-4- [2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (0.075 g, 0.256 mmol, obtenida del Ejemplo 19(d)), 1-(4-bromobenzoil)-4-metilpiperazina (0.087 g, 0.307 mmol), ter-butóxido de sodio (0.036 g, 0.38 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.012 g, 0.054 mmol) y Pd(*t*-$Bu_3P)_2$ (0.14 g, 0.027 mmol), se obtuvo la base del compuesto del título (0.027 g, 21%). El clorhidrato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D.

RMN ^{1}H (DMSO-*d6*, 300 MHz) δ 11.31 (br s, 1 H), 10.22 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.81 (d, J= 8.1 Hz, 2 H), 7.43 (d, J= 8.1 Hz, 2 H), 5.14-5.02 (m, 1 H), 3.50-3.35 (m, 4 H), 3.11-2.97 (m, 2 H), 2.91 (s, 3 H), 2.77 (s, 3 H), 2.68 (s, 3 H), 2.35-2.20 (m, 4 H); MS (ESI) *m/z* 493 (M+1).

Ejemplo 20

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina

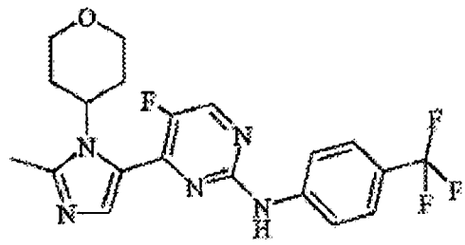


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E, con la excepción que la base del producto fue purificada mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 ac. 200:10:1). Usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 19(d)) (40 mg, 0.136 mmol), 1-(4-bromo-bencenosulfonil)-pirrolidina (43 mg, 0.149 mmol), Cs_2CO_3 (50 mg, 0.15 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (7 mg, 0.008 mmol) y X-Phos (7 mg, 0.015 mmol), se obtuvo la base del compuesto del título (58 mg, 85%) como un sólido. El clorhidrato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 11.32 (br s, 1 H), 10.48 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 s H), 8.00 (d, J= 8.1 Hz, 2 H), 7.73 (d, J= 8.1 Hz, 2 H), 5.16-5.03 (m, 1 H), 3.45-3.35 (m, 2 H), 3.18-3.03 (m, 5 H), 2.91 (s, 3 H), 2.75-2.64 (m, 4 H), 2.35-2.22 (m, 2 H), 2.64 (s, 4 H). MS (ESI) *m/z* 500 (M+1).

Ejemplo 21

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-amina

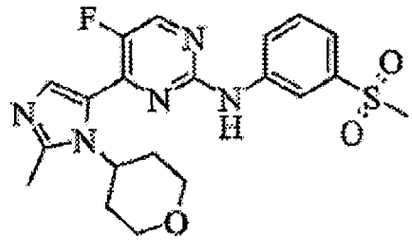


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E, con la excepción que la base del producto fue purificada mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2/MeOH 40:1). Usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 7(e)) (35 mg, 0.126 mmol), 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno (0.031 g, 0.139 mmol), Cs_2CO_3 (92 mg, 0.28 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (7 mg, 0.008 mmol) y X-Phos (7 mg, 0.014 mmol), se obtuvo la base del compuesto del título (50 mg, 92%) como un sólido. El clorhidrato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.28 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.84 (d, J= 8.1 Hz, 2 H), 7.64 (d, J= 8.1 Hz, 2 H), 5.05-4.93 (m, 1 H), 3.84-3.77 (m, 2 H), 3.20-3.10 (m, 2 H), 2.83 (s, 3 H), 2.20-2.11 (m, 2 H), 1.98-1.90 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 422 (M+1).

Ejemplo 22

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-[3-(metilsulfonil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina



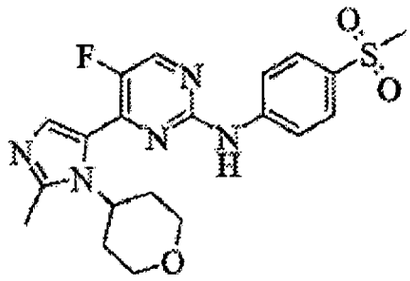
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E, con la excepción que la base del producto fue purificada mediante cromatografía flash

(CH_2Cl_2/MeOH 25:1). Usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo7 (e)) (35 mg, 0.126 mmol), 1-bromo-3-(metilsulfonil)benceno (0.030 g, 0.126 mmol), Cs_2CO_3 (92 mg, 0.28 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (7 mg, 0.008 mmol) y X-Phos (7 mg, 0.014 mmol), se obtuvo la base del compuesto del título (44 mg, 81%) como un sólido. El clorhidrato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.19 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.01 (d, J- 6.8 Hz, 1 H), 7.62-7.52 (m, 2 H), 5.03-4.91 (m, 1 H), 3.87-3.79 (m, 2 H), 3.24-3.10 (m, 5 H), 2.82 (s, 3 H), 2.20-2.10 (m, 2 H), 1.97-1.90 (m, 2 H). MS (ESI) *m/z* 432 (M+1).

Ejemplo 23

Clorhidrato 5-fluoro-*N*-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina

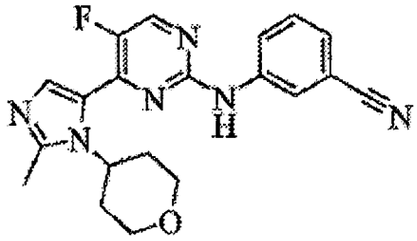


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E, con la excepción que la base del producto fue purificado mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2/MeOH 20:1). Usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 7(e)) (35 mg, 0.126 mmol), 1-cloro-4-(metilsulfonil)benceno (0.0215 g, 0.113 mmol), Cs_2CO_3 (92 mg, 0.28 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (7 mg, 0.008 mmol) y X-Phos (7 mg, 0.014 mmol), se obtuvo la base del compuesto del título (45 mg, 94%) como un sólido. El clorhidrato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.39 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.88 (d, J= 8.6 Hz, 2 H), 7.81 (d, J= 8.6 Hz, 2 H), 5.03-4.92 (m, 1 H), 3.87-3.79 (m, 2 H), 3.25-3.10 s (m, 5 H), 2.83 (s, 3 H), 2.21-2.10 (m, 2 H), 1.98-1.91 (m, 2 H). MS (ESI) *m/z* 432 (M+1).

Ejemplo 24

Clorhidrato de 3-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)benzonitrilo



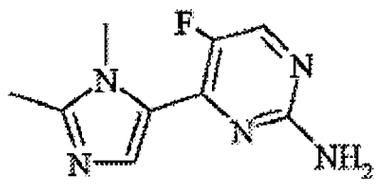
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E, con la excepción que la base del producto fue purificada mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2/MeOH 40:1). Usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 7(e)) (35 mg, 0.126 mmol), 3-bromobenzonitrilo (0.023 g, 0.126 mmol), Cs_2CO_3 (92 mg, 0.28 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (7 mg, 0.008 mmol) y X-Phos (7 mg, 0.014 mmol), se obtuvo la base del compuesto del título (44 mg, 92%) como un sólido. El clorhidrato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.22 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.18-8.05 (m, 2 H), 7.90 (s, 0 1 H), 7.55-7.25 (m, 2 H), 5.03-4.91 (m, 1 H), 3.85-3.77 (m, 2 H), 3.22-3.10 (m, 2 H), 2.83 (s, 3 H), 2.21-2.11 (m, 2 H), 1.97-1.90 (m, 2 H). MS (ESI) *m/z* 379 (M+1).

Ejemplo 25

Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]pirimidin-2-amina

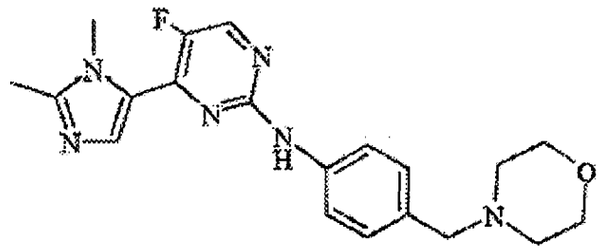
Ejemplo 25 (a) *4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina*



Se disolvió 2-cloro-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidina (0.295 g, 1.30 mmol) (obtenida del Ejemplo I(b)) en 1-propanol (3.0 mL) en un vial de microondas. Se agregó hidróxido de amonio (28%, 1.0 mL), el vial fue sellado y la mezcla se calentó en un horno de microondas (+140 °C, 4h). La mezcla de reacción fue enfriada hasta t.a. y el solvente fue evaporado. El residuo fue dividido entre CH_2Cl_2 y HCl 1M acuoso. La fase acuosa, que contiene el producto, fue neutralizada con $NaHCO_3$ acuoso saturado y el producto se extrajo con CH_2Cl_2. La fase orgánica fue co-evaporada con etanol y el residuo fue purificado mediante cromatografía flash usando (gradiente de CH_2Cl_2/MeOH; 100:1 a 94:6) para dar el compuesto del título (0.210 g, 78%) como un sólido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ ppm 8.15 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 7.71 (d, J=4.3 Hz, 1 H), 4.87 (br s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 208 (M+1).

Ejemplo 25(b) *clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoro-N-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]pirimidin-2-amina*

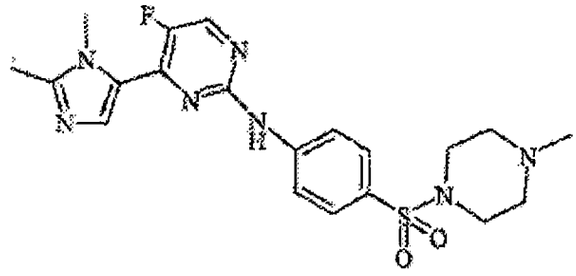


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E. Usando 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina (21 mg, 0.10 mmol, obtenida del Ejemplo 25(a)), 4-(4-bromobencil)morfolina (28 mg, 0.11 mmol), Cs_2CO_3 (58 mg, 0.18 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (7 mg, 0.007 mmol) y X-Phos (8 mg, 0.017 mmol), se obtuvo la base del compuesto del título como un sólido. El clorhidrato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D, con las excepciones que se usó hidróxido de amonio diluido en lugar de $NaHCO_3$ diluido en el lavado de la fase orgánica. La fase orgánica fue co-evaporada con etanol absoluto en lugar de secado con Na_2SO_4 antes de evaporación, y la sal precipitada fue recolectada mediante filtración y se re-disolvió en agua antes de secado por congelación, dando el compuesto del título (28 mg, 61%) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm 10.84 (br s, 1 H), 10.02 (s, 1 H), 8.75 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.75 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.51 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 4.26 (s, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.99-3.86 (m, 2 H), 3.76 (t, J=I 1.8 Hz, 2 H), 3.25-3.14 (m, 2 H), 3.13-2.96 (m, 2 H), 2.66 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 381 (M+1).

Ejemplo 26

4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}pirimidin-2-amina



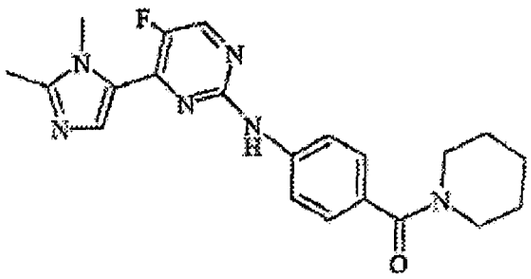
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E. Usando 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 25(a)) (23 mg, 0.11 mmol), 1-[(4-bromofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina

(37 mg, 0.11 mmol), Cs_2CO_3 (59 mg, 0.18 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (6 mg, 0.006 mmol) y X-Phos (6 mg, 0.013 mmol), se obtuvo la base del compuesto del título como un sólido. El clorhidrato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 25 (b), dando el compuesto del título (33 mg, 57%) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm 10.44 (br s, 1 H), 10.42 (s, 1 H), 8.82 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.13 (br s, 1 H), 7.99 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.73 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 3.83-3.63 (m, 2 H), 3.23-3.02 (m, 4 H), 2.74 (s, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 2.70-2.56 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 446 (M+1).

Ejemplo 27

Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]pirimidin-2-amina

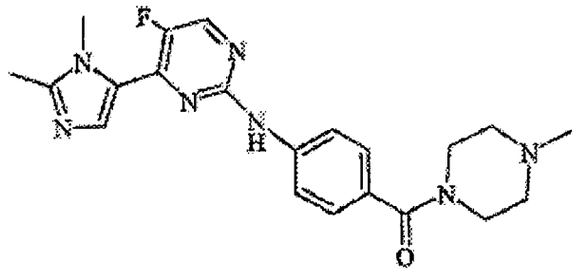


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E. Usando 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo25 (a)) (25 mg, 0.12 mmol), 1-(4-bromobenzoil)piperidina (33 mg, 0.12 mmol), Cs_2CO_3 (66 mg, 0.20 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (6 mg, 0.007 mmol) y X-Phos (6 mg, 0.013 mmol), se obtuvo la base del compuesto del título como un sólido. El clorhidrato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 25(b), dando el compuesto del título (35 mg, 61%) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm 10.04 (s, 1 H), 8.77 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 8.17 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 7.73 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.35 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.50-3.41 (m, 4 H), 2.66 (s, 3 H), 1.67-1.57 (m, 2 H), 1.57-1.42 (m, 4 H); MS (ESI) *m/z* 395 (M+1).

Ejemplo 28

Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina

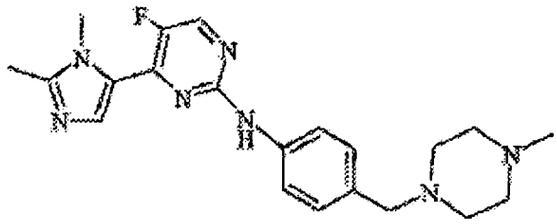


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E. Usando 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 25(a)) (18 mg, 0.089 mmol), 1-(4-bromobenzoil)-4-metilpiperazina (25 mg, 0.089 mmol), Cs_2CO_3 (42 mg, 0.13 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0.004 mmol) y X-Phos (4 mg, 0.009 mmol), se obtuvo la base del compuesto del título como un sólido. El clorhidrato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 25 (b), dando el compuesto del título (28 mg, 64%) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm 10.71 (br s, 1 H), 10.13 (s, 1 H), 8.78 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 8.18 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.78 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.45 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 4.20 (br s, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 3.07 (br s, 2 H), 2.79 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 410 (M+1).

Ejemplo 29

Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1- il)metil]fenil}pirimidin-2-amina

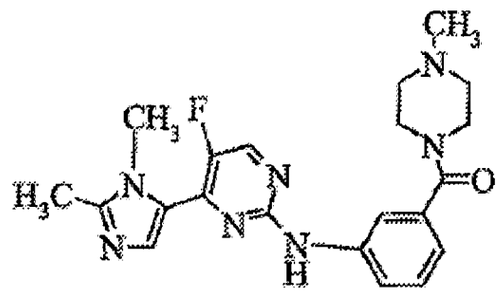


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E. Usando 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo25 (a)) (19 mg, 0.091 mmol), 1-(4-bromobencil)-4-metilpiperazina (Organ, M.G. et al, *J. Comb. Chem.* **2001**, 3, 473-476) (28 mg, 0.10 mmol), Cs_2CO_3 (42 mg, 0.13 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (5 mg, 0.005 mmol) y X-Phos (4 mg, 0.009 mmol), se obtuvo la base del compuesto del título como un sólido. El clorhidrato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 25 (b), dando el compuesto del título (28 mg, 61%) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm 10.00 (br s, 1 H), 8.76 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 7.72 (d, J-8.3 Hz, 2 H), 7.55 - 7.38 (m, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 4.02 (br s, 1 H), 2.79 (s, 3 H), 2.68 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 396 (M+1).

Ejemplo 30

Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{3-[(4-metilpiperazin-1- il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina

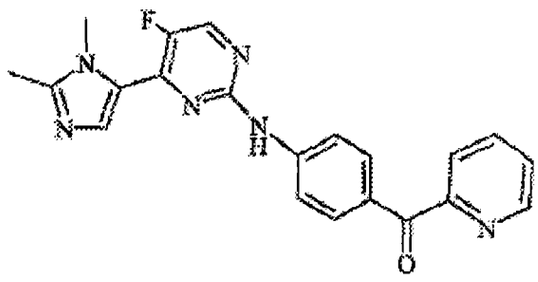


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E. Usando 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidm-2~amina (obtenida del Ejemplo 25 (a)) (18 mg, 0.084 mmol), 1-(3-clorobenzoil)-4-metilpiperazina (21 mg, 0.87 mmol), Cs_2CO_3 (43 mg, 0.13 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0.004 mmol) y X-Phos (4 mg, 0.009 mmol), se obtuvo la base del compuesto del título como un sólido. El clorhidrato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 25 (b), dando el compuesto del título (13 mg, 32%) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm 10.69 (br s, 1 H), 10.00 (s, 1 H), 8.74 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.12 (br s, 1 H), 7.83-7.72 (m, 2 H), 7.42 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.09 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 4.50 (br s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.80 (s, 3 H), 2.65 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 410 (M+1).

Ejemplo 31

Clorhidrato de (4-{[4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}fenil)(piridin-2-il)metanona

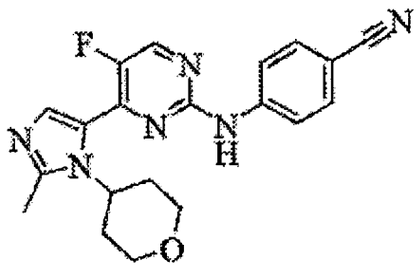


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E. Usando 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 25(a)) (23 mg, 0.11 mmol), (4-bromofenil)(piridin-2-il)metanona (29 mg, 0.11 mmol), Cs_2CO_3 (72 mg, 0.22 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (6 mg, 0.007 mmol) y X-Phos (7 mg, 0.016 mmol), se obtuvo la base del compuesto del título como un sólido. El clorhidrato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 25(b), dando el compuesto del título (28 mg, este compuesto parecía ser una sal no estequimétrica, da un rendimiento estimado del 55%) como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ ppm 10.36 (s, 1 H), 8.84 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.75-8.69 (m, 1 H), 8.20 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 8.09 - 8.00 (m, 3 H), 7.92 (d, J=7.8 Hz5 1 H), 7.87 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.68-7.62 (m, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 389 (M+1).

Ejemplo 32

Clorhidrato de 4-({5-fluoro-4-[2-metil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)benzonitrilo



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E, con la excepción que la base del producto fue purificada mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2/MeOH 30:1). Usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 7(e)) (35 mg, 0.126 mmol), 4-clorobenzonitrilo (15.5 g, 0.113 mmol), Cs_2CO_3 (92 mg, 0.28 mmol),

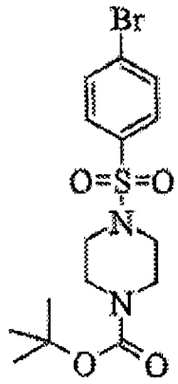
$Pd_2(dba)_3$ (7 mg, 0.008 mmol) y X-Phos (7 mg, 0.014 mmol), se obtuvo la base del compuesto del título (38 mg, 88%) como un sólido. El clorhidrato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D.

RMN ^1H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.42 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.86 (d, J= 8.5 Hz, 2 H), 7.74 (d, J= 8.5 Hz, 2 H), 5.04-4.92 (m, 1 H), 3.89-3.81 (m, 2 H), 3.26-3.16 (m, 2 H), 2.83 (s, 3 H), 2.20-2.12 (m, 2 H), 1.97-1.90 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 379 (M+1).

Ejemplo 33

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*- [4-(piperazin-1-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina

Ejemplo 33(a) *1-(ter-butoxicarbonil)-4-(4-bromo-bencenosulfonil)-piperazina*

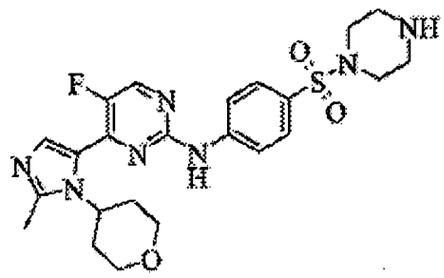


Se disolvieron *N*-boc-piperazina (0.5 g, 2.68 mmol) y diisopropietilamina (0.69 g, 5.36 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL) y se enfriaron hasta 0 °C. Se agregó cloruro de 4-bromo-fenilsulfonilo (0.68 g, 2.68 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) por gotas bajo agitación vigorosa. Después de agitación por 15h a t.a., la mezcla de reacción se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2x20 mL), salmuera, luego se secó (Na_2SO_4) y se concentró hasta sequedad. El residuo sólido fue recristalizado de

mezcla de heptano/EtOAc (2:1), se filtró y lavó con heptano frío. El compuesto del título se obtuvo (0.8 g, 74%) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.68 (d, J= 8.4 Hz, 2 H), 7.61 (d, J= 8.4 Hz, 2 H), 3.54-3.47 (m, 4 H), 3.01-2.94 (m, 4 H), 1.41 (s, 9 H).

Ejemplo 33 (b) clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-N-[4-(piperazin-1-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina



Se disolvieron 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 7(e)) (45 mg, 0.162 mmol) y 1-(ter-butoxicarbonil)-4-(4-bromo-bencenosulfonil)-piperazina (62 mg, 0.154 mmol) en dioxano (3 mL). Se agregó carbonato de cesio (105 mg, 0.324 mmol) y se burbujeó gas nitrógeno a través de la suspensión agitada por 2-3 min seguido por la adición de $Pd_2(dba)_3$ (7.5 mg, 0.0081 mmol) y X-Phos (7.7 g, 0.0162 mmol). El recipiente fue cerrado y se calentó hasta +90 °C y se agitó a esta temperatura por 20 h. La mezcla enfriada fue diluida con cloroformo (15 ml) y agua (20 mL), la capa acuosa fue separada y se extrajo con cloroformo (20mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4) y el solvente fue removido *al vacío*. El residuo residue fue purificado mediante cromatografía flash usando CH_2Cl_2/MeOH (40:1) como eluyente. Las fracciones que contienen producto fueron concentradas, se disolvieron en MeOH (20 mL) y se trataron con HCl (37% acuoso, 0.5 mL). La mezcla se agitó durante la noche a t.a. y se concentró hasta sequedad. Se diluyó con cloroformo (20 mL) y agua (20 mL) y la capa acuosa fue separada y se extrajo con cloroformo (3x20mL). Las capas

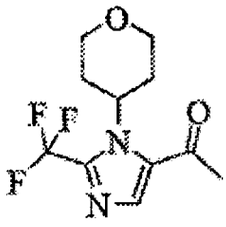
orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4), los solventes se removieron *al vacío* y el residuo fue purificado mediante cromatografía flash usando CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 acuoso (150:10:1 a 100:10:1) como eluyente, obteniendo la base (22 mg, 28 %) como un aceite. La base del compuesto del título se disolvió en cloroformo/éter (1:1) y se trató con HCl 1M en éter. El precipitado resultante fue recolectado mediante filtración y se lavó con éter para obtener el compuesto del título (13 mg) como un sólido.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.45 (s, 1 H), 9.12 (br s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.96 (d, J= 8.7 Hz, 2 H), 7.70 (d, J= 8.7 Hz, 2 H), 5.03-4.93 (m, 1 H), 3.89-3.81 (m, 2 H), 3.65-3.40 (m, 2 H), 3.28-3.09 (m, 8 H), 2.82 (s, 3 H), 2.22-2.10 (m, 2 H), 2.00-1.92 (m, 2 H); MS (ES) *m/z* 502 (M+1).

Ejemplo 34

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina

Ejemplo 34(a) *5-acetil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-trtfluorometil-1H-imidazol*

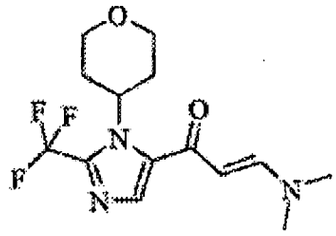


Se disolvieron 5-metil-4-amino-isoxazol (1.7 g, 17.25 mmol) y ácido acético (1.1 g, 19 mmol) en metanol (50 mL). Se agregó tetrahidro-2*H*-piran-4-ona (1.9 g, 19 mmol) y la mezcla fue enfriada hasta 0 - (-5) °C y se agitó por 1 h. Se adicionó cianoborohidruro de sodio (0.812 g, 12.9 mmol) en porciones a la mezcla de reacción a -5 °C, causando exotérmica débil y evolución de gas. El

baño de enfriamiento fue removido y la mezcla se agitó a t.a. por 2 h seguida por la adición de agua (20 mL). El metanol fue removido de la mezcla de reacción mediante destilación al vacío, y la amina intermediaria se extrajo con acetato de etilo (3x80 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4), concentradas hasta sequedad, se disolvieron en tolueno y re-concentraron. La amina intermediaria cruda, se disolvió en CH_2Cl_2 (20 mL) y se agregó piridina (2 mL, 26 mmol). La mezcla fue enfriada hasta 0°C y se agregó anhídrido trifluoroacético (4.35 g, 20.7 mmol) por gotas. La mezcla continuó agitándose por 2 h a t.a., entonces se lavó con agua y $NaHCO_3$ saturado. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x30 mL), los extractos orgánicos fueron secados (Na_2SO_4) y concentrados hasta sequedad para dar un segundo intermediario crudo, 4-[*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)]-*N*-trifluoroacetil-amino-5-metilisoxazol. MS (ES) *m/z* 279 (M^++1). El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 7 (b) usando el intermediario 4-[*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)]-*N*-trifluoroacetil-amino-5-metilisoxazol (max 17.25 mmol), con la excepción que el producto fue purificado mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc 3:2), dando el compuesto del título (3.03 g, 67%) como un aceite.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.85 (s, 1 H), 4.89-4.75 (m, 1 H), 4.17-4.07 (m, 2 H), 3.54- 3.44 (m, 2 H), 2.75-2.60 (m, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 1.72-1.63 (m, 2 H); MS (ES) *m/z* 263 (M+1).

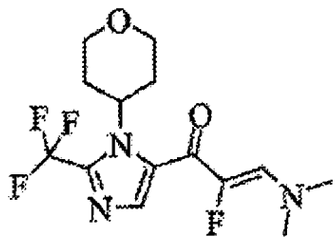
(b) (2E)-3-dimetilamino-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-trifluorometil-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 7 (c), con la excepción que el producto fue purificado mediante cromatografía flash (EtOAc). Usando 5-acetil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-trifluorometil-1*H*-imidazol (3.03 g, 11.55 mmol, obtenido del Ejemplo 34(a)) se obtuvo el compuesto del título (3.2 g, 87 %) como un aceite.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.72 (d, J= 12.3 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 5.50 (d, J= 12.3 Hz, 1 H), 4.89-4.75 (m, 1 H), 4.14-4.05 (m, 2 H), 3.54-3.44 (m, 2 H), 3.16 (br. s, 3 H), 2.93 (br. s, 3 H), 2.86-2.72 (m, 2 H), 1.80-1.72 (m, 2 H); MS (ES) *m/z* 318 (M+1).

Ejemplo 34(c) (2Z)-3-dimetilamino-2-fluoro-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-trifluorometil-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona



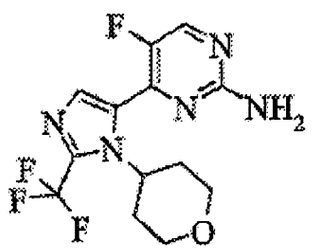
Se agregó Selectfluor (0.370 g, 1.04 mmol) en porciones a una solución agitada de (2*E*)-3-dimetilamino-1-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-trifluorometil-1*H*-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona (0.300 g, 0.946 mmol, obtenida del Ejemplo 34(b)) en MeCN (20 mL) a 0 °C. Después de agitación por 0.5 h a t.a., se añadió más Selectfluor (0.050 g, 0.14 mmol), y la mezcla se agitó por 0.5 h. El solvente fue evaporado al vacío, se diluyó con 3% de NH_3 acuoso (20 mL) y se extrajo con $CHCl_3$ (3x20mL). Los extractos orgánicos fueron secados (Na_2SO_4),

evaporados al vacío y el producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc 1:2), seguida por EtOAc puro) para obtener el compuesto del título (0.170 g, 53 %) como un aceite.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.34 (s, 1 H), 6.85 (d, J= 26.7 Hz, 1 H), 4.67-4.54 (m, 1 H), 4.11-4.03 (m, 2 H), 3.50-3.38 (m, 2 H), 3.14 (s, 6 H), 2.72-2.56 (m, 2 H), 1.83-1.74 (m, 2 H);

MS (ES) *m/z* 336 (M+1).

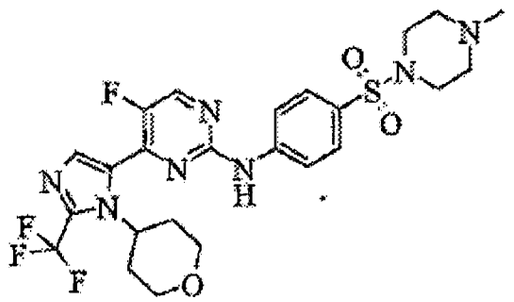
Ejemplo 34 (d) 5-fluoro-4-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general B con la excepción que se usó carbonato de guanidina. Usando (2*Z*)-3-dimetilamino-2-fluoro-1-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-trifluorometil-1*H*-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona (0.330 g, 1.0 mmol, obtenida del Ejemplo 34(c)) y carbonato de guanidina (0.45 g, 2.50 mmol). Después de purificación mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc 1 :2), se obtuvo el compuesto del título (0.170 g, 51 %) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.29 (s, 1 H), 7.63 (d, J= 2.7 Hz, 1 H), 5.10 (br.s., 2 H), 4.88-4.76 (m, 1 H), 4.16-4.07 (m, 2 H), 3.53-3.42 (m, 2 H), 2.80-2.65 (m, 2 H), 1.89-1.81 (m, 2 H); MS (ES) *m/z* 332 (M+1).

Ejemplo 34 (e) Clorhidrato de 5-fluoro-N-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina

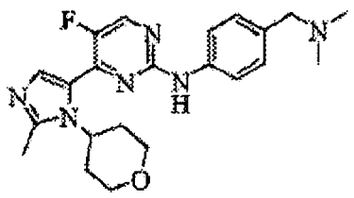


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 33(b). Usando 5-fluoro-4-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (33 mg, 0.100 mmol, obtenida del Ejemplo 34(d)) y 1-(4-bromo-bencenosulfonil)-4-metilpiperazina (descrito en el WO 2003004472) (29 mg, 0.090 mmol), se obtuvo la base del compuesto del título (48 mg, 94 %) después de purificación mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2/MeOH 30:1 a 15:1). El clorhidrato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general D.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.68 (br s, 1 H), 10.41 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 7.97 (d, J o = 8.4 Hz, 2 H), 7.71 (d, J= 8.4 Hz, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 4.84-4.75 (m, 1 H), 3.89-3.80 (m, 2 H), 3.77-3.68 (m, 2 H), 3.47-3.39 (m, 2 H), 3.33-3.23 (m, 2 H), 3.16-3.08 (m, 2 H), 2.73 (s, 3 H), 2.68-2.59 (m, 2 H), 2.20-2.10 (m, 2 H), 1.97-1.90 (m, 2 H); MS (ES) *m/z* 570 (M+1).

Ejemplo 35

N-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina

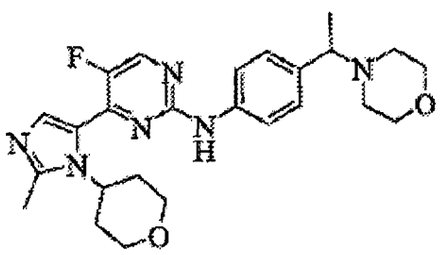


La 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (50 mg, 180 μmol, obtenida del 7(e)) y 1-(4-bromofenil)-N,N-dimetilmetanamina (38.6 mg, 180 μmol) en dioxano seco (2.3 mL) se purgaron com Ar (gas) por 10 min. Se agregaron $Pd_2(dba)_3$ (8.3 mg, 9 μmol), X-Phos (8.6 mg, 18 μmol) y Cs_2CO_3 (102 mg, 289 μmol) y se burbujeó Ar (gas) a través de la mezcla por 5 min antes de calentamiento a +90 °C por 47 h. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró a través de tierra de diatomácea. Los orgánicos fueron lavados con agua, secados (Na_2SO_4), filtrados y concentrados. El crudo fue purificado mediante cromatografía flash de gel de sílice $CHCl_3$/MeOH 9:1 - 4:1 para dar 50 mg (68%).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.52 (s, 1 H), 8.56 (d, 1 H), 7.53 (d, 2 H), 7.34 (d, 1 H), 7.18 (d, 2 H), 5.04 (m, 1 H), 3.79 (m, 2 H), 3.35 (s, 2 H), 3.06 (t, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.21- s 2.11 (m, 8 H), 1.78 (m, 2 H); MS (ES) *m/z* 409 (M-1).

Ejemplo 36

5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-N-[4-(1-morfolin-4-iletil)fenil]pirimidin-2-amina

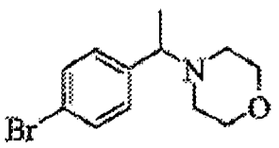


La 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (50 mg, 180 μmol, obtenida del Ejemplo 7(e)) y 4-[1-(4-

bromofenil)etil]morfolina (obtenida del Ejemplo 36(a)) (48.7 mg, 180 μmol) en dioxano seco (2.3 mL) se purgaron con Ar (gas) por 10 min. Se agregaron $Pd_2(dba)_3$ (8.3 mg, 9 μmol), X-Phos (8.6 mg, 18 μmol) y Cs_2CO_3 (102 mg, 289 μmol) y se burbujeó Ar (g) a través de la mezcla por 5 min antes de calentamiento a +90 °C por 45 h. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró a través de tierra de diatomácea. Los orgánicos fueron lavados con agua, secados (Na_2SO_4), filtrados y concentrados. El crudo fue purificado dos veces mediante cromatografía flash de gel de sílice $CHCl_3$/MeOH 20:1 y EtOAc/MeOH 40:1 - 20:1 para dar 53 mg del compuesto del título (63%).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.51 (s, 1 H), 8.55 (d, 1 H), 7.52 (d, 2 H), 7.33 (d, 1 H), 7.18 (d, 2 H), 5.05 (m, 1 H), 3.80 (m, 2 H), 3.54 (t, 4 H), 3.28 (q, 1 H), 3.08 (t, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.37 (m, 2 H), 2.28-2.11 (m, 4 H), 1.78 (m, 2 H), 1.26 (d, 3 H); MS (ES) *m/z* 465 (M-1).

Ejemplo 36(a) *4-[1-(4-bromofenil)etil]morfolina*

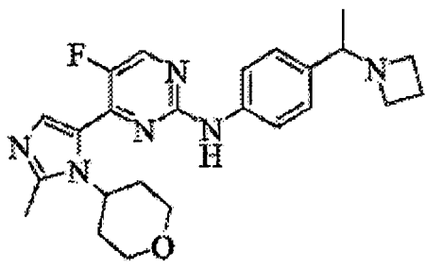


Se agregaron DIPEA (1.98 mL, 11.4 mmol) y morfolina (398 μL, 4.56 mmol) a 1-bromo-4-(1-cloroetil)benceno (Woolman et al. *J. Chem. Soc.* **1943**, 99-101) (500 mg, 2.28 mmol) en MeCN seco (2.5 mL) y la solución se calentó a +60 °C por 72 h. La mezcla se dejó enfriar, se concentró y diluyó en CH_2Cl_2. Los orgánicos fueron lavados con agua, salmuera y agua, se secaron (Na_2SO_4), filtraron y concentraron para dar 616 mg (100%) del producto deseado.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.50 (m, 2 H), 7.26 (m, 2 H), 3.54 (m, 4 H), 3.33 (q, 1 H), 2.38 (m, 2 H), 2.24 (m, 2 H), 1.24 (d, 3 H); MS (ES) m/z 270/272 (M/M+2).

Ejemplo 37

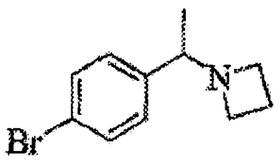
N-[4-(1-azetidin-1-iletil)fenil]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina



La 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (50 mg, 180 μmol, obtenida del Ejemplo 7(e)) y 1-[1-(4-bromofenil)etil]azetidina (obtenida del Ejemplo 37(a)) (43.3 mg, 180 μmol) en dioxano seco (2.3 mL) se purgaron con Ar (gas) por 10 min. Se agregaron $Pd_2(dba)_3$ (8.3 mg, 9 μmol), X-Phos (8.6 mg, 18 μmol) y Cs_2CO_3 (102 mg, 289 μmol) y se burbujeó Ar (g) a través de la mezcla por 5 min antes del calentamiento a +90 °C por 51 h. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró a través de tierra de diatomácea. Los orgánicos fueron lavados con agua, secados (Na_2SO_4), filtrados y concentrados. El crudo fue purificado mediante cromatografía flash de gel de sílice $CHCl_3$/MeOH 9:1- 3:1 para dar 40 mg (51%).

RMN ^{1}H (600 MHz, CD_3OD) δ 8.39 (d, 1 H), 7.55 (d, 2 H), 7.42 (d, 1 H), 7.26 (d, 2 H), 5.21 (m, 1 H), 3.91 (m 2 H), 3.52 (m, 1 H), 3.41 (m, 2 H), 3.25 (m, 2 H), 3.19 (t, 2 H), 2.61 (s, 3 H), 2.34 (m, 2 H), 2.11 (quinteto, 2 H), 1.86 (m, 2 H), 1.27 (d, 3 H); MS (ES) m/z 435 (M-1).

Ejemplo 37 (a) *1-[1-(4-bromofenil)etil]azetidina*

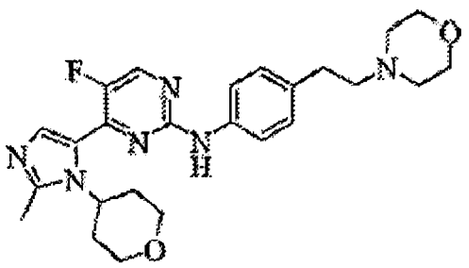


Se agregaron DIPEA (1.98 mL, 11.4 mmol) y azetidina (307 µL, 4.56 mmol) a 1-bromo-4-(1-cloroetil)benceno (Woolman et al. *J Chem. Soc.* **1943**, 99-101) (500 mg, 2.28 mmol) en MeCN seco (2.5 mL) y la solución fue calentada a +60 °C por 74 h. Se agregó más azetidina (100 µL, 1.48 mmol), y después de calentamiento por 23 horas mças, se agregaron incluso más azetidina (100 µL, 1.48 mmol) y DIPEA (500 µL, 2.87 mmol) y la mezcla se calentó por un adicional de 27 h. Después de enfriamiento y concentración, el crudo se diluyó con CH_2Cl_2. Los orgánicos fueron lavados con agua, salmuera y agua, se secaron (Na_2SO_4), filtraron y concentraron para dar 481 mg (87%) del producto deseado.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 (m, 2 H), 7.24 (m, 2 H), 3.22 (q, 1 H), 3.04 (m, 2 H), 2.96 (m, 2 H), 1.88 (quinteto, 2 H), 1.05 (d, 3 H); MS (ES) m/z 240/242 (M/M+2).

Ejemplo 38

5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-N-[4-(2-morfolin-4-iletil)fenil]pirimidin-2-amina

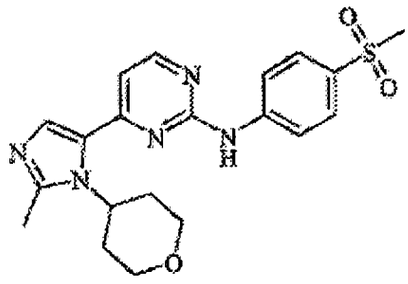


La 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (50 mg, 180 μmol, obtenida del Ejemplo 7(e)) y 4-[2-(4-bromofenil)etil]morfolina (King et al. *Tet. Lett.* **2005**, 46, 1471-1474) (48.7 mg, 180 μmol) en dioxano seco (2.3 mL) se purgaron con Ar (gas) por 10 min. Se agregaron $Pd_2(dba)_3$ (8.3 mg, 9 μmol), X-Phos (8.6 mg, 18 μmol) y Cs_2CO_3 (102 mg, 289 μmol) y se burbujeó Ar (g) a través de la mezcla por 5 min antes de calentamiento a +90 °C por 72 h. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró a través de tierra de diatomácea. Los orgánicos fueron lavados con agua, secados (Na_2SO_4), filtrados y concentrados. El crudo fue purificado mediante cromatografía flash de gel de sílice EtOAc/MeOH 20:1-5:1, el residuo se disolvió en $CHCl_3$ y se filtró a través de fibra de lana empacada ajustadamente y se concentró para dar 41 mg del compuesto del título (49%).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (s, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 7.46 (d, 2 H), 7.33 (d, 1 H), 7.12 (d, 2 H), 5.03 (m, 1 H), 3.80 (m, 2 H), 3.57 (t, 4 H), 3.03 (t, 2 H), 2.68 (t, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.47 (m, 2 H), 2.41 (m, 4 H), 2.15 (m, 2 H), 1.76 (m, 2 H); MS (ES) m/z 467 (M+1).

Ejemplo 39

***N*-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina**

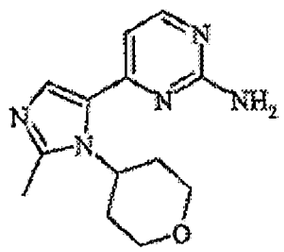


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E usando 4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 39(a)) (60.4 mg, 0.233 mmol), 1-bromo-4-

(metilsulfonil)benceno (54.8 mg, 0.233 mmol), Cs_2CO_3 (152 mg, 0.466 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (5 mg, 0.006 mmol) y X-Phos (7 mg, 0.012 mmol) para dar el compuesto del título (48 mg, 50%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.43 (d, J=5.3 Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 7.78 - 7.88 (m, 4 H) 7.43 (s, 1 H) 7.02 (d, J=5.3 Hz, 1 H) 5.12 - 5.24 (m, 1 H) 4.04 (dd, J=I 1.5, 4.4 Hz, 2 H) 3.24 - 3.34 (m, 2 H) 3.04 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 2.39 - 2.53 (m, 2 H) 1.85 (dd, J=12.4, 2.8 Hz, 2 H); MS (ESI) *m/z* 414 (M + 1).

Ejemplo 39(a) *4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina*



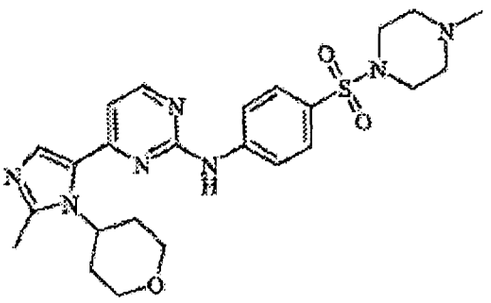
La (2*E*)-3-dimetilamino-1-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona (descrita dentro de WO 2005101997) (1.824 g, 6.925 mmol) y carbonato de guanidina (3.12 g, 17.31 mmol) se disolvieron en n-BuOH (31 mL) y se agregó MeONa (1.50 g, 27.70 mmol). La mezcla se calentó a +125°C (temperatura del baño de aceite) por 20 horas. Se adicionó NH_4Cl saturado (20 mL) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3x30 mL). El secado (Na_2SO_4), la filtración y concentración produjo un producto crudo que fue purificado mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2/MeOH 25:1 → 20:1 → 15:1) para dar un sólido (1.3 g, 72%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.24 (d, J=5.3 Hz, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 6.83 (d, J=5.3 Hz, 1 H) 5.23 - 5.34 (m, 1 H) 5.04 (s, 2 H) 4.13 (dd, J=11.6, 4.5 Hz, 2 H)

3.44 - 3.54 (m, 2 H) 2.60 (s, 3 H) 2.43 - 2.56 (m, 2 H) 1.85 - 1.93 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 260 (M + 1).

Ejemplo 40

***N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina**

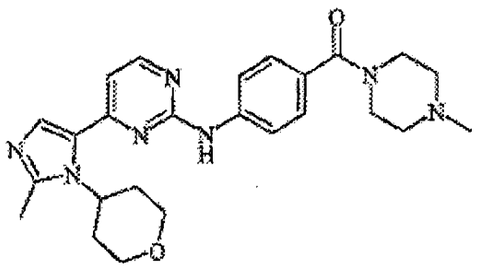


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E usando 4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidm-2-amina (64.6 mg, 0.249 mmol, obtenida del Ejemplo 39(a)), 1-[(4-bromofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina (descrita en WO 2003004472) (79.5 mg, 0.249 mmol), Cs_2CO_3 (162 mg, 0.498 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (6 mg, 0.006 mmol) y X-Phos (7 mg, 0.013 mmol) para dar el compuesto del título (54 mg, 43%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.42 (d, J=5.3 Hz, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 7.75 - 7.81 (m, 2 H) 7.65 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.41 (s, 1 H) 7.00 (d, J=5.3 Hz, 1 H) 5.12 - 5.26 (m, 1 H) 4.05 (dd, J=11.6, 4.3 Hz, 2 H) 3.24 - 3.36 (m, 2 H) 3.02 (s, 4 H) 2.61 (s, 3 H) 2.37 - 2.53 (m, 6 H) 2.24 (s, 3 H) 1.85 (dd, J=12.1, 2.8 Hz, 2 H); MS (ESI) *m/z* 498 (M + 1).

Ejemplo 41

N-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina

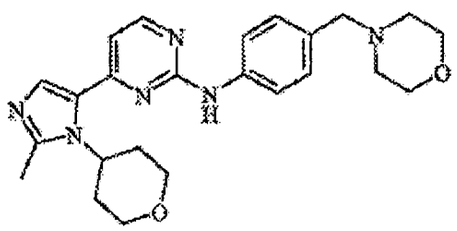


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E usando 4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (64.5 mg, 0.249 mmol, obtenida del Ejemplo 39(a)), 1-(4-bromobenzoil)-4-metilpiperazina (descrita en WO 2003004472) (70.4 mg, 0.249 mmol), Cs_2CO_3 (162 mg, 0.497 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (6 mg, 0.006 mmol) y X-Phos (7 mg, 0.012 mmol) para dar el compuesto del título (42 mg, 37%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.38 (d, J=5.3 Hz, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 7.62 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.33 - 7.42 (m, 3 H) 6.94 (d, J=5.3 Hz, 1 H) 5.17 - 5.27 (m, 1 H) 4.01 (dd, J=11.5, 4.4 Hz, 2 H) 3.64 (s, 4 H) 3.16 - 3.32 (m, 2 H) 2.60 (s, 3 H) 2.33 - 2.53 (m, 6 H) 2.31 (s, 3 H) 1.84 (dd, J=12.3, 2.7 Hz, 2 H); MS (ESI) *m/z* 462 (M + 1).

Ejemplo 42

4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]pirimidin-2-amina



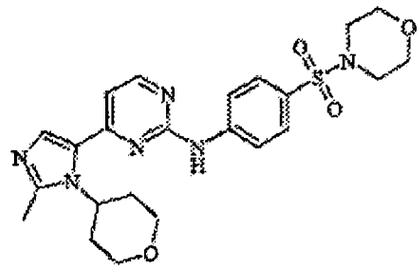
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E usando 4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (65.8 mg, 0.254 mmol, obtenida del Ejemplo 39(a)), 4-(4-bromobencil)morfolina (65.0

mg, 0.254 mmol), Cs_2CO_3 (165 mg, 0.508 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (6 mg, 0.006 mmol) y X-Phos (7 mg, 0.013 mmol) para dar el compuesto del título (24 mg, 21%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.29 (d, J=5.3 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.31 (s, 2 H) 7.19 (d, J=7.8 Hz, 2 H) 6.83 (d, J=5.3 Hz, 1 H) 5.16 - 5.28 (m, 1 H) 3.88 (dd, J=11.6, 4.3 Hz, 2 H) 3.59 - 3.68 (m, 4 H) 3.39 (s, 2 H) 3.03 - 3.14 (m, 2 H) 2.54 (s, 3 H) 2.35 - 2.42 (m, 4 H) 2.22 - 2.35 (m, 2 H) 1.76 (dd, J=12.3, 2.4 Hz, 2 H); MS (ESI) *m/z* 435 (M + 1).

Ejemplo 43

4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina

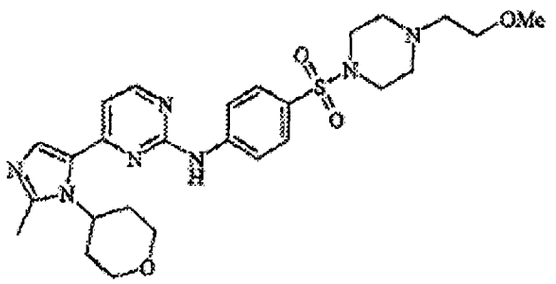


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E usando 4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (66.5 mg, 0.256 mmol, obtenida del Ejemplo 39(a)), 4-[(4-bromofenil)sulfonil]morfolina (78.5 mg, 0.256 mmol), Cs_2CO_3 (167 mg, 0.513 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (6 mg, 0.006 mmol) y X-Phos (7 mg, 0.013 mmol) para dar el compuesto del título (30 mg, 24%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.44 (d, J=5.3 Hz5 1 H) 7.83 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.69 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.64 (s, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.03 (d, J=5.3 Hz, 1 H) 5.10 - 5.24 (m, 1 H) 4.09 (dd, J=11.5, 4.4 Hz, 2 H) 3.69 - 3.80 (m, 4 H) 3.30 - 3.41 (m, 2 H) 2.94 - 3.07 (m, 4 H) 2.63 (s, 3 H) 2.44 - 2.59 (m, 2 H) 1.87 (dd, J=12.4, 2.8 Hz, 2 H); MS (ESI) *m/z* 485 (M + 1).

Ejemplo 44

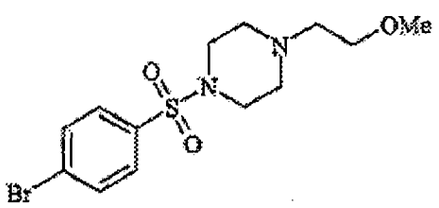
***N*-(4-{[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]sulfonil}fenil)-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E usando 4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (76.0 mg, 0.293 mmol, obtenida del Ejemplo 39(a)), 1-[(4-bromofenil)sulfonil]-4-(2-metoxietil)piperazina (106.5 mg, 0.293 mmol, obtenida del Ejemplo 44(a)), Cs_2CO_3 (191 mg, 0.586 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (7 mg, 0.007 mmol) y X-Phos (9 mg, 0.015 mmol) para dar el compuesto del título (41 mg, 26%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.43 (d, J=5.3 Hz, 1 H) 7.78 (d, J=9.1 Hz, 3 H) 7.66 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.42 (s, 1 H) 7.01 (d, J=5.3 Hz, 1 H) 5.14 - 5.25 (m, 1 H) 4.06 (dd, J=11.5, 4.4 Hz, 2 H) 3.43 (t, J=5.3 Hz, 2 H) 3.26 - 3.37 (m, 5 H) 3.05 (s, 4 H) 2.62 (s, 3 H) 2.55 (q, J=5.5 Hz, 6 H) 2.40 - 2.53 (m, 2 H) 1.86 (dd, J=12.3, 2.7 Hz, 2 H); MS (ESI) *m/z* 542 (M + 1).

Ejemplo 44(a) *1-[(4-bromofenil)sulfonil]-4-(2-metoxietil)piperazina*



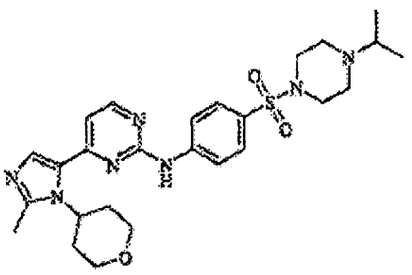
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general F usando

cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (201.7 mg, 0.789 mmol) y 1-(2-metoxietil)piperazina (113.8 mg, 0.789 mmol) para dar el compuesto del título (277 mg, 97%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.64 - 7.69 (m, 2 H) 7.57 - 7.62 (m, 2 H) 3.47 (t, J=5.2 Hz, 2 H) 3.30 (s, 3 H) 3.08 (s, 4 H) 2.62 (d, J=4.8 Hz, 6 H); MS (ESI) m/z 364 (M + 1).

Ejemplo 45

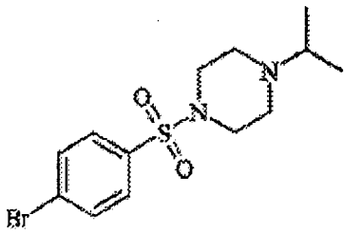
N-{4-[(4-isopropilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E usando 4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (72.4 mg, 0.279 mmol, obtenida del Ejemplo 39(a)), 1-[(4-bromofenil)sulfonil]-4-isopropilpiperazina (preparada como se describe en el Ejemplo 45a) (97.0 mg, 0.279 mmol), Cs_2CO_3 (182.0 mg, 0.559 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (6 mg, 0.007 mmol) y X-Phos (8 mg, 0.014 mmol) para dar el compuesto del título (35 mg, 24%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.43 (d, J=5.1 Hz, 1 H) 7.75 - 7.81 (m, 2 H) 7.72 (s, 1 H) 7.67 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.43 (s, 1 H) 7.02 (d, J=5.1 Hz, 1 H) 5.14 - 5.25 (m, 1 H) 4.07 (dd, J=11.5, 4.4 Hz, 2 H) 3.27 - 3.38 (m, 2 H) 3.02 (s, 4 H) 2.64 - 2.71 (m, 1 H) 2.62 (s, 3 H) 2.55 - 2.61 (m, 4 H) 2.41 - 2.54 (m, 2 H) 1.86 (dd, J=12.4, 2.8 Hz, 2 H) 0.99 (d, J=6.6 Hz, 6 H); MS (ESI) *m/z* 526 (M + 1).

Ejemplo 45(a) *1-[(4-bromofenil)sulfonil]-4-isopropilpiperazina*

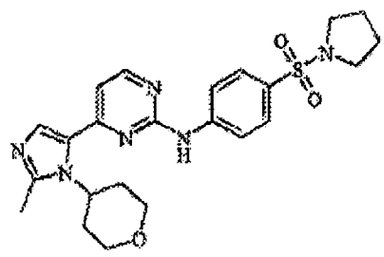


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general F usando cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (272.5 mg, 1.067 mmol) y 1-isopropilpiperazina (136.7 mg, 1.067 mmol) para dar el compuesto del título (360 mg, 97%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.64 - 7.70 (m, 2 H) 7.59 - 7.64 (m, 2 H) 3.02 (s, 4 H) 2.64 - 2.72 (m, 1 H) 2.55 - 2.63 (m, 4 H) 1.00 (d, J=6.6 Hz, 6 H); MS (ESI) *m/z* 348 (M + 1).

Ejemplo 46

4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina

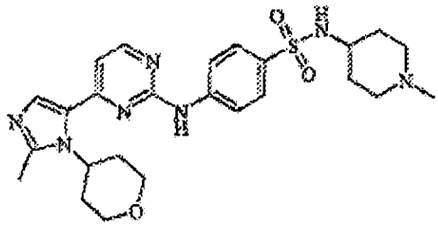


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E usando 4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (62.4 mg, 0.241 mmol, obtenida del Ejemplo 39(a)), 1-[(4-bromofenil)sulfonil]pirrolidina (69.8 mg, 0.241 mmol), Cs_2CO_3 (156.8 mg, 0.481 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (6 mg, 0.006 mmol) y X-Phos (7 mg, 0.012 mmol) para dar el compuesto del título (58 mg, 51%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.43 (d, J=5.3 Hz, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 7.72 - 7.81 (m, 4 H) 7.42 (s, 1 H) 7.00 (d, J=5.3 Hz, 1 H) 5.13 - 5.24 (m, 1 H) 4.05 (dd, J=11.5, 4.4 Hz, 2 H) 3.26 - 3.36 (m, 2 H) 3.18 - 3.26 (m, 4 H) 2.61 (s, 3 H) 2.40 - 2.53 (m, 2 H) 1.85 (dd, J=12.3, 2.7 Hz, 2 H) 1.70 - 1.78 (m, 4 H); MS (ESI) *m/z* 469 (M+ 1).

Ejemplo 47

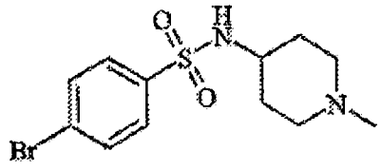
(*N*-(1-metilpiperidin-4-il)-4-({4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E usando 4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (71.5 mg, 0.276 mmol, obtenida del Ejemplo 39(a)), 4-bromo-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)bencenosulfonamida (obtenida del Ejemplo 47(a)) (91.9 mg, 0.276 mmol), Cs_2CO_3 (179.7 mg, 0.552 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (6 mg, 0.007 mmol) y X-Phos (8 mg, 0.014 mmol) para dar el compuesto del título (61 mg, 43%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.44 (d, J=5.3 Hz, 1 H) 7.81 (q, J=9.1 Hz, 4 H) 7.45 (s, 1 H) 7.04 (d, J=5.3 Hz, 1 H) 5.12 - 5.24 (m, 1 H) 4.10 (dd, J=11.6, 4.5 Hz, 2 H) 3.34 (t, J=11.1 Hz, 2 H) 3.00 (s, 2 H) 2.62 - 2.68 (m, 4 H) 2.53 (dd, J=12.6, 4.5 Hz, 4 H) 2.45 (s, 3 H) 2.02 (s, 3 H) 1.88 (dd, J=12.9, 3.3 Hz, 2 H) alguna superposición de protones; MS (ESI) *m/z* 512 5 (M + 1).

Ejemplo 47 (a) *4-bromo-N-(1-metilpiperidin-4-il)bencenosulfonamida*

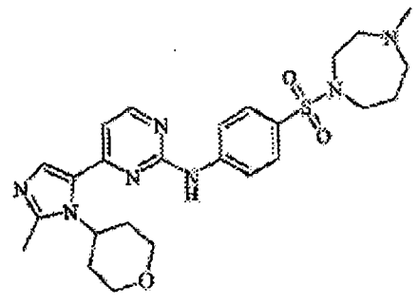


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general F usando cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (200.5 mg, 0.785 mmol) y 1-metilpiperidin-4-amina (89.6 mg, 0.785 mmol) para dar el compuesto del título (245 mg, 94%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.72 - 7.78 (m, 2 H) 7.63 - 7.68 (m, 2 H) 3.11 - 3.22 (m, 1 H) 2.70 (d, J=11.6 Hz, 2 H) 2.24 (s, 3 H) 2.03 (t, J=10.9 Hz, 2 H) 1.73 - 1.83 (m, 2 H) 1.44 - 1.57 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 334 (M + 1).

Ejemplo 48

***N*-{4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina**

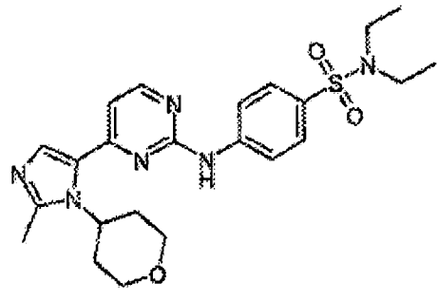


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E usando 4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (53.0 mg, 0.204 mmol, obtenida del Ejemplo 39(a)), 1-[(4-bromofenil)sulfonil]-4-metil-1,4-diazepan (como se describe en WO 2003004472) (75.6 mg, 0.204 mmol), Cs_2CO_3 (199.8 mg, 0.613 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (5 mg, 0.005 mmol) y X-Phos (6 mg, 0.010 mmol) para dar el compuesto del título (15 mg, 15%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.43 (d, J=5.3 Hz, 1 H) 7.69 - 7.81 (m, 4 H) 7.61 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.02 (d, J=5.3 Hz, 1 H) 5.12 - 5.24 (m, 1 H) 4.08 (dd, J=11.6, 4.5 Hz, 2 H) 3.27 - 3.46 (m, 6 H) 2.64 - 2.73 (m, 4 H) 2.63 (s, 3 H) 2.44 - 2.57 (m, 2 H) 2.38 (s, 3 H) 1.82 - 1.94 (m, 4 H); MS (ESI) *m/z* 512 (M + 1).

Ejemplo 49

***N,N*-dietil-4-({4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)bencenosulfonamida**

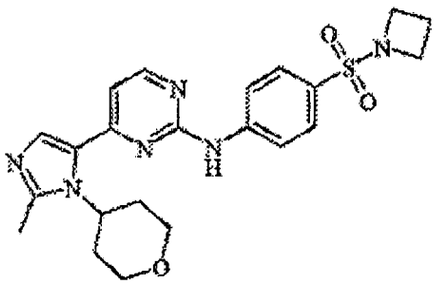


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E usando 4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (54.9 mg, 0.212 mmol, obtenida del Ejemplo 39(a)), 4-bromo-N,N-dietilbencenosulfonamida (como se describe en *J. Med. Chem.*, 2000, **43**, 3878) (61.9 mg, 0.212 mmol), Cs_2CO_3 (138.0 mg, 0.423 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (5 mg, 0.005 mmol) y X-Phos (6 mg, 0.011 mmol) para dar el compuesto del título (69 mg, 69%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.41 (d, J=5.3 Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 7.67 - 7.77 (m, 4 H) 7.40 (s, 1 H) 6.99 (d, J=5.1 Hz, 1 H) 5.13 - 5.24 (m, 1 H) 4.02 (dd, J=11.5, 4.4 Hz, 2 H) 3.24 - 3.33 (m, 2 H) 3.21 (q, J=7.2 Hz, 4 H) 2.60 (s, 3 H) 2.36 - 2.51 (m, 2 H) 1.84 (dd, J=12.4, 2.8 Hz, 2 H) 1.11 (t, J=7.2 Hz, 6 H); MS (ESI) *m/z* 471 (M + 1).

Ejemplo 50

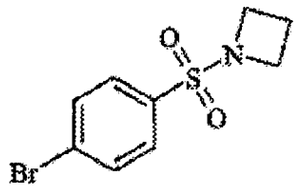
***N*-[4-(azetidin-1-ilsulfonil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E usando 4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (59.2 mg, 0.228 mmol, obtenida del Ejemplo 39(a)), 1-[(4-bromofenil)sulfonil]azetidina (obtenida del Ejemplo 50(a)) (63.0 mg, 0.228 mmol), Cs_2CO_3 (148.8 mg, 0.457 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (5 mg, 0.006 mmol) y X-Phos (7 mg, 0.011 mmol) para dar el compuesto del título (28 mg, 27%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.45 (d, J=5.3 Hz, 1 H) 7.81 - 7.88 (m, 2 H) 7.74 - 7.81 (m, 3 H) 7.44 (s, 1 H) 7.03 (d, J=5.3 Hz, 1 H) 5.13 - 5.25 (m, 1 H) 4.08 (dd, J=11.6, 4.5 Hz, 2 H) 3.77 (t, J=7.7 Hz, 4 H) 3.28 - 3.39 (m, 2 H) 2.63 (s, 3 H) 2.43 - 2.57 (m, 2 H) 2.02 - 2.11 (m, 2 H) 1.87 (dd, J=12.4, 2.8 Hz, 2 H); MS (ESI) *m/z* 455 (M + 1).

Ejemplo 50(a) 1-[(4-bromofenil)sulfonil]azetidina

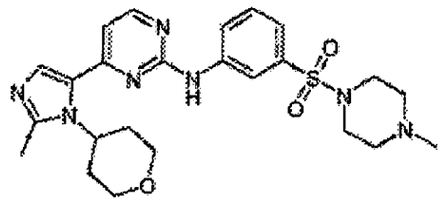


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general F usando cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (314.4 mg, 1.230 mmol) y azetidina (70.3 mg, 1.230 mmol) para dar el compuesto del título (315 mg, 93%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.72 (d, J=1.5 Hz, 4 H) 3.80 (t, 4 H) 2.06 - 2.17 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 277 (M + 1).

Ejemplo 51

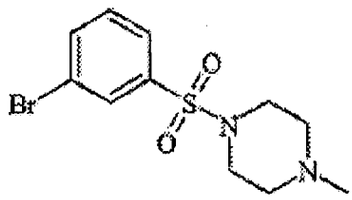
***N*-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E usando 4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (60.1 mg, 0.232 mmol, obtenida del Ejemplo 39(a)), 1-[(3-bromofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina (obtenida del Ejemplo 51a) (74.0 mg, 0.232 mmol), Cs_2CO_3 (151.0 mg, 0.464 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (5 mg, 0.006 mmol) y X-Phos (7 mg, 0.012 mmol) para dar el compuesto del título (65 mg, 57%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.38 (d, J=5.3 Hz, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 7.86 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 7.34 - 7.46 (m, 3 H) 6.95 (d, J=5.3 Hz, 1 H) 5.12 - 5.24 (m, 1 H) 3.99 (dd, J=11.5, 4.2 Hz, 2 H) 3.20 (t, J=11.2 Hz, 2 H) 3.03 (s, 4 H) 2.59 (s, 3 H) 2.30 - 2.48 (m, 6 H) 2.22 (s, 3 H) 1.84 (dd, J=12.1, 2.5 Hz, 2 H); MS (ESI) *m/z* 498 (M + 1).

Ejemplo 51 (a) *1-[(3-bromofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina*

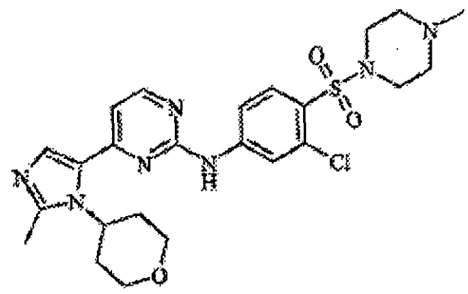


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general F usando cloruro de 3-bromobencenosulfonilo (357.1 mg, 1.398 mmol) y 1-metilpiperazina (153.9 mg, 1.537 mmol) para dar el compuesto del título (393 mg, 100%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.90 (t, J=1.8 Hz, 1 H) 7.71 - 7.75 (m, 1 H) 7.66 - 7.70 (m, 1 H) 7.41 (t, J=8.0 Hz, 1 H) 3.06 (s, 4 H) 2.45 - 2.53 (m, 4 H) 2.28 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 320 (M + 1).

Ejemplo 52

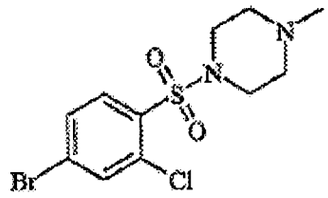
***N*-{3-cloro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E usando 4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (59.0 mg, 0.228 mmol, obtenida del Ejemplo 39(a)), 1-[(4-bromo-2-clorofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina (obtenida del Ejemplo 52(a)) (80.5 mg, 0.228 mmol), Cs_2CO_3 (148.3 mg, 0.455 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (5 mg, 0.006 mmol) y X-Phos (7 mg, 0.011 mmol) para dar el compuesto del título (59 mg, 49%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.43 (d, J=5.3 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 8.00 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 7.50 (dd, J=8.7, 2.1 Hz, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.03 (d, J=5.3 Hz, 1 H) 5.12 - 5.24 (m, 1 H) 4.05 (dd, J=11.5, 4.4 Hz, 2 H) 3.22 - 3.35 (m, 6 H) 2.61 (s, 3 H) 2.37 - 2.52 (m, 6 H) 2.26 (s, 3 H) 1.87 (dd, J=12.4, 2.8 Hz, 2 H); MS (ESI) *m/z* 533 (M + 1).

Ejemplo 52(a) *1-[(4-bromo-2-clorofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina*

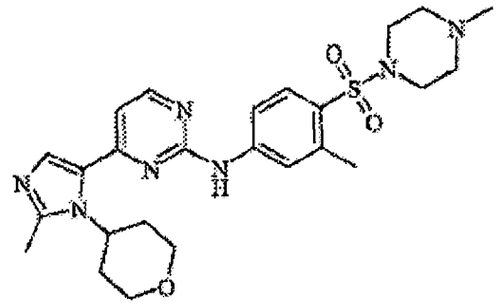


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general F usando cloruro de 4-bromo-2-clorobencenosulfonilo (326.0 mg, 1.124 mmol) y 1-metilpiperazina (123.9 mg, 1.234 mmol) para dar el compuesto del título (406 mg, 100%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.86 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 7.51 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H) 3.26 - 3.34 (m, 4 H) 2.42 - 2.49 (m, 4 H) 2.29 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 354 (M + 1).

Ejemplo 53

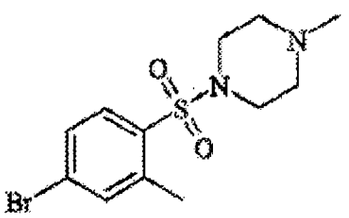
***N*-{3-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E usando 4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (60.1 mg, 0.232 mmol, obtenida del Ejemplo 39(a)), 1-[(4-bromo-2-metilfenil)sulfonil]-4-metilpiperazina (obtenida del Ejemplo 53(a)) (77.2 mg, 0.232 mmol), Cs_2CO_3 (151.0 mg, 0.463 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (5 mg, 0.006 mmol) y X-Phos (7 mg, 0.012 mmol) para dar el compuesto del título (49 mg, 41%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.42 (d, J=5.3 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 7.63 - 7.70 (m, 2 H) 7.46 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 6.99 (d, J=5.3 Hz, 1 H) 5.13 - 5.25 (m, 1 H) 4.05 (dd, J=11.6, 4.3 Hz, 2 H) 3.24 - 3.35 (m, 2 H) 3.11 - 3.22 (m, 4 H) 2.60 (d, J=7.6 Hz, 6 H) 2.38 - 2.53 (m, 6 H) 2.27 (s, 3 H) 1.84 (dd, J=12.3, 2.7 Hz, 2 H); MS (ESI) *m/z* 512 (M + 1).

Ejemplo 53 (a) *1-[(4-bromo-2-metilfenil)sulfonil]-4-metilpiperazina*

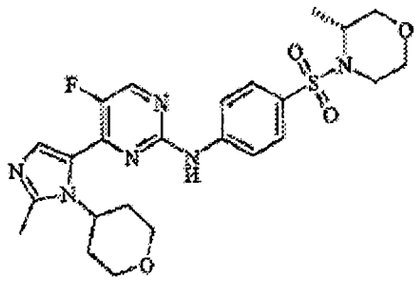


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general F usando cloruro de 4-bromo-2-metilbencenosulfonilo (332.6 mg, 1.234 mmol) y 1-metilpiperazina (135.9 mg, 1.357 mmol) para dar el compuesto del título (411 mg, 100%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.75 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.44 - 7.52 (m, 2 H) 3.23 (s, 4 H) 2.61 (s, 3 H) 2.49 (s, 4 H) 2.32 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 334 (M + 1).

Ejemplo 54

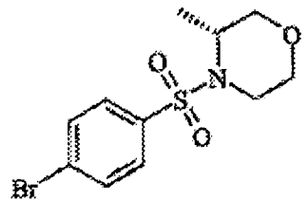
5-fluoro-*N*-(4-{[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]sulfonil}fenil)-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (52.0 mg, 0.188 mmol, obtenida del Ejemplo 7(e)), (3*R*)-4-[(4-bromofenil)sulfonil]-3-metilmorfolina (obtenida del Ejemplo 54(a)) (60.0 mg, 0.188 mmol), Cs_2CO_3 (122.2 mg, 0.375 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0.005 mmol) y X-Phos (7 mg, 0.009 mmol) para dar el compuesto del título (24 mg, 25%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.36 (d, J=3.0 Hz, 1 H) 7.70 - 7.77 (m, 5 H) 7.68 (d, J=3.8 Hz, 1 H) 4.99 - 5.12 (m, 1 H) 4.10 (dd, J=11.7, 4.7 Hz, 2 H) 3.92 (q, J=6.7 Hz, 1 H) 3.78 - 3.85 (m, 1 H) 3.54 - 3.63 (m, 2 H) 3.40 - 3.52 (m, 2 H) 3.34 (t, J=11.6 Hz, 2 H) 3.21 - 3.30 (m, 1 H) 2.65 (s, 3 H) 2.48 - 2.62 (m, 2 H) 1.87 (dd, J=12.8, 3.7 Hz, 2 H) 1.17 (d, J=6.8 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 517 (M + 1).

Ejemplo 54(a) *(3R)-4-[(4-bromofenil)sulfonil]-3-metilmorfolina*

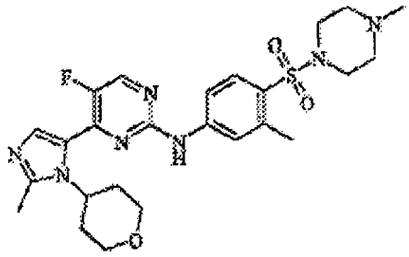


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general F usando cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (294.9 mg, 1.154 mmol) y (3*R*)-3-metilmorfolina (128.4 mg, 1.269 mmol) para dar el compuesto del título (368 mg, 99%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.67 (d, J=2.3 Hz, 4 H) 3.80 - 3.86 (m, 1 H) 3.58 (d, J=2.3 Hz, 2 H) 3.42 - 3.50 (m, 2 H) 3.21 - 3.30 (m, 1 H) 1.45 (d, J=6.6 Hz, 1 H) 1.15 (d, J=6.8 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 321 (M + 1).

Ejemplo 55

5-fluoro-*N*-{3-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina

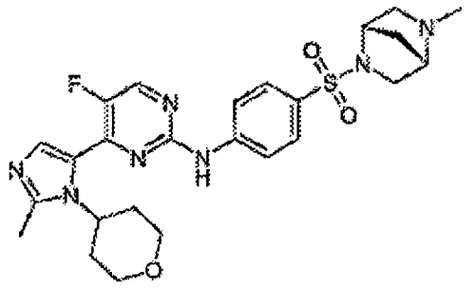


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (54.6 mg, 0.202 mmol, obtenida del Ejemplo 7(e)), 1-[(4-bromo-2-metilfenil)sulfonil]-4-metilpiperazina (obtenida del Ejemplo 53(a)) (67.3 mg, 0.202 mmol), Cs_2CO_3 (131.6 mg, 0.404 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (5 mg, 0.005 mmol) y X-Phos (6 mg, 0.010 mmol) para dar el compuesto del título (46 mg, 43%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.34 (d, J=2.8 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=3.8 Hz, 1 H) 7.57 - 7.63 (m, 2 H) 7.42 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 5.03 - 5.14 (m, 1 H) 4.07 (dd, J=11.6, 4.5 Hz, 2 H) 3.26 - 3.37 (m, 2 H) 3.11 - 3.23 (m, 4 H) 2.63 (s, 3 H) 2.59 (s, 3 H) 2.39 - 2.57 (m, 6 H) 2.27 (s, 3 H) 1.85 (dd, J=12.1, 3.0 Hz, 2 H); MS (ESI) *m/z* 530 (M + 1).

Ejemplo 56

5-fluoro-*N*-(4-{[(1*S*,4*S*)-5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]sulfonil}fenil)-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-iinidazol-5-il]pirimidin-2-amina



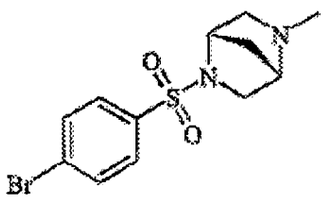
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidm-2-amina (53.3 mg, 0.197 mmol, obtenida del Ejemplo 7(e)), (1*S*,4*S*)-2-[(4-bromofenil)sulfonil]-5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano (obtenido del Ejemplo 56(a)) (65.3 mg, 0.197 mmol), Cs_2CO_3 (128.5 mg, 0.394 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (5 mg, 0.005 mmol) y X-Phos (6 mg, 0.010 mmol) para dar el compuesto del título (60 mg, 57%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.34 (d, J=2.8 Hz, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.73 (s, 4 H) 7.64 (d, J=3.8 Hz, 1 H) 5.00 - 5.12 (m, 1 H) 4.22 (s, 1 H) 4.06 (dd, J=11.6, 4.5 Hz, 2 H) 3.53 (d, J=9.9 Hz, 1 H) 3.27 - 3.37 (m, 3 H) 3.00 (dd, J=9.6, 2.3 Hz, 1 H) 2.83 (dd, J=9.9, 2.5 Hz, 1 H) 2.65 (s, 1 H) 2.62 (s, 3 H) 2.43 - 2.57 (m, 2 H) 2.33 (s, 3 H) 1.85 (dd, J=12.5, 3.4 Hz, 2 H) 1.67 (d, J=9.9 Hz, 1 H) 1.12 (d, J=10.1 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 528 (M + 1).

Ejemplo 56(a) (1S,4S)-2-[(4-bromofenil)sulfonil]-5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano

30395-08

2/2

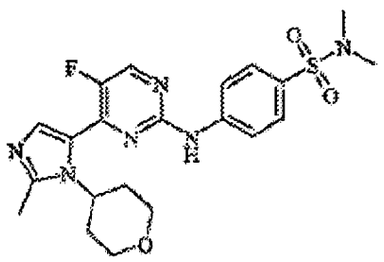


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general F usando cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (309.0 mg, 1.209 mmol), bromhidrato de (1*S*,4*S*)-2-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano (364.5 mg, 1.330 mmol) y también agregando Et_3N (367.1 mg, 3.628 mmol) para dar el compuesto del título (400 mg, 100%).

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.65 - 7.73 (m, 4 H) 4.27 (s, 1 H) 3.56 (dd, J=9.6, 1.3 Hz, 1 H) 3.36 (s, 1 H) 3.02 (dd, J=9.6, 2.3 Hz, 1 H) 2.86 (dd, J=9.9, 2.5 Hz, 1 H) 2.65 (dd, J=10.0, 1.1 Hz, 1 H) 2.36 (s, 3 H) 1.74 (d, J=9.9 Hz, 1 H) 1.17 (d, J=9.9 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 332 (M + 1).

Ejemplo 57

4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]piriinidin-2-il}amino)-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida

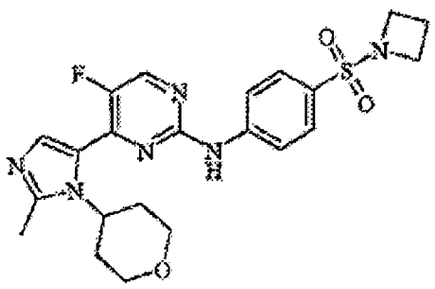


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (54.1 mg, 0.200 mmol, obtenida del Ejemplo 7(e)), 4-bromo-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida (52.9 mg, 0.200 mmol), Cs_2CO_3 (130.4 mg, 0.400 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (5 mg, 0.005 mmol) y X-Phos (6 mg, 0.010 mmol) para dar el compuesto del título (44 mg, 47%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.35 (d, J=2.8 Hz, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.73 - 7.78 (m, 2 H) 7.67 - 7.71 (m, 2 H) 7.65 (d, J=3.8 Hz, 1 H) 5.03 - 5.13 (m, 1 H) 4.07 (dd, J=11.6, 4.5 Hz, 2 H) 3.28 - 3.38 (m, 2 H) 2.69 (s, 6 H) 2.64 (s, 3 H) 2.44 - 2.58 (m, 2 H) 1.86 (dd, J=12.1, 3.0 Hz, 2 H); MS (ESI) *m/z* 461 (M + 1).

Ejemplo 58

***N*-[4-(azetidin-1-ilsulfonil)fenil]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina**

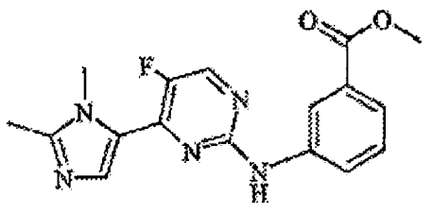


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (54.3 mg, 0.201 mmol, obtenida del Ejemplo 7(e)), 1-[(4-bromofenil)sulfonil]azetidina (55.5 mg, 0.201 mmol, obtenida del Ejemplo 50(a)), Cs_2CO_3 (130.9 mg, 0.402 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (5 mg, 0.005 mmol) y X-Phos (6 mg, 0.010 mmol) para dar el compuesto del título (38 mg, 40%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.36 (d, J=3.0 Hz, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 7.73 - 7.83 (m, 4 H) 7.66 (d, J=3.8 Hz, 1 H) 5.00 - 5.17 (m, 1 H) 4.08 (dd, J=11.6, 4.8 Hz, 2 H) 3.76 (t, J=7.7 Hz, 4 H) 3.28 - 3.40 (m, 2 H) 2.64 (s, 3 H) 2.44 - 2.59 (m, 2 H) 2.01 - 2.13 (m, 2 H) 1.87 (dd, J=12.3, 3.2 Hz, 2 H); MS (ESI) *m/z* 473 (M + 1).

Ejemplo 59

Metil 3-{[4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}benzoato

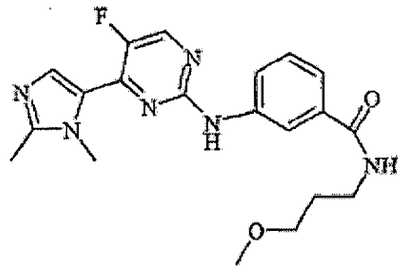


Se mezclaron 2-cloro-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidina (49 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv., obtenida del Ejemplo 1(b)), metil-3-aminobenzoato (38 mg, 0.25 mmol, 1.15 equiv.) y Cs_2CO_3 (0.11 g, 0.33 mmol, 1.5 equiv.) en 1,4-dioxano (2 mL) y la mezcla se lavó con argón por 10 minutos. Se agregaron $Pd_2(dba)_3$ (11mg, 0.012.mmol, 054 equiv.) y X-Phos (11 mg, 0.022 mmol,.0.10 equiv.) y la mezcla de reacción se lavó con argón por otros 10 minutos antes de agitar la reacción por 16 h a +90 °C bajo una atmósfera de Argón. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2, se filtró y evaporó. El residuo fue recuperado en CH_2Cl_2 y la fase orgánica se lavó con H_2O. El agua residual fue removida de la fase orgánica mediante la adición de EtOH absoluto antes de la evaporación. El crudo del producto fue purificado mediante cromatografía flash (gradiente de 100 % de CH_2Cl_2 a 5 % de MeOH en CH_2Cl_2) para dar un sólido (48 mg, 60%).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.81 (s, 1 H) 8.54 (d, 1 H) 8.34 (t, 1 H) 7.92 (dd, 1 H) 7.59 - 7.52 (m, 2 H) 7.43 (t, 1 H) 3.93 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 340 (M-1).

Ejemplo 60

Clorhidrato de 3-[[4-(2,3-dimetilimidazol-4-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il]amino]-N-(3- metoxipropil)benzamida

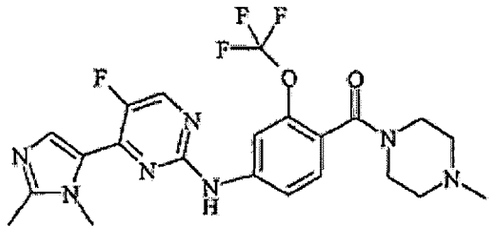


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general G usando cromatografía flash (gradient de 100 % de EtOAc a 5 % de MeOH en EtOAc) para la purificación. Usando metil 3-{[4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}benzoato (44.5 mg, 0.13 mmol, obtenida del Ejemplo 59), $Al(CH_3)_3$ (94 mg, 1.3 mmol, 2.0 M en tolueno) y 3-metoxipropan-1-amina (68.9 mg, 0.78 mmol), se obtuvo la base del compuesto del título (26 mg, 46%) como un sólido. El clorhidrato se preparó de acuerdo con el método descrito dentro del método general D.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.97 (s, 1 H) 8.76 (d, 1 H) 8.45 - 8.38 (m, 1 H) 8.19 (d, 1 H) 8.13 (t, 1 H) 7.83 - 7.76 (m, 1 H) 7.47 (d, 1 H) 7.39 (t, 1 H) 4.02 (s, 3 H) 3.39 - 3.29 (m, 4 H) 3.24 (s, 3 H) 2.67 (s, 3 H) 1.80 - 1.71 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 399 (M+1).

Ejemplo 61

Clorhidrato de [4-[[4-(2,3-dimetilimidazol-4-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il]amino]-2-(trifluorometoxi)fenil]-(4-metilpiperazin-1-il)metanona

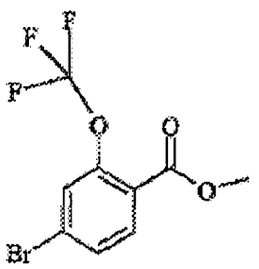


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general G usando cromatografía flash (gradiente de 100 % de diclorometano a 10 % de MeOH en

diclorometano) para la purificación. Usando metil 4-{[4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}-2-(trifluorometoxi)benzoato (obtenido del Ejemplo 61(b)) (33 mg, 0.078 mmol), $Al(CH_3)_3$ (56 mg, 0.78 mmol, 2.0 M en tolueno) y 1-metilpiperazina (47 mg, 0.47 mmol), se obtuvo la base del compuesto del título (18 mg, 40%) como un sólido. El clorhidrato se preparó de acuerdo con el método descrito dentro del método general D.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.34 (s, 1 H) 8.82 (d, 1 H) 8.16 (d, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.83 (dd, 1 H) 7.49 (d, 1 H) 4.03 (s, 3 H) 3.09 - 2.87 (m, 4 H) 2.80 (s, 3 H) 2.66 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 493 (M+1).

Ejemplo 61 (a) *Metil 4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzoato*

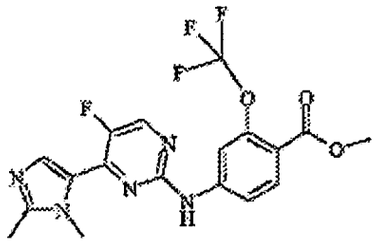


El 4-bromo-1-yodo-2-(trifluorometoxi)benceno (0.340 g, 0.93 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.011 g, 0.049 mmol), dppp (0.020 g, 0.048 mmol) y trietilamina (0.218 g, 2.15 mmol) se suspendieron en MeOH (10 mL) en un recipiente de vidrio de 300 mL. El recipiente fue evacuado y se llenó con gas nitrógeno (se repitió 3 veces) seguido por evacuación y llenado con gas CO (se repitió 2 veces) para establecer una atmósfera de gas CO homogénea a ~3.5 bar (3.5×10^5 Pa). El calentamiento en un baño de aciete a +65 °C por 90 minutos produjo ~50 % de conversión del material de partida jusgado por GCMS. Después de la adición de más $Pd(OAc)_2$ (0.009 g, 0.040 mmol), dppp (0.018 g, 0.044 mmol) y trietilamina (0.58 g, 0.57 mmol) se estableció la atmósfera de gas CO como se describió anteriormente, y la reacción continuó a +65 °C por otros 130 minutos. Cuando la mezcla estaba fría (t.a.) fue filtrada a través de tierra de diatomácea

y el solvente fue evaporado. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash (gradiente de 100 % de heptano a 20 % de EtOAc en heptano) para dar el compuesto del título como un líquido claro (0.068 g, 24.5%).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.92 - 7.85 (m, 1 H) 7.84-7.76 (m, 2 H) 3.85 (s, 3 H); MS (CI) *m/z* 299 (^{79}Br) (M+1).

Ejemplo 61(b) Metil 4-{[4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}-2-(trifluorometoxi)benzoato

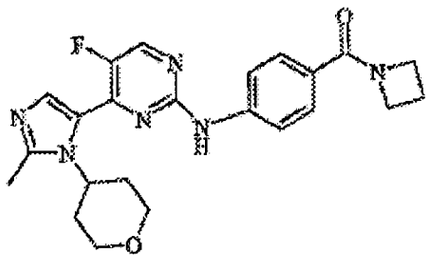


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E (procedimiento de trabajo A) con la excepción que la purificación del producto crudo se hizo mediante cromatografía flash (gradiente de 100 % de heptano a 100 % de EtOAc). Usando 4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 25(a)) (38 mg, 0.18 mmol), metil 4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzoato (obtenido del Ejemplo 61 (a)) (64 mg, 0.21 mmol), Cs_2CO_3 (90 mg, 0.28 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (8 mg, 0.009 mmol) y X-Phos (8 mg, 0.017 mmol), se obtuvo el compuesto del título (33 mg, 42%) como un sólido.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.25 (s, 1 H) 8.63 (d, 1 H) 7.98-7.82 (m, 3 H) 7.58 (d, 1 H) 3.95 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 2.42 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 426 (M+1).

Ejemplo 62

Clorhidrato de N-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenil]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina

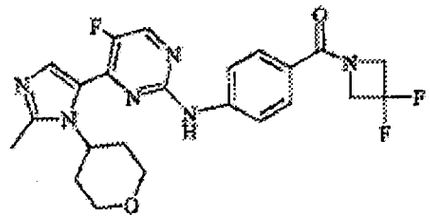


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E (procedimiento de trabajo C), con la excepción que la base del producto fue purificada mediante cromatografía flash (gradiente de 100 % de DCM a 5 % de MeOH en DCM). Usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 7(e)) (53 mg, 0.19 mmol), 1l-(4-clorobenzoil)azetidina (*J. Org. Chem.*, 1974, **39**(13), 1973) (39 mg, 0.20 mmol), Cs_2CO_3 (95 mg, 0.29 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (8 mg, 0.009 mmol) y X-Phos (10 mg, 0.02 mmol), se obtuvo la base del compuesto del título (52 mg, 62%) como un sólido. El clorhidrato se preparó de acuerdo con el método descrito en el método general D.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.09 (s, 1 H) 8.81 (d, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 7.69 (d, 2 H) 7.56 (d, 2 H) 5.05 - 4.90 (m, 1 H) 4.40 - 4.18 (m, 2 H) 4.12 - 3.91 (m, 2 H) 3.81 (dd, 2 H) 3.16 (t, 2 H) 2.78 (s, 3 H) 2.30 - 2.07 (m, 4 H) 1.92 (dd, 2 H); MS (ESI) *m/z* 437 (M+1).

Ejemplo 63

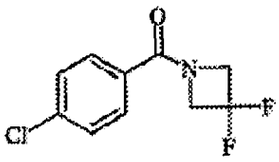
Clorhidrato de N-{4-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)carbonil]fenil}-5-fluoro-4-[2-metil-1- (tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E (procedimiento de trabajo C), con la excepción que la base del producto fue purificada mediante cromatografía flash (gradiente de 100 % de CH_2Cl_2 a 5 % de MeOH en CH_2Cl_2). Usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 7(e)) (49 mg, 0.18 mmol), 1-(4-clorobenzoil)-3,3-difluoroazetidina (44 mg, 0.19 mmol), Cs_2CO_3 (104 mg, 0.32 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (9 mg, 0.010 mmol) y X-Phos (10 mg, 0.02 mmol), se obtuvo la base del compuesto del título (68 mg, 64%) como un sólido. El clorhidrato se preparó de acuerdo con el método general D.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.15 (s, 1 H) 8.83 (d, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 7.74 (d, 2 H) 7.63 (d, 2 H) 5.03 - 4.91 (m, 1 H) 5.0 - 4.2 (m, 4 H) 3.82 (dd, 2 H) 3.18 (t, 2 H) 2.78 (s, 3 H) 2.24 - 2.08 (m, 2 H) 1.99 - 1.85 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 473 (M+1).

Ejemplo 63(a) *ácido 4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzóico*



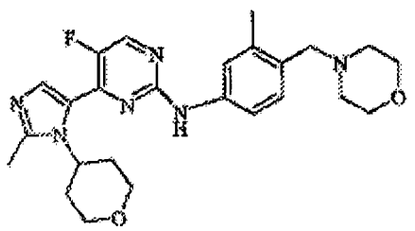
Se agregó cloruro de tionilo (5 mL) a ácido 4-cloro-benzóico (0.49 g, 3.1 mmol). Después de la adición de 2 gotas de DMF anhidro, la mezcla de reacción se sometió a reflujo por ~15 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. El solvente fue evaporado *al vacío* y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (5 mL). Se agregó clorhudrato de 3,3-difluoroazetidina (0.42 g, 3.3 mmol)) seguido por la adición

de trietilamina (0.91 mL, 6.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. por ~15 minutos antes de diluirla con CH_2Cl_2, se lavó con i) $NaHCO_3$ (ac.) saturado y ii) agua. A la fase orgánica se le agregó EtOH Abs. (absoluto) (hasta que se obtuvo una solución clara) y los solventes fueron evaporados *al vacío* para dar el compuesto del título como un sólido en 94 % de rendimiento. El material aislado se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.75 - 7.66 (m, 2 H) 7.58 - 7.48 (m, 2 H) 5.06 - 4.15 (m, 4 H); MS (ESI) *m/z* 232 (M+1).

Ejemplo 64

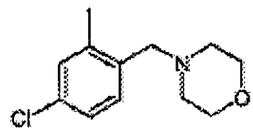
Clorhidrato de 5-fluoro-N-[3-metil-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E (procedimiento de trabajo C), con la excepción que la base del producto fue purificada mediante cromatografía flash (gradiente de 100 % de CH_2Cl_2 a 6 % de MeOH en CH_2Cl_2) antes de la purificación final por HPLC preparativa. Usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 7(e)) (70 mg, 0.25 mmol), 4-(4-cloro-2-metilbencil)morfolina (obtenida del Ejemplo 64(a)) (60 mg, 0.27 mmol), Cs_2CO_3 (136 mg, 0.42 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (13 mg, 0.014 mmol) y X-Phos (15 mg, 0.031 mmol), se preparó la base del compuesto del título y se transformó en el clorhidrato de acuerdo con el método descrito dentro del método general D para dar (67 mg, 53%).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.54 (br s, 1 H) 9.90 (s, 1 H) 8.79 (d, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 7.63 - 7.50 (m, 2 H) 7.48 (d, 1 H) 5.05 - 4.90 (m, 1 H) 4.27 (br. s., 2 H) 3.98 - 3.75 (m, 6 H) 3.11 - 3.24 (m, 6 H, parcialmente oscurecido por la señal de HDO) 2.78 (s, 3 H) 2.38 (s, 3 H) 2.24 - 2.07 (m, 2 H) 1.92 (dd, 2 H); MS (ESI) *m/z* 465 (M-1).

Ejemplo 64(a) *4-(4-cloro-2-metilbencil)morfolina*

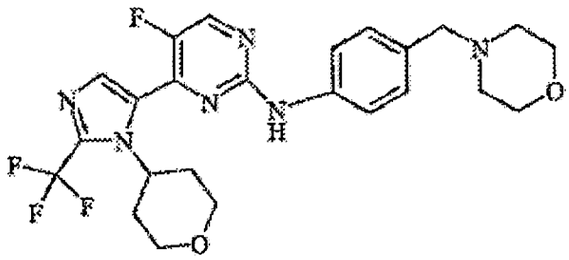


A una solución agitada, enfriada (0 °C) de 4-cloro-2-metilbenzaldehído (0.23 g, 1.5 mmol) en MeOH (5 mL) se le agregó morfolina (0.15 g, 1.7 mmol), $NaCNBH_3$ (0.49 g, 7.8 mmol) y HOAc (0.063 g, 1.0 mmol) y la reaction se agitó a t.a. durante la noche. El solvente fue removido *al vacío* y el producto crudo se dividió entre EtOAc / $NaHCO_3$ 1M (ac.). La fase orgánica fue secada (Na_2SO_4), filtrada, concentrada y purificada dos veces mediante cromatografía flash (gradiente de 100% de pentano a 10% de EtOAc en pentano) para dar el compuesto del título como un líquido claro (0.120 g, 35%).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.27 - 7.21 (m, 2 H) 7.20 - 7.14 (m, 1 H) 3.57 - 3.49 (m, 4 H) 3.38 (s, 2 H) 2.36 - 2.31 (m, 4 H) 2.31 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 226 (M+1).

Ejemplo 65

Clorhidrato de 5-fluoro-N-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[3-oxan-4-il-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]-pirimidin-2-amina

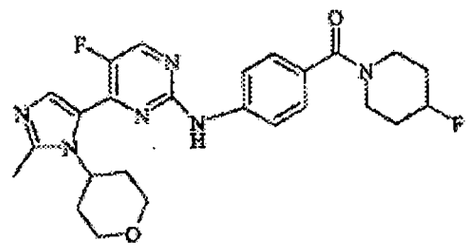


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E y el procedimiento de trabajo B. El producto fue purificado mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2/MeOH 20: 1). Usando 5-fluoro-4-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 34(d)) (38 mg, 0.115 mmol), 4-(4-bromobencil)-morfolina (0.028 g, 0.11 mmol), Cs_2CO_3 (75 mg, 0.23 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (8 mg, 0.0086 mmol) y X-Phos (8.2 mg, 0.017 mmol), se obtuvo la base del compuesto del título (42 mg, 76%) como un sólido. El clorhidrato se preparó de acuerdo con el método descrito en el método general D.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1 H), 8.73 (d, 1 H), 7.55-7.53 (m, 3 H), 7.21 (d, 2 H), 4.81 (m, 1 H), 3.78 (m, 2 H), 3.55 (t, 4 H), 3.39 (s, 2 H), 3.18 (t, 2 H), 2.32 (m, 4 H), 2.13 (m, 2 H), 1.86 (m, 2 H); MS (ES) *m/z* 505 (M-1).

Ejemplo 66

Clorhidrato de 5-fluoro-N-{4-[(4-fluoropiperidin-1-il)carbonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina

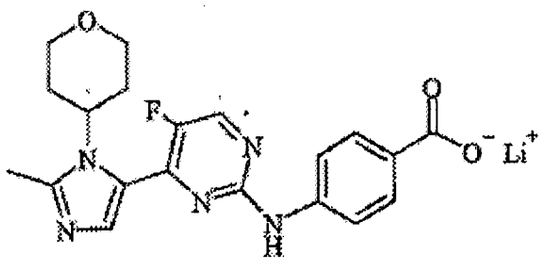


A una solución de 4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)benzoato de litio (obtenido del Ejemplo 66(a)) (50 mg, 0.12 mmol) en DMF anhidro (0.5 niL) se le agregó una solución de

HBTU (56 mg, 0.15 mmol) en DMF (0.5 mL) y la mezcla se agitó por 1h a t.a. Entonces se adicionó clorhidrato de 4-fluoropiperidina (22 mg, 0.16 mmol) seguida por la adición de DIPEA (65 mg, 0.50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó d.n. (durante la noche) a t.a. El crudo del la base del producto se purificó usando HPLC preparativa y se transfirió en el clorhidrato de acuerdo con el método descrito dentro del método general D para dar el compuesto del título (37 mg, 54%) como un sólido.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.02 (s, 1 H) 8.80 (d, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 7.66 (d, 2 H) 7.35 (d, 2 H) 4.79 - 5.04 (m, 2 H) 3.81 (dd, 2 H) 3.57 (br.s., 2 H) 3.14 (t, 2 H) 2.78 (s, 3 H) 2.23 - 2.07 (m, 2 H) 1.99 - 1.79 (m, 4 H) 1.71 (br.s., 2 H); MS (ESI) *m/z* 483 (M+1).

Ejemplo 66(a) 4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)benzoato de litio



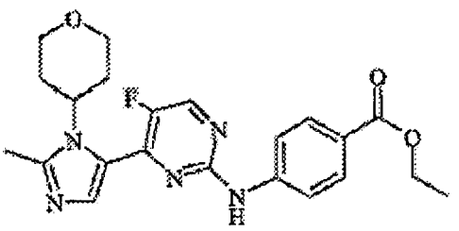
El 4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)benzoato de etilo (obtenido del Ejemplo 67) (1.16 g, 2.73 mmol) y LiOH x H_2O (115 mg, 2.74 mmol) se suspendieron en EtOH (15 mL) y H_2O (4.4 mL). La suspensión se calentó a +50-60°C bajo una atmósfera de Argón por 20 h, luego la mezcla de reacción se dejó reposar por 6 días a t.a. Los solventes fueron entonces evaporados y el residuo fue suspendido en THF / H_2O 9:1 y se calentó a +60 °C por 24 h. No se vió más conversión del éster (LCMS). Se agregó LiOH x H_2O (59 mg, 1.16 mmol) en dos porciones y la suspensión fue calentada a +60°C por ~20 h. La remoción de los solventes *al vacío* produjo el

compuesto del título como un sólido (1.17 g). El material aislado se usó en las reacciones de amidación sin purificación adicional.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.49 (s, 1 H) 8.54 (d, 1 H) 7.75 (d, 2 H) 7.45 (d, 2 H) 7.32 (d, 1 H) 5.11 - 4.98 (m, 1 H) 3.78 (dd, 2 H) 3.05 (t, 2 H) 2.53 (s, 3 H) 2.24 - 2.08 (m, 2 H) 1.78 (dd, 2 H); MS (ESI) *m/z* 398 (M+1).

Ejemplo 67

4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)benzoato de etilo

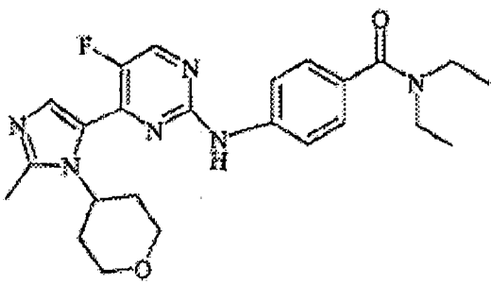


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E (procedimiento de trabajo C), con la excepción que la base del producto fue purificada mediante cromatografía flash (gradiente de 100 % de CH_2Cl_2 a 5 % de MeOH en CH_2Cl_2). Usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 7(e)) (794 mg, 2.86 mmol), 4-yodobenzoato de etilo (820 mg, 2.97 mmol), Cs_2CO_3 (1.48 g, 4.54 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (59 mg, 0.064 mmol) y X-Phos (63 mg, 0.13 mmol), se obtuvo el compuesto del título (1.16 g, 95%) como un sólido.

RMN 1^H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.97 (s, 1 H) 8.64 (d, 1 H) 7.86 (d, 2 H) 7.76 (d, 2 H) 7.35 (d, 1 H) 5.08 - 4.96 (m, 1 H) 4.27 (q, 2 H) 3.81 (dd, 2 H) 3.12 (t, 2 H) 2.54 (s, 3 H) 2.27 - 2.11 (m, 2 H) 1.82 (dd, 2 H) 1.30 (t, 3 H); MS (ESI) *m/z* 426 (M+1).

Ejemplo 68

Clorhidrato de *N,N*-dietil-4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5- il]pirimidin-2-il}amino)benzamida



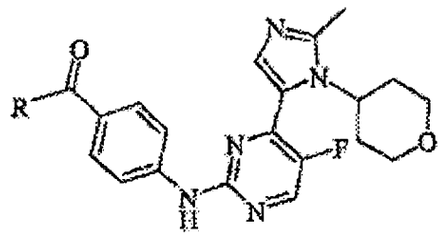
A una solución de 4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)benzoato de litio (obtenido del Ejemplo 66(a)) (50 mg, 0.12 mmol) en DMF anhidro (0.5 mL) se le agregó una solución de HBTU (56 mg, 0.15 mmol) en DMF (0.5 mL) y la mezcla se agitó por 1h a t.a. Entonces se adicionó dietil amina (13 mg, 0.18 mmol) seguida por la adición de DIPEA (48 mg, 0.37 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche, a t.a.. El crudo de la base del producto fue purificada usando HPLC preparativa y se transfirió en el clorhidrato de acuerto con el método descrito en el método general D para dar el compuesto del título (34 mg, 56%) como un sólido.

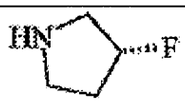
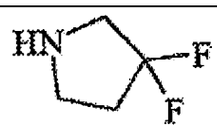
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.99 (s, 1 H) 8.81 (d, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 7.66 (d, 2 H) 7.29 (d, 2 H) 5.05-4.92 (m, 1 H) 3.82 (dd, 2 H) 3.16 (t, 3 H) 2.78 (s, 3 H) 2.24-2.08 (m, 2 H) 1.97-1.86 (m, 2 H) 1.10 (t, 6 H); MS (ESI) *m/z* 453 (M+1).

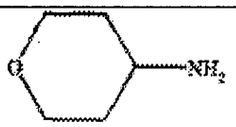
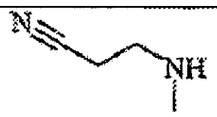
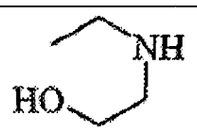
Ejemplos 69-91

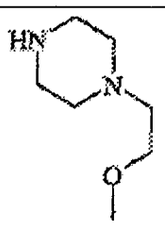
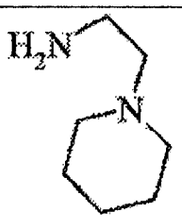
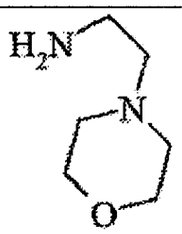
Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos 66 y 68, excepto que la cantidad de DIPEA usada en cada caso se ajustó dependiendo si la amina de partida estaba como una base libre, sal mono o mayor. Se usaron 3 equivalentes de DIPEA para las aminas

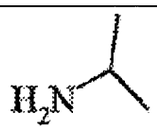
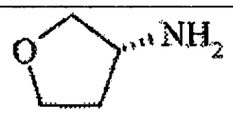
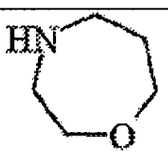
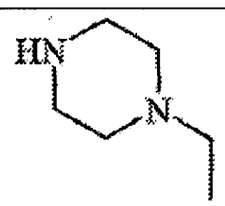
que eran bases libres y se agregó un equivalente adicional por cada sal adicional. El grupo R es una amina conectada mediante el nitrógeno para formar una amida.

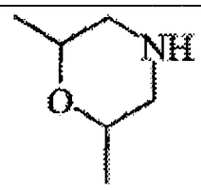
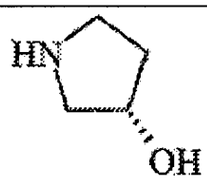


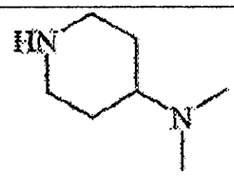
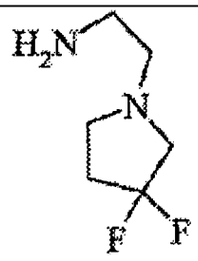
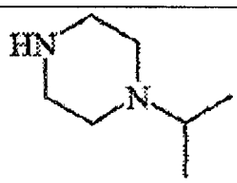
Ej	R	RMN	Rendimiento	M/z
69		RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.78 (s, 1 H) 8.61 (d, 1 H) 8.26 (t, 1H) 7.80 – 7.72 (m, 2 H) 7.70 – 7.63 (m, 2 H) 7.34 (d, 1 H) 5.08 – 4.97 (m, 1 H) 3.81 (dd, 2 H) 3.23 (s, 3 H) 3.08 (t, 2 H) 2.54 (s, 3 H) 2.25 – 2.11 (m, 2 H) 1.80 (dd, 2 H) 1.78 – 1.69 (m, 2 H)	67%	469
70		9.80 (s, 1 H) 8.61 (d, 1 H) 7.68 (d, 2H) 7.55 – 7.43 (m, 2 H) 7.34 (d, 1 H) 5.33 (dd, 1 H) 5.08 - 4.94 (m, 1 H) 3.90 – 3.50 (m, 6- 7 H integral incierta) 3.17 – 3.04 (m, 2 H) 2.54 (s, 3 H) 2.25 – 1.95 (m, 4 H) 1.86 – 1.75 (m, 2 H)	67%	469
71		9.82 (s, 1 H) 8.61 (d, 1 H) 7.70 (d, 2 H) 7.50 (d, 2 H) 7.34 (d, 1 H) 5.07 - 4.94 (m, 1 H) 3.89 (t, 2 H) 3.82 (dd, 2 H) 3.71 (t, 2 H)	73%	487

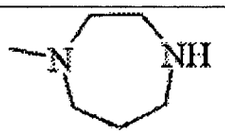
		3.11 (t, 2 H) 2.54 (s, 3 H) 2.5 – 2.37 (m, 2 H) 2.24 – 2.11 (m, 2 H) 1.81 (dd, 2 H)		
72		9.78 (s, 1 H) 8.61 (d, 1 H) 8.08 (d, 1 H) 7.81 – 7.75 (m, 2 H) 7.71 – 7.64 (m, 2 H) 7.34 (d, 1 H) 5.07 – 4.95 (m, 1 H) 4.04 – 3.92 (m, 1 H) 3.91 – 3.84 (m, 2 H) 3.81 (dd, 2 H) 3.10 (t, 2 H) 2.54 (s, 3 H) 2.25 – 2.11 (m, 2 H) 1.86 – 1.69 (m, 4 H) 1.63 – 1.50 (m, 2 H). 27 de 29 señales reportadas, señales oscurecidas por HDO	48%	481
73		9.78 (s, 1 H) 8.60 (d, 1 H) 7.68 (d, 2 H) 7.38 – 7.30 (m, 3 H) 5.07 – 4.95 (m, 1 H) 3.82 (dd, 2 H) 3.63 (br. s., 2 H) 3.11 (t, 2 H) 2.84 (t, 2 H) 2.53 (s, 3 H) 2.24 – 2.11 (m, 2 H) 1.80 (dd, 2 H)	55%	464
74		9.72 (s, 1 H) 8.59 (d, 1 H) 7.64 (d, 2 H) 7.33 (d, 1 H) 7.30 (d, 2 H) 5.06 – 4.94 (m, 1 H) 4.75 (t, 1 H) 3.83 (dd, 2 H) 3.53 (br. s., 2 H) 3.11 (t, 2 H) 2.53 (s, 3 H) 2.24 – 2.10 (m, 2 H) 1.80 (dd, 2 H) 1.15 – 1.00 (m, 3 H)	33%	469
75		9.74 (s, 1 H) 8.60 (d, 1 H) 7.64 (d, 2 H) 7.39 – 7.28 (m, 3 H) 5.07 – 4.94 (m, 1 H) 4.81 – 4.71 (m, 1	35%	455

		H) 3.82 (dd, 2 H) 3.54 (br. s., 2 H) 3.11 (t, 2 H) 2.96 (s, 3 H) 2.54 (s, 3 H) 2.24 – 2.10 (m, 2 H) 1.80 (dd, 2 H)		
76		9.76 (s, 1 H) 8.59 (d, 1 H) 7.69 – 7.63 (m, 2 H) 7.36 – 7.28 (m, 3 H) 5.06 – 4.94 (m, 1 H) 3.81 (dd, 2 H) 3.55 – 3.40 (m, 6 H integral incierta) 3.22 (s, 3 H) 3.09 (t, 2 H) 2.53 (s, 3 H) 2.42 (br. s., 3 H integral incierta) 2.24 – 2.10 (m, 2 H) 1.79 (dd, 2 H)	64%	524
77		9.79 (s, 1 H) 8.61 (d, 1 H) 8.23 – 8.12 (m, 1 H) 7.79 – 7.71 (m, 2 H) 7.70 – 7.64 (m, 2 H) 7.34 (d, 1 H) 5.08 – 4.97 (m, 1 H) 3.81 (dd, 2 H) 3.08 (t, 2 H) 2.54 (s, 3 H) 2.38 (br s, 4 H integral incierta) 2.24 – 2.11 (m, 2 H) 1.80 (dd, 2 H) 1.55 – 1.43 (m, 4 H) 1.42 - 1.31 (m, 2 H)	73%	508
78		9.80 (s, 1 H) 8.61 (d, 1 H) 8.24 – 8.14 (m, 1 H) 7.79 – 7.71 (m, 2 H) 7.70 – 7.63 (m, 2 H) 7.34 (d, 1 H) 5.08 – 4.97 (m, 1 H) 3.81 (dd, 2 H) 3.62 – 3.51 (m, 4 H) 3.07 (t, 2 H) 2.54 (s, 3 H) 2.5 – 2.34 (m, 6 H integral incierta) 2.24 – 2.11 (m, 2 H) 1.80 (dd, 2 H)	56%	510

79		9.76 (s, 1 H) 8.61 (d, 1 H) 7.99 (d, 1 H) 7.77 (d, 2 H) 7.66 (d, 2 H) 7.35 (d, 1 H) 5.07 – 4.95 (m, 1 H) 4.14 – 4.01 (m, 1 H) 3.81 (dd, 2 H) 3.10 (t, 2 H) 2.54 (s, 3 H) 2.25 – 2.10 (m, 2 H) 1.80 (dd, 2 H) 1.15 (d, 6 H)	51%	439
80		9.79 (s, 1 H) 8.61 (d, 1 H) 8.30 (d, 1 H) 7.79 (d, 2 H) 7.68 (d, 2 H) 7.34 (d, 1 H) 5.07 – 4.95 (m, 1 H) 4.48 – 4.39 (m, 1 H) 3.89 – 3.76 (m, 4 H) 3.74 – 3.66 (m, 1 H) 3.56 (dd, 1 H) 3.10 (t, 2 H) 2.54 (s, 3 H) 2.25 – 2.08 (m, 3 H) 1.95 – 1.85 (m, 1 H) 1.80 (dd, 2 H)	51%	467
81		9.74 (s, 1 H) 8.60 (d, 1 H) 7.66 (d, 2 H) 7.37 – 7.26 (m, 3 H) 5.07 – 4.94 (m, 1 H) 3.82 (dd, 2 H) 3.78 – 3.55 (m, 6 H) 3.50 (br.s., 2 H) 3.10 (t, 2 H) 2.53 (s, 3 H) 2.24 – 2.10 (m, 2 H) 1.80 (dd, 2 H) 1.91 – 1.67 (m, 2 H)	68%	481
82		9.76 (s, 1 H) 8.59 (d, 1 H) 7.66 (d, 2 H) 7.36 – 7.27 (m, 3 H) 5.06 – 4.94 (m, 1 H) 3.81 (dd, 2 H) 3.47 (m, 4 H) 3.09 (t, 2 H) 2.53 (s, 3 H) 2.43 – 2.26 (m, 6 H) 2.24 – 2.10 (m, 2 H) 1.79 (dd, 2 H) 0.99 (t, 3 H)	68%	494

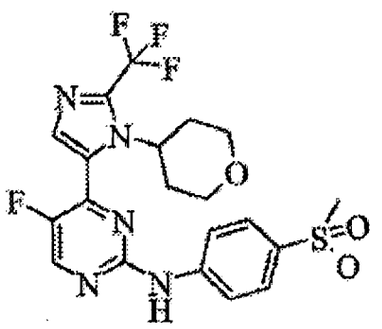
83		9.78 (s, 1 H) 8.60 (d, 1 H) 7.67 (d, 2 H) 7.38 – 7.27 (m, 3 H) 5.07 – 4.96 (m, 1 H) 3.81 (dd, 2 H) 3.57 – 3.47 (m, 2 H) 3.08 (t, 2 H) 2.53 (s, 3 H) 2.24 – 2.10 (m, 2 H) 1.79 (dd, 2 H) 1.06 (br. s., 6 H)	44%	495
84		9.79 (s, 1 H) 8.61 (d, 1 H) 8.23 (q, 1 H) 7.78 – 7.72 (m, 2 H) 7.69 – 7.64 (m, 2 H) 7.34 (d, 1 H) 5.08 – 4.96 (m, 1 H) 3.81 (dd, 2 H) 3.08 (t, 2 H) [2.76 (s, 1.5 H) 2.75 (s, 1.5 H)] rot. 2.54 (s, 3 H) 2.24 – 2.11 (m, 2 H) 1.80 (dd, 2 H)	23%	411
85		9.77 (s, 1 H) 8.60 (d, 1 H) 7.66 (d, 2 H) 7.50 – 7.40 (m, 2 H) 7.33 (d, 1 H) 5.07 – 4.95 (m, 1 H) 4.95 (dd, 1 H) 4.35 – 4.18 (m, 1 H) 3.88 – 3.76 (m, 2 H) 3.65 – 3.20 (multipletes parcialmente oscurecidos por HDO-señal, integral no confiable) 3.11 (t, 2 H) 2.54 (s, 3 H) 2.25 – 2.10 (m, 2 H) 1.99 – 1.72 (m, 4 H)	36%	467
86		9.79 (s, 1 H) 8.61 (d, 1 H) 8.24 (t, 1 H) 7.81 – 7.75 (m, 2 H) 7.71 – 7.65 (m, 2 H) 7.35 (d, 1 H) 5.07 – 4.96 (m, 1 H) 4.70 (t, 1 H) 3.82 (dd, 2 H) 3.53 – 3.45 (m, 3 H) 3.10 (t, 2 H) 2.54 (s, 3 H) 2.25 –	53%	441

		2.11 (m, 2 H) 1.81 (dd, 2 H)		
87		9.79 (s, 1 H) 8.61 (d, 1 H) 8.19 (t, 1 H) 7.79 – 7.72 (m, 2 H) 7.70 – 7.64 (m, 2 H) 7.34 (d, 1 H) 5.08 – 4.96 (m, 1 H) 3.81 (dd, 2 H) 3.09 (t, 2 H) 2.54 (s, 3 H) 2.47 – 2.38 (m, 2 H) 2.26 - 2.11 (m, 8 H) 1.80 (dd, 2 H)	60%	468
88		9.75 (s, 1 H) 8.59 (d, 1 H) 7.65 (d, 2 H) 7.38 – 7.25 (m, 3 H) 5.07 – 4.94 (m, 1 H) 3.81 (dd, 2 H) 3.09 (t, 2 H) 2.90 (br. s., 2 H) 2.53 (s, 3 H) 2.30 – 2.09 (m, 8 H) 1.86 - 1.67 (m, 4 H) 1.43 – 1.26 (m, 2 H)	67%	508
89	 Descrito en WO 2005097750	9.80 (s, 1 H) 8.61 (d, 1 H) 8.27 (t, 1 H) 7.80 – 7.72 (m, 2 H) 7.71 – 7.64 (m, 2 H) 7.35 (d, 1 H) 5.07 – 4.97 (m, 1 H) 3.81 (dd, 2 H) 3.08 (t, 2 H) 2.93 (t, 2 H) 2.73 (t, 2 H) 2.59 (t, 2 H) 2.54 (s, 3 H) 2.27 – 2.10 (m, 4 H) 1.80 (dd, 2 H)	71%	530
90		9.76 (s, 1 H) 8.60 (d, 1 H) 7.66 (d, 2 H) 7.36 – 7.27 (m, 3 H) 5.06 – 4.94 (m, 1 H) 3.81 (dd, 2 H) 3.45 (br s no es posible de integrar) 3.09 (t, 2 H) 2.53 (s, 3 H) 2.42 (br. s., 4 H) 2.24 – 2.10	65%	508

		(m, 2 H) 1.79 (dd, 2 H) 0.97 (s, 3 H) 0.96 (s, 3 H). Dos señales amplias superpuestas no pudieron ser integradas con precisión		
91		9.73 (s, 1 H) 8.59 (d, 1 H) 7.65 (d, 2 H) 7.33 (d, 1 H) 7.3 (d, 2 H) 5.06 – 4.95 (m, 1 H) 3.81 (dd, 2 H) 3.58 (br. s., 2 H) 3.43 (br. s., 2 H integral incierta) 3.09 (t, 2 H) 2.63 (br. s., 1 H integral incierta) 2.53 (s, 3 H) 2.33 – 2.10 (m, 5 H) 1.88 – 1.69 (m, 4 H)	66%	494

Ejemplo 92

5-fluoro-*N*-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2~amina

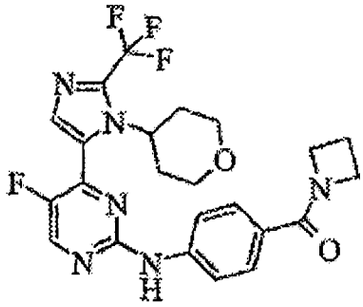


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E usando 5-fluoro-4-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (66 mg, 0.2 mmol, obtenida del Ejemplo 34(d)) y 4-bromofenil metil sulfona (47 mg, 0.2 mmol) para dar el compuesto del título (43 mg, 44%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.46 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.76 - 7.87 (m, 4 H) 7.63 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 4.72 - 4.85 (m, 1 H) 4.04 (dd, J=I 1.87, 4.80 Hz, 2 H) 3.37 - 3.49 (m, 2 H) 3.02 (s, 3 H) 2.56 - 2.73 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 486 (M + 1).

Ejemplo 93

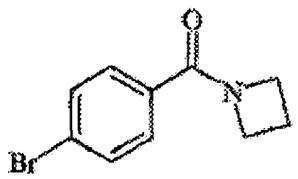
***N*-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenil]-5-fluoro-4-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E usando 5-fluoro-4-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (66 mg, 0.2 mmol, obtenida del Ejemplo 34(d)) y 1-(4-bromobenzoil)azetidina (obtenida del 93(a)) (48 mg, 0.2 mmol) para dar el compuesto del título (48 mg, 49%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.46 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 7.57 - 7.69 (m, 4 H) 4.80 - 4.92 (m, 1 H) 4.30 (d, J=44.21 Hz, 4 H) 4.08 (dd, J=11.62, 4.80 Hz, 2 H) 2.64 - 2.79 (m, 2 H) 2.30 - 2.44 (m, 2 H) 1.86 (d, J=8.84 Hz, 2 H); MS (ESI) *m/z* 491 (M + 1).

Ejemplo 93(a) *1-(4-bromobenzoil)azetidina*

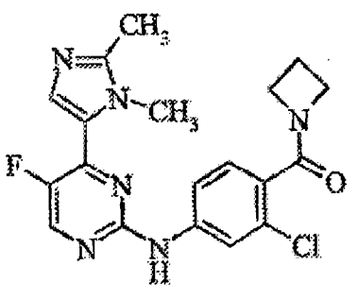


Se agregó azetidina (275 mg, 4.82 mmol) seguida por Et_3N (0.66 mL, 4.8 mmol) por gotas a cloruro de 4-bromobenzoilo (1.0 g, 4.56 mmol) en DCM (10 mL). La mezcla se agitó 30 min antes de diluirla con CH_2Cl_2, se lavó con $NaHCO_3$ (ac.) saturado, agua, se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró *al vacío*. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash (heptano a Heptana: EtOAc 1:4) para dar el compuesto del título (765 mg, 70%) como un sólido.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.47 - 7.58 (m, 4 H) 4.26 (t, J=7.83 Hz, 4 H) 2.29 - 2.43 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 240 (M + 1).

Ejemplo 94

***N*-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-clorofenil]-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina**

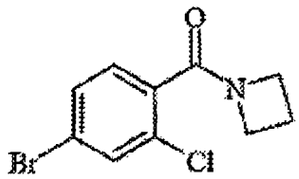


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E usando 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina (26 mg, 0.125 mmol, obtenida del Ejemplo 25(a)) y 1-(4-bromo-2-clorobenzoil)azetidina (obtenida del Ejemplo 94(a)) (35 mg, 0.127 mmol) para dar el compuesto del título (17 mg,

34%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.46 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 7.57 - 7.69 (m, 4 H) 4.80 - 4.92 (m, 1 H) 4.30 (d, J=44.21 Hz, 4 H) 4.08 (dd, J=11.62, 4.80 Hz, 2 H) 3.42 (t, J=12.00 Hz, 2 H) 2.64 - 2.79 (m, 2 H) 2.30 - 2.44 (m, 2 H) 1.86 (d, J=8.84 Hz, 2 H); MS (ESI) *m/z* 491 (M + 1).

Ejemplo 94(a) *1-(4-bromo-2-clorobenzoil)azetidina*

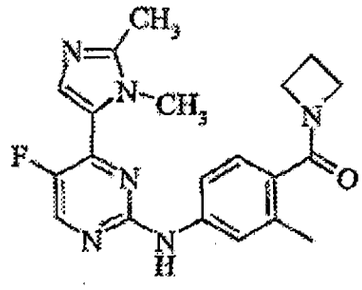


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general H usando ácido 4-bromo-2-clorobenzóico (0.75 g, 3.19 mmol) y azetidina (192 mg, 3.36 mmol) para dar el compuesto del título (800 mg, 91 %).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.58 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.45 (dd, J=8.08, 1.77 Hz, 1 H) 7.22 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 4.22 (t, J=7.83 Hz, 2 H) 3.97 (t, 2 H) 2.28 - 2.41 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 274 (M + 1).

Ejemplo 95

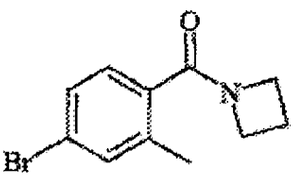
***N*-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-metilfenil]-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E usando 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina (30 mg, 0.145 mmol, obtenida del Ejemplo 25(a)) y 1-(4-bromo-2-metilbenzoil)azetidina (obtenida del Ejemplo 95(a)) (37 mg, 0.145 mmol) para dar el compuesto del título (32 mg, 58%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.27 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=4.29 Hz, 1 H) 7.36 - 7.45 (m, 2 H) 7.18 - 7.26 (m, 2 H) 4.21 (t, J=7.58 Hz, 2 H) 3.98 (t, J=7.58 Hz, 2 H) 3.93 (s, 3 H) 2.48 (s, 3 H) 2.25 - 2.36 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 381 (M + 1).

Ejemplo 95 (a) *1-(4-bromo-2-metilbenzoil)azetidina*

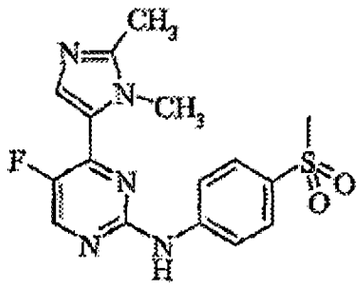


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general H usando ácido 4-bromo-2-metilbenzóico (1.0 g, 3.93 mmol) y azetidina (225 mg, 3.94 mmol) para dar el compuesto del título (670 mg, 67%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.38 - 7.41 (m, 1 H) 7.33 (dd, J=8.08, 1.52 Hz, 1 H) 7.11 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 4.06 (d, J=97.01 Hz, 4 H) 2.38 (s, 3 H) 2.27 - 2.36 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 254 (M + 1).

Ejemplo 96

4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-[4-(metilsulfonil)fenil]piriinidin-2-amina

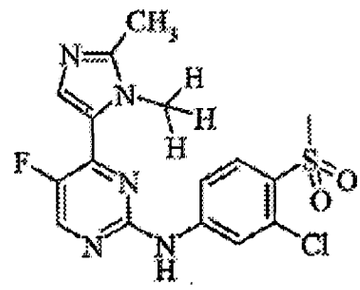


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E usando 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina (40 mg, 0.193 mmol, obtenida del Ejemplo 25(a)) y 4-bromofenil metil sulfona (47 mg, 0.20 mmol) para dar el compuesto del título (21 mg, 30%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.32 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 7.84 - 7.91 (m, 2 H) 7.75 - 7.82 (m, 3 H) 7.70 (s, 1 H) 3.95 (s, 3 H) 3.06 (s, 3 H) 2.50 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 362 (M + 1).

Ejemplo 97

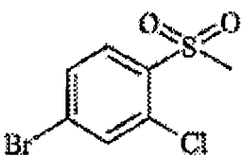
***N*-[3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil]-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E usando 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina (40 mg, 0.193 mmol, obenida del Ejemplo 25(a)) y 4-bromo-2-clorofenil metil sulfona (obtenida de 97(a)) (54 mg, 0.20 mmol) para dar el compuesto del título (21 mg, 27%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.34 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.03 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 7.79 (d, J=4.55 Hz, 1 H) 7.49 (dd, J=8.72, 2.15 Hz, 1 H) 3.98 (s, 3 H) 3.27 (s, 3 H) 2.51 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 396 (M+ 1).

Ejemplo 97(a) *4-bromo-2-clorofenil metil sulfona*

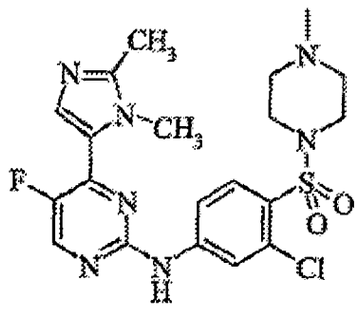


Se agregó cloruro de 4-bromo-2-clorobencenosulfonilo (960 mg, 3.3 mmol) en porción a una solución de Na_2SO_3 (460 mg, 3.6 mmol) y $NaHCO_3$ (555 mg, 6.6 mmol) en H_2O (5 mL) a +75 °C. Después de 2 h. a +75 °C, la mezcla de reacción se dejó alcanzar la t.a. y se agregó MeI (1 mL, 16 mmol). La mezcla se calentó en un horno microondas (+100 °C, 2 min). La mezcla de reacción se enfrió hasta t.a. y se diluyó con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lavó con H_2O, se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró al vacío para dar el compuesto del título (450 mg, 50 %)

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.02 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.64 s (dd, J=8.59, 1.77 Hz, 1 H) 3.27 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 268 (M^+).

Ejemplo 98

***N*-{3-cloro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina**

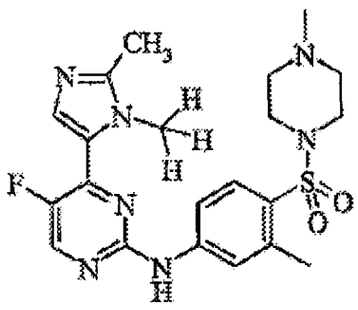


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E usando 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina (40 mg, 0.193 mmol, obtenida del Ejemplo 25(a)) y 1-[(4-bromo-2-clorofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina (obtenida del ejemplo 52(a)) (70 mg, 0.198 mmol) para dar el compuesto del título (29 mg, 31%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.34 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.80 (d, J=4.55 Hz, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 7.43 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 3.99 (s, 3 H) 3.26 - 3.35 (m, 4 H) 2.52 (s, 3 H) 2.44 - 2.49 (m, 4 H) 2.30 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 480 (M+ 1).

Ejemplo 99

4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{3-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}pirimidin-2-amina



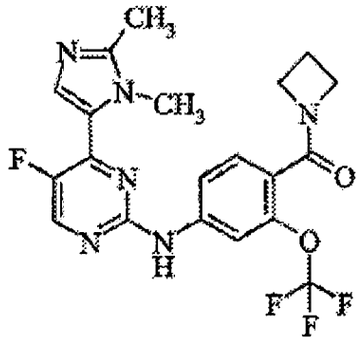
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E usando 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina (40 mg, 0.193 mmol,

obtenida del Ejemplo 25(a)) y 1-[(4-bromo-2-metilfenil)sulfonil]-4-metilpiperazina (obtenida del Ejemplo 53(a)) (66 mg, 0.198 mmol) para dar el compuesto del título (32 mg, 36%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.34 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.80 (d, J=4.55 Hz, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 7.43 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1 H) 3.99 (s, 3 H) 3.26 - 3.37 (m, 4 H) 2.52 (s, 3 H) 2.44 - 2.50 (m, 4 H) 2.30 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 460 (M+ 1).

Ejemplo 100

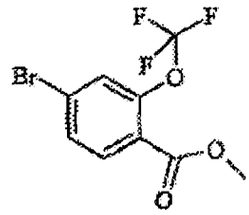
***N*-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-(trifluorometoxi)fenil]-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E usando 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina (40 mg, 0.193 mmol, obtenida del Ejemplo 25(a)) y 1-[4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzoil]azetidina (obtenida del Ejemplo 100(c)) (64 mg, 0.197 mmol) para dar el compuesto del título (29 mg, 34%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.31 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 7.72 - 7.79 (m, 2 H) 7.65 (s, 1 H) 7.45 (d, J=1.01 Hz, 2 H) 4.21 (t, J=7.71 Hz, 2 H) 4.05 (t, J=7.71 Hz, 2 H) 2.49 (s, 3 H) 2.27 - 2.37 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 451 (M + 1).

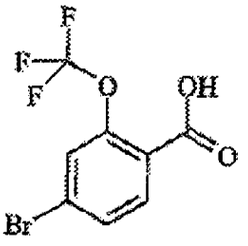
Ejemplo 100(a) *4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzoato de metilo*



A 4-bromo-1-yodo-2-(trifluorometoxi)benceno (2.0 g, 5.45 mmol), $Pd(OAc)_2$ (121 mg, 0.54 mmol), dppp (222 mg, 0.54 mmol) y Et_3N (2.3 mL, 16.3 mmol) en MeOH (50 mL) se le introdujo CO (g) a una presión de 2.5 bar (2.5×10^5 Pa). La mezcla se agitó a 2.5 bar (2.5×10^5 Pa) y a +65 °C por 4h. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomácea y el residuo fue concentrado *al vacío*. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash (Heptano a Heptano:EtOAc 4:1) para dar el compuesto del título (900 mg, 55%) como un líquido.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.86 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.55 (dd, J=8.46, 1.89 Hz, 1 H) 7.50 - 7.53 (m, 1 H) 3.94 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 298 (M^+).

Ejemplo 100(b) *ácido 4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzóico*

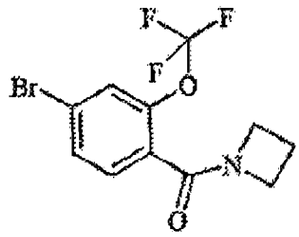


Se agrego LiOH monohidrato (75 mg, 1.79 mmol) a 4-bromo-2-(triftuorometoxi)benzoato de metilo (400 mg, 1.34 mmol, obtenido del 100(a)) en THF: H_2O (9:1, 5 mL). La mezcla fue calentada en un horno microondas (+120 °C, 10 min). La mezcla de reacción fue enfriada hasta t.a. y se diluyó con CH_2Cl_2 y H_2O. Se agregó HCl 2M hasta pH 1. La mezcla se extrajo y la fase de agua se re-extrajo con CH_2Cl_2. La fase orgánicas fueron combinadas, secadas

(Na_2SO_4), filtradas y concentradas *al vacío* para dar el compuesto del título (300 mg, 79 %) como un sólido.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.99 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.59 (dd, J=8.34, 1.77 Hz, 1 H) 7.55 - 7.57 (m, J=1.26 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 283 (M - 1).

Ejemplo 100(c) *1-[4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzoil]azetidina*

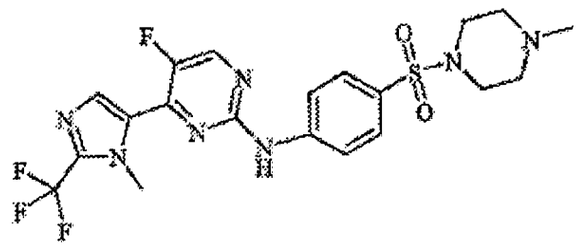


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general H usando ácido 4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzóico (300 mg, 1.05 mmol, obtenido del Ejemplo 100(b)) y azetidina (70 mg, 1.22 mmol) para dar el compuesto del título (200 mg, 59%).

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.50 (dd, J=8.21, 1.64 Hz, 1 H) 7.45 - 7.48 (m, 1 H) 7.38 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 4.21 (t, J=7.71 Hz, 2 H) 4.00 (t, J=7.58 Hz, 2 H) 2.34 (dd, 18 H); MS (ESI) *m/z* 324 (M + 1).

Ejemplo 101

Clorhidrato de 5-fluoro-N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilfenil]-4-[3-metil-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]-pirimidin-2-amina

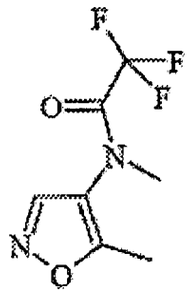


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E usando

5-fluoro-4-[1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 101 (e)) (35 mg, 0.135 mmol) y 1-[(4-bromofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina (descrita en WO 2003004472) (38 mg, 0.12 mmol) para dar (47 mg, 78%). El clorhidrato fue preparado de acuedro con lo descrito en el método general D.

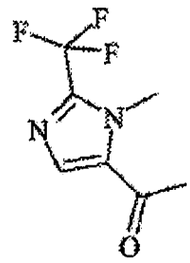
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.6-10.3 (m, 2 H), 8.82 (s, 1 H), 7.99 (s, J= 8.4 Hz, 2 H), 7.9-7.7 (m, 3 H), 4.13 (s, 3 H), 3.8-3.6 (m, 2 H), 3.5-3.3 (m, 2 H), 3.3-3.0 (m, 2 H), 2.73 (s, 3 H), 2.7-2.5 (m, 2 H); MS (ES) *m/z* 500 (M+1).

Ejemplo 101 (a) *2,2,2-trifluoro-N-metil-N-(5-metilisoxazol-4-il)acetamida*



Se agregó anhídrido trifluoroacético (10 mL, 71 mmol) en CH_2Cl_2 (100 niL) a *N, 5*-dimetilisoxazol-4-amina (Reiter, L.A., *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2714-2726) (6.68g, 59.6 mmol) en DCM (200 mL) y piridina (6 mL, 74 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C por 30 min y a t.a. por 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (100 mL) y se lavó con H_2O y $NaHCO_3$ (ac) saturado. La capa orgánica fue secada (Na_2SO_4), concentrada *al vacío* para dar el compuesto del título (12.4 g, 100%) como un sólido. MS (ESI) *m/z* 208 (M^+).

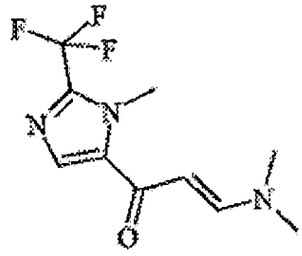
Ejemplo 101 (b) *1-[1-metil-2-(trtfluorometil)-1H-imidazol-5-il]etanona*



La 2,2,2-trifluoro-*N*-metil-*N*-(5-metilisoxazol-4-il)acetamida (12.4 g , 59.6 mmol, obtenida del Ejemplo I(a)) en EtOH (30 ml) fue hidrogenada sobre Pd/C (10%, 1.0 g) a 50 psi (3.44×10^5 Pa). La mezcla de reacción se agitó a +50 °C durante la noche. Se agre´go metóxido de sodio (5.0 g, 87.7 mmol) y la mezcla resultante se calentó hasta reflujo durante la noche. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomácea y el residuo se diluyó con $NaHCO_3$ (ac.) saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4) y concentradas *al vacío*. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash (Heptano:EtOAc 2:1) para dar el compuesto del título (6.1 g, 52%) como un aceite.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.77 (s, 1 H), 4.07 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 192 (M^+).

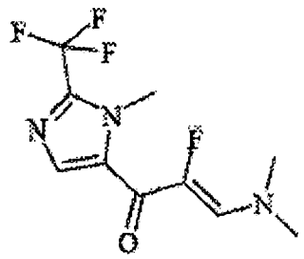
Ejemplo 101 (c) (2E)-3-(dimetilamino)-1-[1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona



Se disolvió 1-[1-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-5-il]etanona (6.0 g, 31 mmol, obtenida del Ejemplo 101 (b)) en DMFDMA/DMF (1 : 1 , 46 mL) y la mezcla se

agitó a +100 °C durante la noche. Después de enfriamiento hasta t.a., la mezcla se diluyó con H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 (tres veces). Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas (Na_2SO_4), filtradas y concentradas *al vacío* para dar el compuesto del título (7.11 g, 93%) como un sólido. MS (ESI) *m/z* 247 (M^+); MS (ESI) *m/z* 248 (M + 1).

Ejemplo 101 (d) *(2Z)-3-(dimetilamino)-2-fluoro-1-[1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona*

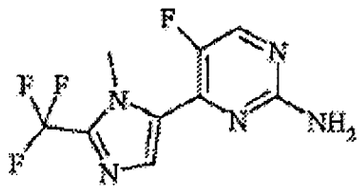


Se agregó Selectfluor (10.9 g, 30.8 mmol) en porciones a una solución agitada de (2*E*)-3-(dimetilamino)-1-[1-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona (7.0 g, 28.3 mmol, obtenida del Ejemplo 101(c)) en CH_3CN (250 mL) a 0 °C. Después de agitación a 0 °C por 1.5 h, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 (tres veces). Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas (Na_2SO_4), filtradas y concentradas *al vacío* para dar el compuesto del título crudo que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

MS (ESI) *m/z* 265 (M^+);

MS (ESI) m/z 266 (M + 1).

Ejemplo 101 (e) *5-fluoro-4-[1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina*

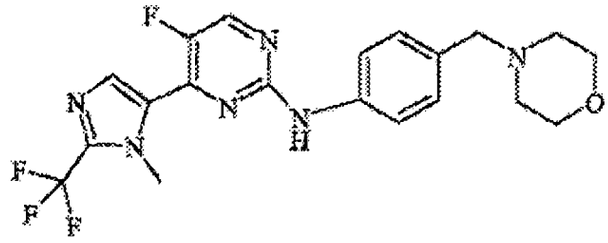


Una mezcla de reacción de (2*Z*)-3-(dimetilamino)-2-fluoro-1-[l-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona (28 3 mmol, cruda del Ejemplo 101(d)), carbonato de guanidina (13.5 g, 75 mmol) y NaOMe (6.5 g, 120 mmol) en 1-butanol (250 mL) se calentó hasta reflujo bajo atmósfera de argón por 2.5 h. La mezcla se diluyó con H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas (Na_2SO_4), filtradas y concentradas *al vacío*. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash (Heptano:EtOAc 1 : 1 a Heptano:EtOAc 1 : 2) para dar el compuesto del título (1.76 g, 21 %) como un sólido.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.27 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 7.74 (d, J=4.04 Hz, 1 H) 5.02 (br. s., 2 H) 4.14 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 261 (M^+).

Ejemplo 102

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[3-metil-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]-N-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-pirimidin-2-amina

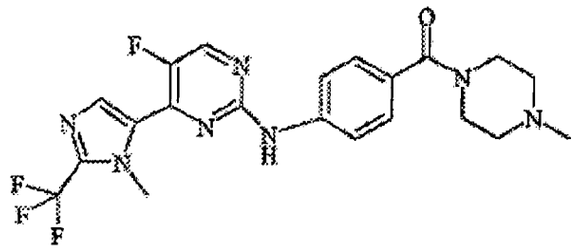


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E usando 5-fluoro-4-[1-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 101(e)) (35 mg, 0.135 mmol) y 4-(4-bromobencil)-morfolina (34 mg, 0.134 mmol) para dar (48 mg, 83%). El clorhidrato se preparó de acuerdo con lo descrito en el método general D.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.95 (br s, 1 H), 10.00 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 7.9-7.7 (m, 3 H), 7.52 (d, J= 8.4 Hz, 2 H), 4.26 (d, J= 4 Hz, 2 H), 4.10 (s, 3 H), 3.93 (d, J= 12 Hz, 2 H), 3.77 (d, J= 12 Hz, 2 H), 3.23 (d, J= 12 Hz, 2 H), 3.1-3.0 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 437 (M+1)

Ejemplo 103

Clorhidrato de [4-[5-fluoro-4-[3-metil-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]-pirimidin-2-il]aminofenil]-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona

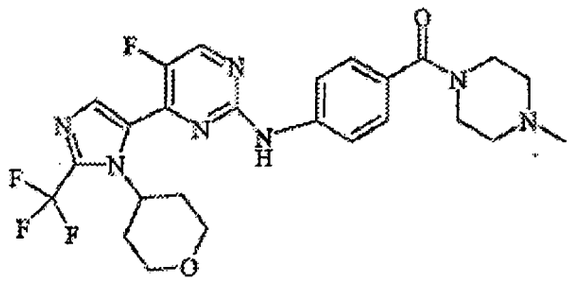


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E usando 5-fluoro-4-[1-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 101(e)) (35 mg, 0.135 mmol) y 1-(4-bromobenzoil)-4-metilpiperazina (36 mg, 0.127 mmol) para dar (30 mg, 51% rendimiento). El clorhidrato se preparó de acuerdo con lo descrito en el método general D.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.84 (br s, 1 H), 10.10 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 7.9-7.7 (m, 3 H), 7.45 (d, J= 8.4 Hz, 2 H), 4.2-4.0 (m, 5 H), 3.6-3.2 (m), 3.2-3.0 (m, 2 H), 2.77 (s, 3 H); los hidrógenos en la región 3.6-3.2 ppm no fueron integrados debido a superposición con el pico de agua; MS (ESI) *m/z* 464 (M+1)

Ejemplo 104

Clorhidrato de [4-[5-fluoro-4-[3-tetrahidropiran-4-il-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]-pirimidin-2-il]aminofenil]-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona

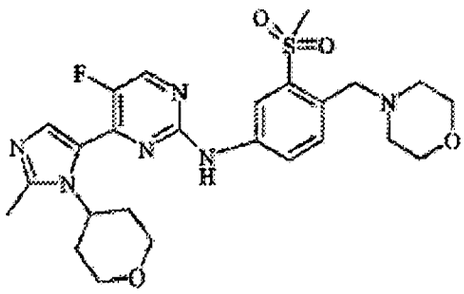


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E y procedimiento de trabajo B. El producto fue purificado mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2:MeOH 30:1, 20:1 entonces 15:1). Usando 5-fluoro-4-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 34(d)) (33 mg, 0.1 mmol), 1-(4-bromobenzoil)-4-metilpiperazina (0.027 g, 0.095 mmol), Cs_2CO_3 (65 mg, 0.2 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (6.8 mg, 0.0075 mmol) y X-Phos (7 mg, 0.015 mmol), se obtuvo la base del compuesto del título (35 mg, 70%) como un sólido. El clorhidrato se preparó de acuerdo con el método descrito en el método general D.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 10.60 (br s, 1 H), 10.11 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 7.42 (d, J= 8.4 Hz, 2 H), 4.80 (t, 1 H), 3.80 (d, J= 8.4 Hz, 2 H), 3.22 (t, J= 11.5 Hz, 2 H), 3.2-3.0 (m, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 2.2-2.1 (m, 2 H), 2.0-1.8 (m, 2 H); 6 Hidrógenos no se asignaron en la región 3.6 -2.2 ppm debido a la presencia de los picos de agua y DMSO en esta región; MS (ESI) *m/z* 534.5 (M+1); MS (ESI) *m/z* 532.5 (M-1).

Ejemplo 105

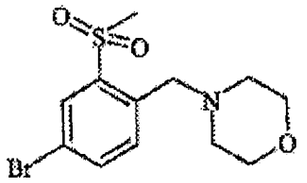
Clorhidrato de 5-fluoro-N-[3-(metilsulfonil)-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E (procedimiento de trabajo C), con la excepción que la base del producto fue purificada mediante cromatografía flash (gradiente de 100 % de CH_2Cl_2 a 6 % de MeOH en CH_2Cl_2) antes de la purificación final mediante HPLC preparativa. Usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 7(e)) (35 mg, 0.13 mmol), 4-[4-bromo-2-(metilsulfonil)bencil]morfolina (obtenida del Ejemplo 105(a)) (46 mg, 0.14 mmol), Cs_2CO_3 (66 mg, 0.20 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (6 mg, 0.006 mmol) y X- Phos (8 mg, 0.017 mmol), se obtuvo la base del compuesto del título (23 mg, 32%) como un sólido. El clorhidrato se preparó de acuerdo con el método descrito en el método general D.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.47 (br.s., 1 H) 10.40 (s, 1 H) 8.88 (d, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.22 (d, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 7.98 (br.s., 1 H) 5.00 - 4.87 (m, 1 H) 4.62 (br.s., 2 H) 4.03 - 3.72 (m, 6 H) 2.82 (s, 3 H) 2.24 - 2.09 (m, 2 H) 2.02 - 1.90 (m, 2 H) protones adicionales oscurecidos por la señal de HDO; MS (ESI) *m/z* 531 (M+1).

Ejemplo 105 (a) *4-[4-bromo-2-(metilsulfonil)bencil]morfolina*

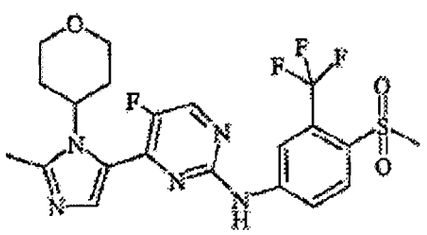


A una solución agitada de 4-bromo-2-(metilsulfonil)benzaldehído (0.20 g, 0.76 mmol) en MeOH (1.5 mL) se le agregó morfolina (0.073 g, 0.84 mmol), $NaCNBH_3$ (0.072 g, 1.1 mmol) y HOAc (0.091 g, 1.5 mmol) y la reacción se agitó a t.a. durante la noche. El solvente fue removido *al vacío* y el producto crudo se dividió entre EtOAc / $NaHCO_3$ 1M (ac.). La fase orgánica fue secada (Na_2SO_4), filtrada concentrada y purificada mediante cromatografía flash (gradiente de 100% de heptano a 40% de EtOAc en heptano) para dar el compuesto del título como un sólido (0.088 g, 35%).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.03 (d, 1 H) 7.90 (dd, 1 H) 7.56 (d, 1 H) 3.82 (s, 2 H) 3.59 - 3.51 (m, 4 H) 3.48 (s, 3 H) 2.44 - 2.35 (m, 4 H); MS (ESI) *m/z* 336 (M+1).

Ejemplo 106

Clorhidrato de 5-fluoro-N-[4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina



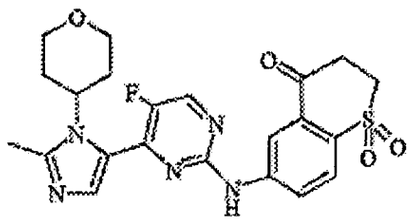
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E (procedimiento de trabajo C), con la excepción que la base del producto fue purificada mediante cromatografía flash (gradiente de 100 % de EtOAc a 10 % de MeOH en EtOAc). Usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-

imidazol-5-il]pirirnidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 7(e)) (40 mg, 0.14 mmol), 4-bromo-1-(metilsulfonil)-2-(trifluorometil)benceno (43 mg, 0.14 mmol), Cs_2CO_3 (85 mg, 0.26 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (8 mg, 0.009 mmol) y X-Phos (9 mg, 0.018 mmol), se obtuvo la base del compuesto del título (64 mg, 83%) como un sólido. El clorhidrato se preparó de acuerdo con el método descrito dentro del método general D.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.64 (s, 1 H) 8.94 (d, 1 H) 8.30 - 8.21 (m, 2 H) 8.16 - 8.01 (m, 2 H) 4.99 - 4.87 (m, 1 H) 3.84 (dd, 2 H) 3.23 (s, 3 H) 3.28 - 3.20 (m, 2 H señal parcialmente oscurecda por la señal de HDO) 2.80 (s, 3 H) 2.24 - 2.09 (m, 2 H) 1.94 (dd, 2 H); MS (ESI) *m/z* 500 (M+1).

Ejemplo 107

Clorhidrato de 6-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin- 2-il}amino)-2,3-dihidro-4H-tiocromen-4-ona 1,1-dióxido



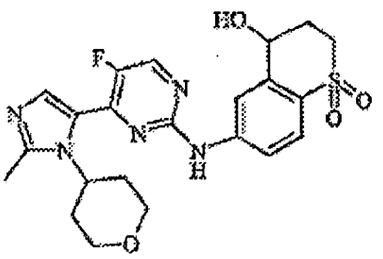
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E (procedimiento de trabajo C), con la excepción que la base del producto fue purificada mediante cromatografía flash dos veces [(i) gradiente de 100 % de EtOAc a 10 % de MeOH en EtOAc, (ii) gradiente de heptano / CH_2Cl_2 7:3 a 3 % de MeOH en heptano / CH_2Cl_2 7:3] seguido por precipitación de una solución en MeOH / CH_2Cl_2 1 :3 mediante la adición de tolueno. Usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 7(e)) (51 mg, 0.18 mmol), 6-cloro-2,3-dihidro-4H-tiocromen- 4-ona 1,1-dióxido (46 mg, 0.20 mmol), Cs_2CO_3 (95 mg, 0.29 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (9 mg,

0.010 mmol) y X-Phos (10 mg, 0.021 mmol), se obtuvo la base del compuesto del título (20 mg, 23%) como un sólido. El clorhidrato se preparó de acuerdo con el método descrito en el método general D con la excepción que la sal fue precipitada de una solución de CH_3CN / CH_2Cl_2.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.45 (s, 1 H) 8.89 (d, 1 H) 8.26 (d, 1 H) 8.21 (dd, 1 H) 8.03 (br. s, 1 H) 7.89 (d, 1 H) 5.03 - 4.90 (m, 1 H) 3.95 (t, 2 H) 3.82 (dd, 2 H) 3.26 - 3.21 (m, 2 H señal parcialmente oscurecida por la señal de HDO) 3.16 (t, 2 H) 2.79 (s, 3 H) 2.23 - 2.08 (m, 2 H) 1.93 (dd, 2 H); MS (ESI) *m/z* 470 (M-1).

Ejemplo 108

Clorhidrato de 6-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)tiocroman-4-ol 1,1-dióxido

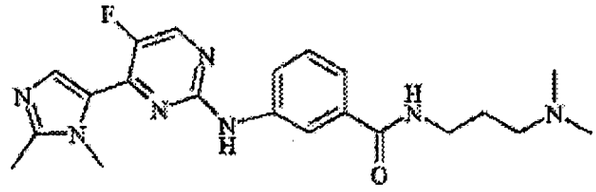


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E (procedimiento de trabajo C), con la excepción que la base del producto fue purificada mediante cromatografía flash (gradiente de 100 % de CH_2Cl_2 a 5 % de MeOH en CH_2Cl_2). Usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 7(e)) (52 mg, 0.18 mmol), 6-clorotiocroman-4-ol 1,1-dióxido (Boissier, Jacques R.; Ratouis, Roger, Fr. M. (1970), FR 7499) (46 mg, 0.20 mmol), Cs_2CO_3 (95 mg, 0.29 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (8 mg, 0.009 mmol) y X-Phos (9 mg, 0.019 mmol), se obtuvo la base del compuesto del título (10 mg, 12%) como un sólido. El clorhidrato se preparó de acuerdo con el método general D.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.19 (s, 1 H) 8.83 (d, 1 H) 7.98 (br. s., 1 H) 7.87 (dd, 1 H) 7.79 (d, 1 H) 7.66 (d, 1 H) 5.81 (br s, 1 H) 5.05 - 4.90 (m, 1 H) 4.76 - 4.66 (m, 1 H) 3.83 (dd, 2 H) 3.60 - 3.45 (m, 2 H) 3.14 (q, 2 H) 2.76 (s, 3 H) 2.5 - 2.40 (m, 1 H) 2.36 - 2.23 (m, 1 H) 2.23 - 2.07 (m, 2 H) 1.98 - 1.85 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 474 (M+1).

Ejemplo 109

N-(3-dimetilaminopropil)-3-[[4-(2,3-dimetilimidazol-4-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il]amino]benzamida

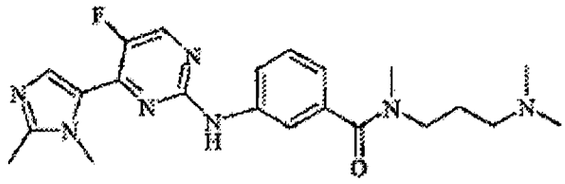


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general G usando HPLC preparativa (gradiente de 0 % a 40 % de acetonitrilo en amortiguador de acetato de amonio) para purificación. Usando 3-{[4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}benzoato de metilo (44 mg, 0.129 mmol, obtenida del Ejemplo 59), $Al(CH_3)_3$ (54 mg, 0.75 mmol, 2.0 M en tolueno) y N,N-dimetilpropano-1,3-diamina (0.89 mg, 0.87 mmol), se obtuvo el compuesto del título (45 mg, 84%) como un sólido.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.70 (s, 1 H) 8.53 (d, 1 H) 8.42 (t, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 7.82 - 7.75 (m, 1 H) 7.56 (d, 1 H) 7.43 - 7.32 (m, 2 H) 3.92 (s, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 2.25 (t, 2 H) 2.13 (s, 6 H) 1.71 - 1.58 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 412 (M+1).

Ejemplo 110

Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-3-[[4-(2,3-dimetilimidazol-4-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il]amino]-N-metil-benzamida

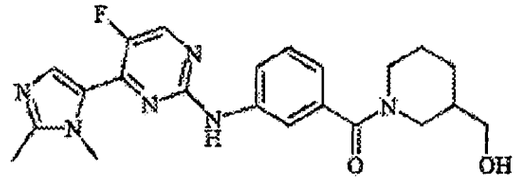


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general G usando HPLC preparativa (gradiente de 5 % a 45 % de acetonitrilo en amortiguador de acetato de amonio) para la purificación. Usando 3-{[4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}benzoato de metilo (51 mg, 0.149 mmol, obtenida del Ejemplo 59), $Al(CH_3)_3$ (107 mg, 1.49 mmol, 2.0 M en tolueno) y N,N',N'-trimetilpropano-1,3-diamina (0.89 mg, 0.87 mmol), se obtuvo la base del compuesto del título (38 mg, 51%) como un sólido. El clorhidrato se preparó de acuerdo con el método descrito en el método general D.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.32 (br. s., 1 H) 9.99 (br. s., 1 H) 8.76 (d, 1 H) 8.17 (d, 1 H) 7.79 - 7.68 (m, 2 H) 7.39 (t, 1 H) 7.06 (br. s., 1 H) 4.02 (s, 3 H) 3.56 - 3.47 (m, 2 H) 3.13 - 3.02 (m, 2 H) 2.94 (br. s., 3 H) 2.77 (br. s., 6 H) 2.67 (s, 6 H) 2.05 - 1.93 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 426 (M+1).

Ejemplo 111

[3-[[4-(2,3-dimetilimidazol-4-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il]amino]fenil]-[3-(hidroximetil)-1-piperidil]metanona



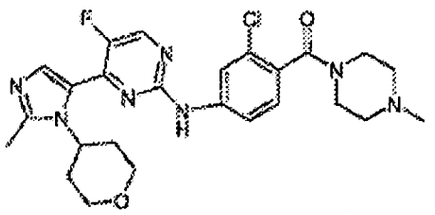
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general G usando HPLC preparativa (gradiente de 10 % a 50 % de acetonitrilo en amortiguador de acetato de amonio) para la purificación. Usando 3-{[4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}benzoato de metilo (53 mg, 0.155

mmol, obtenida del Ejemplo 59), $Al(CH_3)_3$ (108 mg, 1.50 mmol, 2.0 M en tolueno) y 3-piperidilmetanol (0.102 mg, 0.89 mmol), se obtuvo el compuesto del título (56 mg, 85%) como un sólido.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.96 (s, 1 H) 8.75 (d, 1 H) 8.16 (d, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.71 (d, 1 H) 7.37 (t, 1 H) 6.98 (d, 1 H) 4.01 (s, 3 H) 3.72 (br. s., 1 H) 3.02 - 2.90 (m, 1 H) 2.83 - 2.69 (m, 1 H) 2.66 (s, 3 H) 1.78 - 1.68 (m, 2 H) 1.58 (br. s., 2 H) 1.41 (br. s., 1 H) 1.27 - 1.12 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 425 (M+1).

Ejemplo 112

***N*-{3-cloro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina**

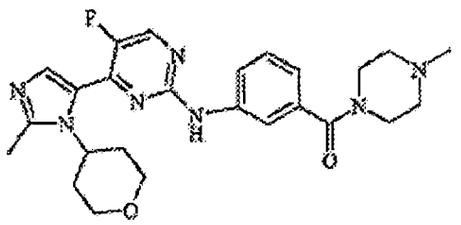


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E (procedimiento de trabajo C). Usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 7(e)) (33.1 mg, 0.119 mmol), 1-(2,4-diclorobenzoil)-4-metilpiperazina (33.0 mg, 0.120 mmol), Cs_2CO_3 (62.0 mg, 0.190 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (6.0 mg, 0.0065 mmol) y X-Phos (7.0 mg, 0.015 mmol), se obtuvo el compuesto del título (34.1 mg, 56%).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.89 (s, 1 H) 8.65 (d, 1 H) 7.85 (d, 1 H) 7.61 (dd, 1 H) 7.35 (d, 1 H) 7.25 (d, 1 H) 4.92 - 5.08 (m, 1 H) 3.57 - 3.67 (m, 2 H) 3.13 - 3.18 (m, 2 H) 3.08 - 3.13 (m, 2 H) 2.55 (s, 3 H) 2.30 - 2.41 (m, 4 H) 2.22 - 2.28 (m, 4 H) 2.19 (s, 3 H) 1.83 (d, 2 H); MS (ESI) *m/z* 514 (M+1).

Ejemplo 113

5-fluoro-*N*-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina

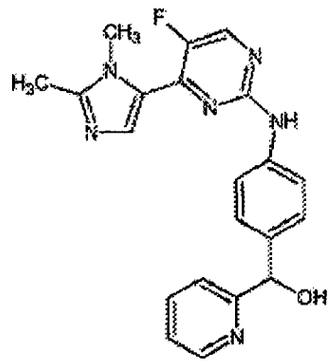


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E (procedimiento de trabajo C). Usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 7(e)) (32.3 mg, 0.116 mmol), 1-(3-clorobenzoil)-4-metilpiperazina (28.0 mg, 0.117 mmol), Cs_2CO_3 (60.0 mg, 0.184 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (6.0 mg, 0.0065 mmol) y X-Phos (7.0 mg, 0.015 mmol), se obtuvo el compuesto del título (31.0 mg, 56%).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.67 (s, 1 H) 8.59 (d, 1 H) 7.69 (d, 1 H) 7.66 - 7.63 (m, 1 H) 7.34 - 7.30 (m, 2 H) 6.97 (d, 1 H) 3.86 - 3.78 (m, 2 H) 3.12 (t, 2 H) 2.53 (s, 3 H) 2.36 - 2.20 (m, 4 H) 2.16 (s, 3 H) 2.20 - 2.08 (m, 4 H) 1.83 - 1.74 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 480 (M+1).

Ejemplo 114

(4-{[4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}fenil)(piridin-2-il)metanol

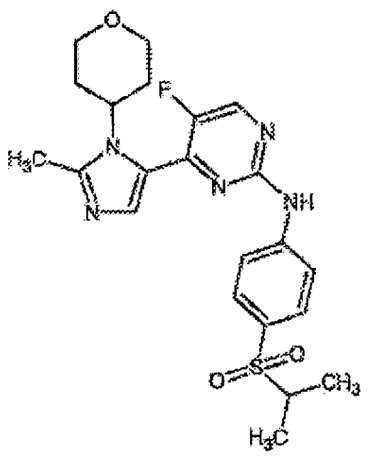


La {4-[4-(2,3-dimetil-3H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-piridin-2-il-metanona (obtenida del Ejemplo 31) (10 mg, 0.025 mmol) se trató con $NaBH_4$ (10 mg, 0.264mmol) en EtOH (2 mL) a 0°C. El material crudo se purificó directamente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (2 mg, 20%).

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.59 (d, J=4.80 Hz, 1 H) 8.25 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 7.73 (d, J=4.29 Hz, 1 H) 7.60 - 7.68 (m, 1 H) 7.52 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.35 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.20 - 7.25 (m, 1 H) 7.17 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.05 (br. s, 1 H) 5.75 (s, 1 H) 5.30 (br. s., 1 H) 3.90 (s, 3 H) 2.48 (s, 3 H); MS (ES) *m/z* 391 (M+1).

Ejemplo 115

5-fluoro-*N*-[4-(isopropilsulfonil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina

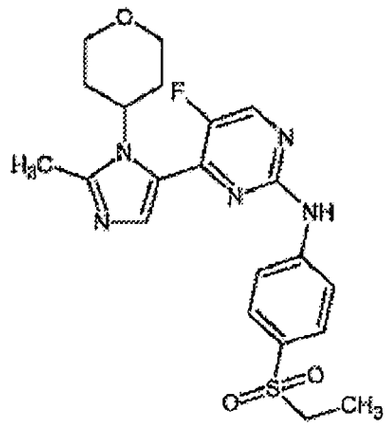


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E. Usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 7(e)) (0.05 g, 0.18 mmol), 1-bromo-4-(propano-2-sulfonil)-benceno (0.048 g, 0.18 mmol), Cs_2CO_3 (176 mg, 0.54 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0.005 mmol) y X-Phos (4 mg, 0.009 mmol), se obtuvo el compuesto del título (16 mg, 20%) como un sólido.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.38 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 7.77 - 7.82 (m, 4 H) 7.68 - 7.69 (m, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 5.04 - 5.12 (m, 1 H) 4.11 (dd, J=11.62, 4.55 Hz, 2 H) 3.32 - 3.39 (m, 2 H) 3.13 - 3.23 (m, 1 H) 2.66 (s, 3 H) 2.50 - 2.62 (m, 2 H) 1.88 (m, 2 H) 1.31 (d, J=6.82 Hz, 6 H); MS (ES) *m/z* 458 (M-1)

Ejemplo 116

***N*-[4-(etilsulfonil)fenil]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina**

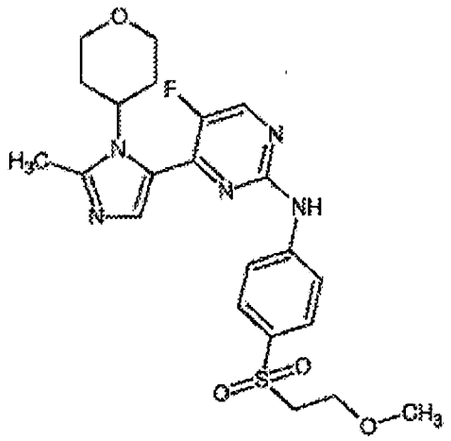


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E. Usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 7(e)) (0.05 g, 0.18 mmol), 1-bromo-4-etanosulfonil-benceno (0.039 g, 0.18 mmol), Cs_2CO_3 (176 mg, 0.54 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0.005 mmol) y X- Phos (4 mg, 0.009 mmol), se obtuvo el compuesto del título (21 mg, 26%) como un sólido.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.37 (m, 1 H) 7.76 - 7.84 (m, 4 H) 7.74 (br. s., 1 H) 7.68 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 5.03 - 5.13 (m, 1 H) 4.10 (dd, J=11.62, 4.55 Hz, 2 H) 3.29 - 3.38 (m, 2 H) 3.11 (q, J=7.58 Hz, 2 H) 2.66 (s, 3 H) 2.60-2.50 (m, 2 H) 1.89-1.86 (m, 1 H) 1.28 (t, J=7.41 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z* 444 (M-1).

Ejemplo 117

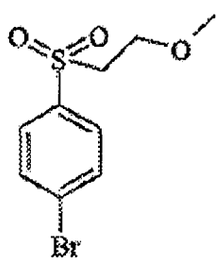
5-fluoro-*N*-{4-[(2-metoxietil)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E. Usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 7(e)) (0.05 g, 0.18 mmol), 2-(4-bromofenil)sulfonil etil éter (obtenido del Ejemplo 117(a)) (0.05 g, 0.18 mmol), Cs_2CO_3 (176 mg, 0.54 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0.005 mmol) y X-Phos (4 mg, 0.009 mmol), se obtuvo el compuesto del título (21 mg, 26%) como un sólido.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.38 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 7.75 - 7.88 (m, 4 H) 7.70 (br. s., 1 H) 7.67 (br. s., 1 H) 5.02 - 5.13 (m, 1 H) 4.11 (dd, J=11.62, 4.55 Hz, 2 H) 3.75 (t, J=6.32 Hz, 2 H) 3.29 - 3.42 (m, 4 H) 3.27 (s, 3 H) 2.66 (s, 3 H) 2.50 - 2.63 (m, 2 H) 1.88 (dd, J=12.24, 3.03 Hz, 2 H); MS (ES) m/z 474 (M-1)

Ejemplo 117 (a) *2-[(4-bromofenil)sulfonil] etil metil éter*



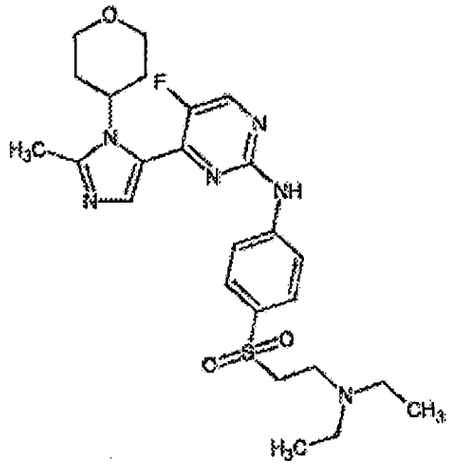
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general I. Usando cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (0.256 g, 1 mmol), Na_2SO_3 (0.126g, 1

mmol), $NaHCO_3$ (0.252 g, 3 mmol.) y 2-bromoetil metil éter (0.28 mL, 3 mmol) para dar el compuesto del título (0.132 g, 50%) como un aceite.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.67 - 7.83 (m, 4 H) 3.73 (t, J=6.06 Hz, 2 H) 3.37 (t, J=6.06 Hz, 2 H) 3.21 (s, 3 H); MS (ES) *m/z* 280 (M+1).

Ejemplo 118

***N*-(4-{[2-(dietilamino)etil]sulfonil}fenil)-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina**

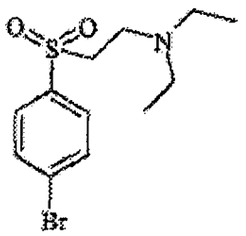


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E. Usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 7(e)) (0.05 g, 0.18 mmol), [2-(4-bromo-bencenosulfonil)-etil] -dietil-amina (obtenida del Ejemplo 118 (a)) (0.058 g, 0.18 mmol), Cs_2CO_3 (176 mg, 0.54 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0.005 mmol) y X-Phos (4 mg, 0.009 mmol), se obtuvo el compuesto del título (50 mg, 54%) como un sólido.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.36 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 7.88 (br. s., 1 H) 7.74 - 7.84 (m, 4 H) 7.62 - 7.70 (m, 1 H) 5.00 - 5.15 (m, 1 H) 4.08 (dd, J=11.62, 4.55 Hz, 2 H) 3.27 - 3.40 (m, 2 H) 3.19 - 3.27 (m, 2 H) 2.85 - 2.95 (m, 2 H) 2.63

(s, 3 H) 2.48 - 2.60 (m, 2 H) 2.45 (q, J=7.33 Hz, 4 H) 1.81 - 1.91 (m, 2 H) 0.94 (t, J=7.33 Hz, 6 H); MS (ES) *m/z* 515 (M-1).

Ejemplo 118(a) *2-[(4-bromofenil)sulfonil]etil dietil-amina*

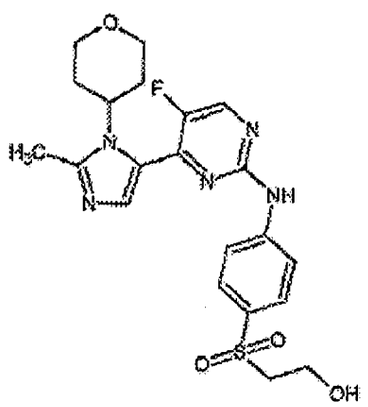


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general I. Usando cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (0.256 g, 1 mmol), Na_2SO_3 (0.126g, 1 mmol), $NaHCO_3$ (0.252 g, 3 mmol.) y bromhidrato de 2-bromoetil dietil amina (0.52 g, 2 mmol) para dar el compuesto del título (0.06 g, 19%) como un aceite.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.66 - 7.84 (m, 4 H) 3.19 - 3.29 (m, 2 H) 2.86 - 2.94 (m, 2 H) 2.43 (q, J=7.07 Hz, 4 H) 0.93 (t, J=7.03 Hz, 6 H); MS (ES) *m/z* 322 (M+2).

Ejemplo 119

2-{[4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)fenil]sulfonil}etanol



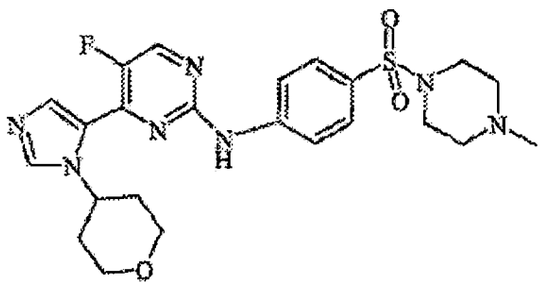
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E.

Usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 7(e)) (0.05 g, 0.18 mmol), 2-[(4-bromo-fenil)sulfonil]etanol (descrito en DE3530710) (0.048 g, 0.18 mmol), Cs_2CO_3 (176 mg, 0.54 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0.005 mmol) y X-Phos (4 mg, 0.009 mmol), se obtuvo el compuesto del título (40 mg, 44%) como un sólido.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.37 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 7.77 - 7.86 (m, 4 H) 7.66 (d, J=4.04 Hz, 1 H) 5.00 - 5.12 (m, 1 H) 4.09 (dd, J=11.62, 4.55 Hz, 2 H) 3.96 - 4.03 (m, 2 H) 3.28 - 3.39 (m, 4 H) 2.64 (s, 3 H) 2.47 - 2.60 (m, 2 H) 1.81 - 1.92 (m, 2 H); MS (ES) *m/z* 462 (M+1)

Ejemplo 120

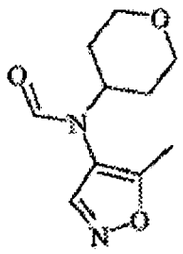
{5-fluoro-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-3H-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-[4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-amina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E. Usando 5-fluoro-4-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 120(e)) (0.1 g, 0.38 mmol), 1-[(4-bromofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina (0.111 g, 0.349 mmol), Cs_2CO_3 (247 mg, 0.76 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (17 mg, 0.019 mmol) y X-Phos (18 mg, 0.038 mmol), se obtuvo el compuesto del título (155 mg, 88%) como un aceite.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8.38 (m, 1 H), 7.88 (m, 2 H), 7.71 (m, 4 H), 7.38 (s, 1 H), 5.35 (m, 1 H), 4.06 (m, 2H) 3.34 (m, 2 H), 3.05 (m, 4 H), 2.27 (s, 3 H), 2.12-1.98 (m, 4 H); MS (ES) *m/z* 502 (M+1).

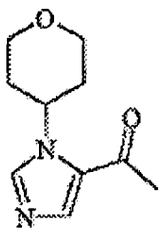
Ejemplo 120(a) *N-(5-metil-isoxazol-4-il)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-formamida*



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 7(a), con la excepción que el producto fue purificado mediante cromatografía flash (EtOAc). Usando 5-metil-4-amino-isoxazol (Reiter, L.A, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2714-2726) (2.5 g, 25.48 mmol), tetrahidro-piran-4-ona (0.26 ml, 28.03 mmol) y ácido fórmico (3.2 g, 15.3 mmol) se obtuvo el compuesto del título (3.8 g, 71 %).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.12 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 4.67 (m, 1 H), 3.99 (m, 2 H), 3.49 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 1.72 (m, 2 H), 1.50 (m, 2 H).

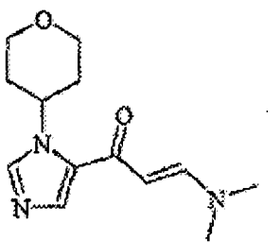
Ejemplo 120 (b) *5-acetil-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-imidazol*



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 7(b), con la excepción que el producto fue purificado mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2/MeOH, 20:1). Usando N-(5-metil-isoxazol-4-il)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-formamida (3.8 g, 18.1 mmol, obtenida del Ejemplo 120(a)) se obtuvo el compuesto del título (2.7 g, 77%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.80 (m, 2 H) 5.15 (m, 1 H) 4.09 (m, 2 H) 3.57 (m, 2 H) 2.48 (s, 3 H) 2.06 (m, 2 H) 1.92 (m, 2 H).

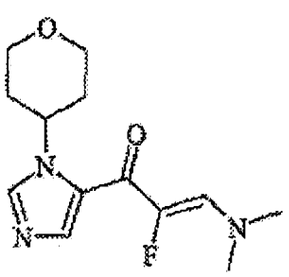
Ejemplo 120(c) (E)-3-dimetilamino-1-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-3H-imidazol-4-il]-propenona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 7(c), con la excepción que el producto fue purificado mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2/MeOH, 25:1). Usando 5-acetil-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-imidazol (2.7 g, 13.9 mmol, obtenida del Ejemplo 120(b)) se obtruvo el compuesto del título (3.2 g, 92%).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.71-7.61 (m, 3 H) 5.53 (m, 1 H) 5.37 (m, 1 H) 4.07 (m, 2 H) 3.57 (m, 2 H) 3.10 (br. s., 3 H) 2.93 (br.s., 3H) 2.11 (m, 2 H) 1.92 (m, 2 H).

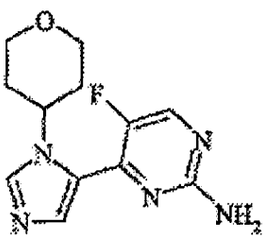
Ejemplo 120 (d) (Z)-3-dimetilamino-2-fluoro-1-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-3H-imidazol-4-il]-propenona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general del Ejemplo 7(d), con la excepción que el producto fue purificado mediante cromatografía flash (EtOAc/MeOH). Usando (*E*)-3-dimetilamino-1-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-3*H*-imidazol-4-il]-propenona (3.2 g, 12.85 mmol, obtenida del Ejemplo 120(d)) se obtuvo el compuesto del título (0.68 g, 20%) como un aceite.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.74 (s, 1H) 7.60 (s, 1 H) 6.89 (m, 1 H) 5.10 (m, 1 H) 4.05 (m, 2 H) 3.53 (m, 2 H) 3.11 (s, 6 H) 2.08 (m, 2 H) 1.89 (m, 2 H).

Ejemplo 120(e) 5-fluoro-4-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina

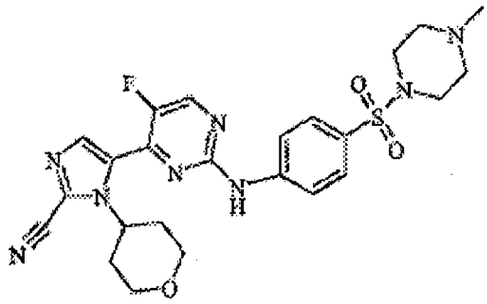


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general B con la excepción que se usó carbonato de guanidina. Usando (*Z*)-3-dimetilamino-2-fluoro-1-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-3*H*-imidazol-4-il]-propenona (0.67 g, 2.51 mmol, obtenida del Ejemplo 120(d)) y carbonato de guanidina (1.13 g, 6.27 mmol) se obtuvo el compuesto del título (0.48 g, 73%) como un sólido después de purificación mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2/MeOH 20:1).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.19 (m, 1 H) 7.83 (m, 2 H) 5.40 (m, 1 H) 4.89 (m, 2 H) 4.15 (m, 2H) 3.54 (m, 2 H) 2.16 (m, 2H) 2.01 (m, 2 H); MS (ES) m/z 264 (M+1).

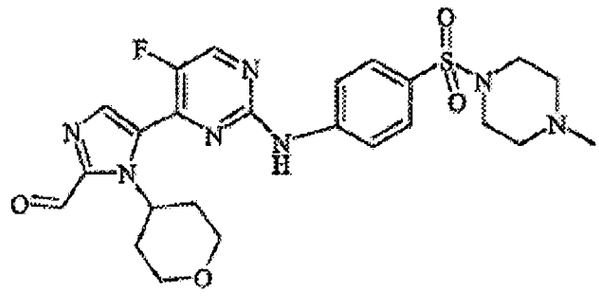
Ejemplo 121

5-{5-fluoro-2-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-imidazol-2-carbonitrilo



Se mezcló 5-{5-fluoro-2-[4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1*H*-imidazol-2-carbaldehído (obtenida del Ejemplo 121(a)) (34 mg, 0.064 mmol) con $NH_2OH.HCl$ (5 mg, 0.077 mmol) en ácido fórmico (1 mL). La mezcla fue calentada hasta reflujo y se monitoreó mediante LC hasta que se alcanxó conversión total. Luego, la mezcla se extrajo y se purificó mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2/MeOH) para dar el compuesto del título (21 mg, 64%). MS (ES) *m/z* 527 (M+1).

Ejemplo 121 (a) 5-{5-fluoro-2-[4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-imidazol-2-carbaldehído



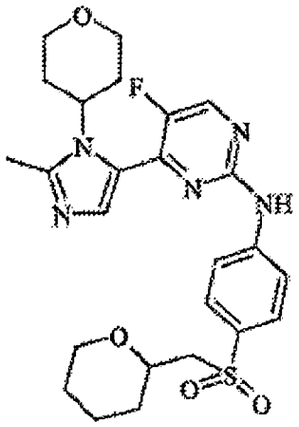
La {5-fluoro-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-3H-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-[4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-amina (obtenida del Ejemplo 120) (0.315 g, 0.629 mmol) se trató con n-BuLi (1.8 mL, solución 1.6M en hexano, 2.83 mmol) en

THF (10 mL) a temperatura baja (-60 a -30 °C) por 30 min. Luego se agregó DMF (0.137 mg, 1.89 mmol) a la mezcla a -70°C y el baño de enfriamiento fue removido. La mezcla resultante fue extinguida con NH_4Cl (solución saturada) y se extrajo con CH_2Cl_2. El compuesto del título (0.1 g, 30%) se obtuvo después de purificación mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2/MeOH 20:1).

RMN ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9.94 (s, 1H), 8.51 (m, 1 H), 7.79-7.68 (m, 6 H), 5.33 (m, 1 H), 4.07 (m, 2H) 3.38 (m, 2 H), 3.03 (m, 4 H), 2.71 (m, 2 H), 2.48 (m, 4 H), 2.26 (s, 3H), 1.80 (m, 4H).

Ejemplo 122

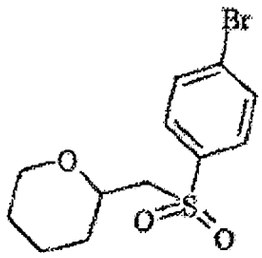
{5-fluoro-4-[2-metil-3-(tetrahidro-piran-4-il)-3H-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-5[4-(tetrahidro-piran-2-ilmetanosulfonil)-fenil]-amina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general E. Usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenida del Ejemplo 7(e)) (0.05 g, 0.18 mmol), 2-(4-bromo-bencenosulfonilmetil)-tetrahidro-pirano (obtenido del Ejemplo 122(a)) (0.057 g, 0.18 mmol), Cs_2CO_3 (176 mg, 0.54 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0.005 mmol) y X-Phos (4 mg, 0.009 mmol), se obtuvo el compuesto del título (21 mg, 23%) como un sólido.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.37 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 7.80 - 7.88 (m, 2 H) 7.71 - 7.78 (m, 2 H) 7.63 - 7.71 (m, 2 H) 4.92 - 5.19 (m, 1 H) 4.10 (dd, J=11.75, 4.42 Hz, 2 H) 3.76 - 3.92 (m, 2 H) 3.28 - 3.41 (m, 5 H) 3.12 (dd, J=14.40, 3.79 Hz, 1 H) 2.66 (s, 3 H) 2.47 - 2.61 (m, 2 H) 1.23 - 1.93 (3m, 7 H); MS (ES) *m/z* 516 (M+1).

Ejemplo 122 (a) *2-(4-bromo-bencenosulfonilmetil)-tetrahidro-pirano*



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método general I. Usando cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (0.256 g, 1 mmol), Na_2SO_3 (0.126g, 1 mmol), $NaHCO_3$ (0. 252 g, 3 mmol.) y 2-bromometil-tetrahidro-pirano (0.128 mL, 1 mmol) para dar el compuesto del título (0.06 g, 19%) como un aceite. MS (ES) *m/z* 321 (M+1).

Composiciones farmacéuticas

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de formula I, como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de sal del mismo, para uso en la prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con la glicógeno sintasa quinasa-3.

La composición puede estar en una forma adecuada para administración oral, por ejemplo como una tableta, para inyección parenteral como una solución o suspensión estéril. En general, las composiciones anteriores pueden

prepararse de una manera convencional usando vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Las dosis diarias adecuadas de los compuestos de formula I en el tratamiento de un mamífero, incluyendo el hombre, son aproximadamente 0.01 a 250 mg/kg de peso corporal en administración peroral y aproximadamente 0.001 a 250 mg/kg de peso corporal en administración parenteral. La dosis diaria típica de los ingredientes activos varia dentro de un amplio rango y dependerá de varios factores tales como la indicación relevante, la ruta de administración, la edad, peso y sexo del paciente, y puede ser determinada por un médico.

Un compuesto de formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de sal del mismo, se puede usar por sí mismo, pero usualmente se administrará en la forma de una composición farmacéutica en la cual el compuesto/sal/solvato de formula I (ingrediente activo) está en asociación con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica puede comprender de 0.05 a 99 %p (porciento en peso), por ejemplo de 0.10 a 50 %p, de ingrediente activo, estanto todos los porcentajes en peso con base en la composición total.

Un excipiente, diluyente o vehículo incluye agua, polietilen glicol acuoso, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, un azucar (tal como lactosa), pectina, dextrina, almidón, tragacanto, celulosa microcristalina, metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio o manteca de cacao.

Una composición de la invención puede ser en forma de tableta o inyectable. La tableta puede adicionalmente comprender un desintegrante y/o puede estar recubierta (por ejemplo con un recubrimiento entérico o recubierta con un agente recubriente tal como hidroxipropilmetilcelulosa).

La invención provee además un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de sal del mismo, como se definió aquí anteriormente, con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un ejemplo de una composición farmacéutica de la invención es una solución inyectable que contiene un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de sal del mismo, como se definió aquí anteriormente, y agua estéril, y, si es necesario, ya sea hidróxido de sodio o ácido clorhídrico para llevar el pH de la composición final hasta aproximadamente pH 5, y opcionalmente un surfactante para ayudar a la disolución.

Uso Médico

Sorprendentemente, se ha encontrado que los compuestos definidos en la presente invención, como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son adecuados para inhibir la glicógeno sintasa quinasa-3 (GSK3). En consecuencia, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en la prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con la actividad de la glicógeno sintasa quinasa-3, p.e. los compuestos se pueden usar para producir in efecto inhibidor de GSK3 en mamímefos, incluyendo el hombre, en necesidad de tal prevención y/o tratamiento.

La GSK3 está altamente expresada en el sistema nervioso central y periférico y en otros tejidos. Así, se espera que los compuestos de la invención sean adecuados para la prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con la glicógeno sintasa quinasa-3 en el sistema nervioso central y periférico. En

particular, se espera que los compuestos de la invención sean adecuados para la prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con especialmente, la demencia, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, Demencia frontotemporal tipo Parkinson, Complejo Parkinson demencia de Guam, demencia del VIH, enfermedades con patologías de enredo neurofibrilar asociadas y demencia pugilística.

Otras condiciones se seleccionan del grupo que consiste de esclerosis lateral amiotrófica, degeneración corticobasal, síndrome de Down, Enfermedad de Huntington, parkinsonismo postencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, Enfermedad de Pick, Enfermedad de Niemann-Pick, apoplejía, trauma de cabeza y otras enfermedades neurodegenerativas crónicas, Enfermedad Bipolar, trastornos afectivos, depresión, esquizofrenia, trastornos cognitivos, pérdida del cabello y medicación contraceptiva.

Condiciones adicionales se seleccionan del grupo que consiste de estados predemenciales, Deterioro Cognitivo Leve, Pérdida de Memoria Asociada a la Edad, Déficit Cognitivo Relacionado con la Edad, Deterioro Cognitivo No Demencial, Pérdida Cognitiva Mínima, deterioro neurocognitivo mínimo, Pérdida de Memoria de Forma Tardía, deterioro de la memoria y deterioro cognitivo, demencia vascular, demencia por cuerpos de Lewy, demencia Frontotemporal y alopecia androgénica y diabetes Tipo I y Tipo II, neuropatía diabética y trastornos relacionados con la diabetes.

Una realización de la invención se relaciona con la prevención y/o tratamiento de la demencia y la Enfermedad de Alzheimer.

Otra realización de la invención se relaciona con la prevención y/o tratamiento de trastornos relacionados con los huesos.

La dosis requerida para el tratamiento terapéutico o preventivo de una enfermedad particular necesariamente variará dependiendo del hospedero tratado, la ruta de administración y la severidad de la enfermedad que se está tratando.

La presente invención se relacion también con el uso de un compuesto de formula I como se definió aquí anteriormente, en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de condiciones asociadas con la glicógeno sintasa quinasa-3.

En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" también incluye "prevención" a menos que se hagan indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapeuticamente" deben interpretarse consecuentemente.

La invención también provee un método de tratamiento y/o prevention de condiciones asociadas con la glicógeno sintasa quinasa-3, que comprende administrar a un mamífero, incluyendo el hombre, en necesidad de tal tratamiento y/o prevention, una cantidad terpéuticamente efectiva de un compuesto de formula **I**, como se describió aquí anteriormente.

Uso no médico

Adicional a su uso en medicina terapéutica, los compuestos de formula **I** como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y estandarización de sistemas de prueba *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de los inhibidores de la actividad relacionada con GSK3 en animales de laboratorio tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la investigación de nuevos agentes terapéuticos.

Farmacología

Determinación de la competencia de ATP en Ensayo de Centelleo por Proximidad de GSK3β.

Ensayo de Centelleo por Proximidad de GSK3β.

Los experimentos de competencia se llevaron a cabo por duplicado con 10 concentraciones diferentes de los inhibidores en placas de microtítulo de fondo claro (Wallac, Finland). Se adicionó un sustrato de péptido biotincionado, Biotin-Ala-Ala-Glu-Glu-Leu-Asp-Ser-Arg-Ala-Gly-Ser(PO_3H_2)-Pro-Gln-Leu (AstraZeneca, Lund), a una concentración final de 1 μM en una solución amortiguadora de ensayo que contiene GSK3β recombinante humana 1 mU (Dundee University, UK), ácido morfolinpropansulfónico 12 mM (MOPS), pH 7.0, EDTA 0.3 mM, β-mercaptoretanol 0.01%, Brij 35 0.004 % (un detergente natural), glicerol 0.5% y BSA 0.5 μg/25 μl. La reacción se inició mediante la adición de 0.04 μCi [γ-^{33}P]ATP (Amersham, UK) y ATP no marcado en una concentración final de 1 μM y un volumen de ensayo de 25 μl. Después de la incubación durante 20 minutos a temperatura ambiente, se terminó cada reacción mediante la adición de 25 μl de solución de detención que contiene EDTA 5 mM, ATP 50 μM, Triton X-100 0.1 % y 0.25 mg de perlas de Ensayo de Centelleo por Proximidad (SPA) recubiertas de estreptavidina (Amersham, UK). Después de 6 horas se determinó la radioactividad en un contador de centelleo líquido (1450 MicroBeta Trilux, Wallac). Las curvas de inhibición se analizaron mediante regresión no lineal utilizando GraphPad Prism, USA. El valor de K_m de ATP para GSK3β, utilizado para calcular las constantes de inhibición (K_i) de los diversos compuestos, fue 20 μM.

Se han usado las siguientes abreviaturas:

MOPS	ácido morfolinpropansulfónico
EDTA	ácido etilendiamintetraacético
BSA	Albúmina de suero bovino
ATP	Adenosin Trifosfato
SPA	Ensayo de Centelleo por Proximidad
GSK3	Glicógeno sintasa quinasa 3

Resultados

Los valores típicos K_i para los compuestos de la presente invención están en un rango de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 10,000 nM. Otros valores para K_i están en el rango de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 1000 nM. Valores adicionales para K_i están en el rango de aproximadamente 0.001 nM a aproximadamente 300 nM.

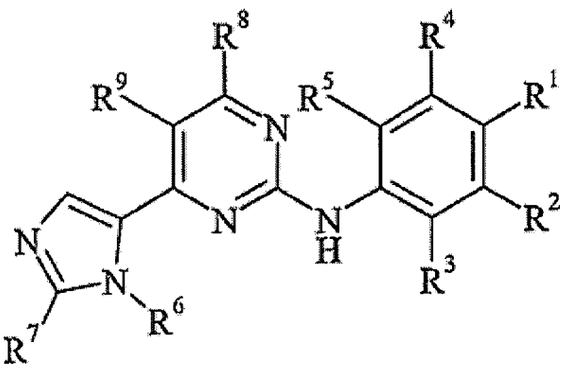
Tabla 1. Resultados de la muestra a partir del ensayo.

Ejemplo no.	**K_i (nM)**	**n**
1	10	3
17	14	4
22	22	3
29	126	2

CAPITULO REIVINDICATORIO QUE CONTIENE LAS MODIFICACIONES HECHAS EN FASE INTERNACIONAL BAJO EL ARTICULO 19 / PCT

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de la formula **I**:



I

en donde

R^1 se selecciona de hidrógeno, halo, ciano, NO_2, alquilo C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, alquiloC_{0-2}C(O)NR^bR^c, alquilo$C_{1-4}NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^i, $C(O)OR^a$, $CH(OH)R^j$ y $C(O)R^j$;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, NO_2, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-3}, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^i, $C(O)OR^a$ y $C(O)R^j$; o

R^1 y R^2, junto con los átomos a los cuales están unidos se unen para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un N, O o S, en el cual cualquiera de los hidrógenos de los grupos CH_2 dentro dicho anillo heterocíclico puede estar sustituido con oxo, hidroxi o halo y en el cual cualquier átomo de azufre dentro de dicho anillo heterocíclico es opcionalmente oxidado a -SO_2-;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3} y OR^a;

R^6 se selecciona de CH_3 y alquiloC_6, alqueniloC_6, alquiniloC_6 y haloalquiloC_6; o

R^6 es un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^7 se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-3}, ciano, y haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, ciano y halo;

R^a se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo y haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, halo, ciano, metanosulfonilo-, OR^a o NR^dR^e; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, ciano, di-(alquiloC_{1-4})amino-, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3} u OR^a;

R^d y R^e se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6} y haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a; o

R^d y R^e pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^h es hidrógeno, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

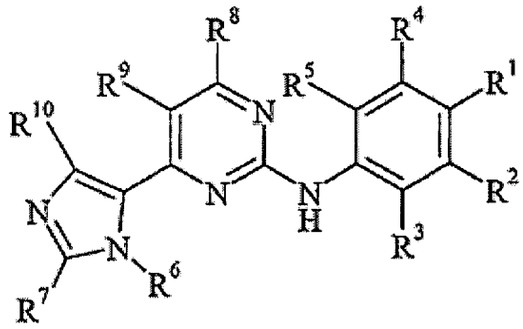
R^i es alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo y haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, di-(alquiloC_{1-4})amino-, haloalquiloC_{1-3}, alquiloC_{1-3}, heterociclilo u OR^a;

R^j es un anillo arilo o heteroarilo, en donde dicho anillo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3}, OR^a, halo o ciano;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo;

en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la demencia, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal del tipo Parkinson, complejo Parkinson demencia de Guam, demencia del VIH, enfermedades con patologías de enredo neurofibrilar asociado y demencia pugilística.

2. Uso de un compuesto de la formula **Ia**:



Ia

en donde

R^1 se selecciona de hidrógeno, halo, ciano, NO_2, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^i y $C(O)R^j$;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, NO_2, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^i y $C(O)R^j$;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-3}, haloalquiloC_{1-3} y OR^a;

R^6 se selecciona de CH_3, y alquiloC_6, alqueniloC_6, alquiniloC_6, y haloalquiloC_6; o

R^6 es un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^7 se selecciona de alquiloC_{1-3}, ciano, y haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, ciano y halo;

R^{10} es hidrógeno;

R^a se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a o NR^dR^e; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^d y R^e se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a; o

R^d y R^e pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3},

dicho alquiloC$_{1-3}$ o haloalquiloC$_{1-3}$ está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC$_{1-3}$;

R^h es hidrógeno, alquiloC$_{1-3}$ o haloalquiloC$_{1-3}$, en donde dicho alquiloC$_{1-3}$ o haloalquiloC$_{1-3}$ está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC$_{1-3}$

R^i es alquiloC$_{1-3}$ o haloalquiloC$_{1-3}$, en donde dicho alquiloC$_{1-3}$ o haloalquiloC$_{1-3}$ está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a;

R^j es un anillo arilo o heteroarilo, en donde dicho anillo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC$_{1-3}$, OR^a, halo o ciano;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo;

en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la demencia, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal Tipo Parkinson, Complejo Parkinson demencia de Guam, Demencia del VIH, enfermedades con patologías de enredo neurofibrilar asociadas y demencia pugilística.

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde dicho compuesto es de acuerdo con la formula **I** o de acuerdo con la formula **Ia**, y

R^1 se selecciona de hidrógeno, ciano, haloalquiloC$_{1-3}$, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, SO_2R^i y $C(O)R^j$;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, NO_2, haloalquiloC$_{1-3}$, OR^a, $C(O)NR^bR^c$, y SO_2R^i;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-3}, y OR^a;

R^6 se selecciona de CH_3, alquiloC_6 y haloalquiloC_6; o

R^6 es un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^7 se selecciona de alquiloC_{1-3}, ciano, y haloalquiloC_{1-3};

R^{10} es hidrógeno;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, ciano y halo;

R^a se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6}, dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^i es alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a;

R^j es un anillo arilo o heteroarilo, en donde dicho anillo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3}, OR^a, halo o ciano;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

4. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho compuesto es de acuerdo con la formula **I** o formula **Ia** y;

R^6 se selecciona de CH_3 y alquiloC_6; o

R^6 es un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3};

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

5. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho compuesto es de acuerdo con la formula **I** o formula **Ia** y;

R^1 se selecciona de hidrógeno, ciano, haloalquiloC_{1-3}, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$,SO_2R^i, y $C(O)R^j$;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, NO_2, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, $C(O)NR^bR^c$ y SO_2R^i;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-3}, y OR^a;

R^6 se selecciona de CH_3 y alquiloC_6; o

R^6 es un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3};

R^7 se selecciona de alquiloC_{1-3}, y haloalquiloC_{1-3};

R^{10} es hidrógeno;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno y halo;

R^a es alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3};

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, dicho alquiloC_{1-6}, está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, o alquiloC_{1-3};

R^i es alquiloC_{1-3};

R^j es un anillo arilo o heteroarilo, en donde dicho anillo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3}, OR^a, halo o ciano

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

6. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es de acuerdo con la formula **I**, y

R^1 se selecciona de hidrógeno, ciano, haloalquiloC_{1-3}, $SO_2NR^bR^c$, alquilo$C_{0-2}C(O)NR^bR^c$, alquilo$C_{1-4}NR^bR^c$, SO_2R^i, $C(O)OR^a$, $CH(OH)R^j$ y $C(O)R^j$;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, NO_2, alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, SO_2R^i, $C(O)NR^bR^c$ y $C(O)OR^a$; o

R^1 y R^2, junto con los átomos a los cuales están unidos se unen para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un N, O o S, en el cual cualquiera de los hidrógenos de los grupos CH_2 dentro de dicho anillo heterocíclico puede estar sustituido con oxo, hidroxi o halo y en el cual cualquier átomo de azufre dentro de dicho anillo heterocíclico es opcionalmente oxidado a $-SO_2-$;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-3}, y OR^a;

R^6 se selecciona de CH_3 y alquiloC_6; o

R^6 es un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N u O, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3};

R^7 se selecciona de alquiloC_{1-3}, ciano, y haloalquiloC_{1-3};

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno y halo;

R^a se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6} y heterociclilo, en donde dicho alquiloC_{1-6}, heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más ciano, OR^a o NR^dR^e; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, ciano, di-(alquilo C_{1-4})amino-, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3} u OR^a;

R^d y R^e se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a; o

R^d y R^e pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R^i se selecciona de alquiloC_{1-6} y heterociclilo, en donde dicho alquiloC_{1-6} o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más di-(alquiloC_{1-4})amino-, heterociclilo u OR^a;

R^j es un anillo arilo o heteroarilo, en donde dicho anillo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3};

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

7. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es de acuerdo con la formula **I**, y R^3 y R^5 son hidrógeno.

8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R^8 es hidrógeno y R^9 es hidrógeno o fluoro.

9. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde R^6 es alquiloC_6.

10. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde R^6 es tetrahidropirano.

11. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en donde R^7 es metilo o trifluorometilo.

12. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en donde R^4 se selecciona de hidrógeno, halo, NO_2, alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, SO_2R^i, $C(O)NR^bR^c$ y $C(O)OR^a$.

13. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en donde R^4 es $C(O)NR^bR^c$ y en donde R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquiloC_{1-6}, y dicho alquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a y en donde R^a es alquiloC_{1-3}.

14. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde R^4 es trifluorometilo.

15. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde R^4 es cloro.

16. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde R^a es trifluorometilo.

17. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, en donde R^2 es hidrógeno, halo, alquiloC_{1-3} u OR^a.

18. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde R^2 es cloro.

19. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde R^1 se selecciona de hidrógeno, ciano, haloalquiloC_{1-3}, $SO_2NR^bR^c$, alquiloC_{0-2}C(O)NR^bR^c, alquilo$C_{1-4}NR^bR^c$, SO_2R^i, C(O)OR^a, CH(OH)R^j y C(O)R^j.

20. El uso de acuerdo con la reivindicación 19, en donde R^1 es alquiloC_{0-2}C(O)NR^bR^c y R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo y haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, halo, ciano, metanosulfonilo-, OR^a o NR^dR^e; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, ciano, di-(alquiloC_{1-4})amino-, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3} u OR^a.

21. El uso de acuerdo con la reivindicación 20, en donde R^b y R^c, junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3} u OR^a.

22. El uso de acuerdo con la reivindicación 21, en donde dicho anillo heterocíclico está sustituido con metilo.

23. El uso de acuerdo con la reivindicación 19, en donde R^1 es alquilo$C_{1-4}NR^bR^c$ y R^b y R^c junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico.

24. El uso de acuerdo con la reivindicación 19, R^1 es SO_2R^i y R^i es alquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a.

25. El uso de acuerdo con la reivindicación 24, en donde R^i es metilo.

26. El uso de acuerdo con la reivindicación 19, en donde R^1 es $SO_2NR^bR^c$ y R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo y haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, halo, ciano, metanosulfonilo-, OR^a o NR^dR^e; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, ciano, di-(alquiloC_{1-4})amino-, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3} u OR^a.

27. El uso de acuerdo con la reivindicación 26, en donde R^b y R^c, junto con el átomo al cual están unidos forman un anillo heterocíclico, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3}.

28. El uso de acuerdo con la reivindicación 27, en donde dicho anillo heterocíclico está sustituido con un alquiloC_{1-6}.

29. El uso de acuerdo con la reivindicación 28, en donde dicho alquiloC_{1-6} es metilo.

30. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, seleccionado de:

4-(1,2-Dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-amina;
N-(3,5-diclorofenil)-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;
(4-{[4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}fenil)(fenil)metanona;
4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{2-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina;
4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-3-nitrofenil}pirimidin-2-amina;
Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-2-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-amina;
Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-{3-metoxi-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-3-(metilsulfonil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-3-(trifluorometoxi)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de [4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)fenil](piridin-2-il)metanona;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 4-(1-ciclohexil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 4-(1-ciclohexil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-[3-(metilsulfonil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidm-2-amina;

Clorhidrato de 3-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)benzonitrilo;

Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]pirimidin-2-amina;

4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de (4-{[4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}fenil)(piridin-2-il)metanona;

Clorhidrato de 4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)benzonitrilo;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(piperazin-1-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

N-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-N-[4-(1-morfolin-4-iletil)fenil]pirimidin-2-amina;

N-[4-(1-azetidin-1-iletil)fenil]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-N-[4-(2-morfolin-4-iletil)fenil]pirimidin-2-amina;

N-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

N-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

N-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-N-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]pirimidin-2-amina;

4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-N-[4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;

N-(4-{[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]sulfonil}fenil)-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

N-{4-[(4-isopropilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-*N*-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;

(N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-({4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)bencenosulfonamida;

N-{4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

N,N-dietil-4-({4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)bencenosulfonamida;

N-[4-(azetidin-1-ilsulfonil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

N-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

N-{3-cloro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

N-{3-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

5-fluoro-N-(4-{[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]sulfonil}fenil)-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

5-fluoro-N-{3-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

5-fluoro-N-(4-{[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]sulfonil}fenil)-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida;

N-[4-(azetidin-1-ilsulfonil)fenil]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

3-{[4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}benzoato de metilo;

Clorhidrato de 3-[[4-(2,3-dimetilimidazol-4-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il]amino]-N-(3-metoxipropil)benzamida;

Clorhidrato de [4-[[4-(2,3-dimetilimidazol-4-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il]amino]-2-(trifluorometoxi)fenil]-(4-metilpiperazin-1-il)metanona;

Clorhidrato de N-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenil]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de N-{4-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)carbonil]fenil}-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-N-[3-metil-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-N-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[3-oxan-4-il-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]-pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-N-{4-[(4-fluoropiperidin-1-il)carbonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)benzoato de etilo;

Clorhidrato de N,N-dietil-4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)benzamida;

Clorhidrato de 4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-(3-metoxipropil)benzamida;

Clorhidrato de [4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]aminofenil]-(1,4-oxazepan-4-il)metanona;

Clorhidrato (4-etilpiperazin-1-il)-[4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]aminofenil]-metanona;

Clorhidrato de (2,6-dimetilmorfolin-4-il)-[4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]aminofenil]-metanona;

Clorhidrato de [4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]aminofenil]-(3-fluoropirrolidin-1-il)-metanona;

Clorhidrato de (3,3-difluoropirrolidin-1-il)-[4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]aminofenil]-metanona;

Clorhidrato de 4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-metil-benzamida;

Clorhidrato de 4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-tetrahidropiran-4-il-benzamida;

Clorhidrato de [4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]aminofenil]-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-metanona;

Clorhidrato de N-(2-cianoetil)-4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-metil-benzamida;

Clorhidrato de N-etil-4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-(2-hidroxietil)benzamida;

Clorhidrato de 4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-(2-hidroxieihil)-N-metil-benzamida;

Clorhidrato de 4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-(2-hidroxietil)benzamida;

Clorhidrato de N-(2-dimetilaminoetil)-4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-benzamida;

Clorhidrato de (4-dimetilamino-1-piperidil)-[4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]aminofenil]-metanona;

Clorhidrato de [4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]aminofenil]-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-metanona;

Clorhidrato de 4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-[2-(1-piperidil)etil]benzamida;
Clorhidrato de 4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-(2-morfolinoetil)benzamida;
Clorhidrato de 4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-isopropil-benzamida;
Clorhidrato de N-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etil]-4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-benzamida;
Clorhidrato de [4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]aminofenil]-(4-isopropilpiperazin-1-il)-metanona;
Clorhidrato de [4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2- il]aminofenil]-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-metanona;
Clorhidrato de 4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-tetrahidropiran-3-il-benzamida;
Clorhidrato de 5-fluoro-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
N-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenil]-5-fluoro-4-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
N-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-clorofenil]-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;
N-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-metilfenil]-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;
N-[3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil]-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;
4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoro-N-[4-(metilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;
N-{3-cloro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;
4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoro-N-{3-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}pirimidin-2-amina;

N-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-(trifluorometoxi)fenil]-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilfenil]-4-[3-metil-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]-pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[3-metil-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]-N-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de [4-[5-fluoro-4-[3-metil-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]-pirimidin-2-il]aminofenil]-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona;

Clorhidrato de [4-[5-fluoro-4-[3-tetrahidropiran-4-il-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]-pirimidin-2-il]aminofenil]-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona;

Clorhidrato de 5-fluoro-N-[3-(metilsulfonil)-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-N-[4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 6-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-dihidro-4H-tiocromen-4-ona 1,1-dióxido;

Clorhidrato de 6-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)tiocroman-4-ol 1,1-dióxido;

N-(3-dimetilaminopropil)-3-[[4-(2,3-dimetilimidazol-4-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il]amino]benzamida;

Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-3-[[4-(2,3-dimetilimidazol-4-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il]amino]-N-metil-benzamida;

[3-[[4-(2,3-dimetilimidazol-4-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il]amino]fenil]-[3-(hidroximetil)-1-piperidil]metanona;

N-{3-cloro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

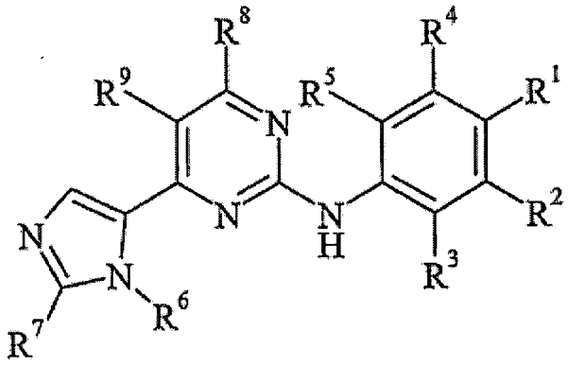
5-fluoro-N-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

(4-{[4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}fenil)(piridin-2-il)metanol;

5-fluoro-N-[4-(isopropilsulfonil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
N-[4-(etilsulfonil)fenil]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
5-fluoro-N-{4-[(2-metoxietil)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
N-(4-{[2-(dietilamino)etil]sulfonil}fenil)-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
2-{[4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)fenil]sulfonil}etanol;
{5-fluoro-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-3H-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-[4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-amina;
5-{5-fluoro-2-[4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-imidazol-2-carbonitrilo; y
{5-fluoro-4-[2-metil-3-(tetrahidro-piran-4-il)-3H-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-[4-(tetrahidro-piran-2-ilmetanosulfonil)-fenil]-amina

en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la demencia, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal Tipo Parkinson, Complejo Parkinson demencia de Guam, Demencia del VIH, enfermedades con patologías de enredo neurofibrilar asociadas y demencia pugilística.

31. Un compuesto de la formula **I**:



I

en donde

R^1 se selecciona de hidrógeno, ciano, haloalquilC_{1-3}, OR^a, $SO_2NR^bR^c$, alquilo$C_{0-2}C(O)NR^bR^c$, alquilo$C_{1-4}NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^i, $C(O)OR^a$, $CH(OH)R^j$ y $C(O)R^j$;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, NO_2, alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, $C(O)NR^bR^c$, SO_2R^i y $C(O)OR^a$; o

R^1 y R^2, junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un N, O o S, en el cual cualquiera de los hidrógenos de los grupos CH_2 dentro de dicho anillo heterocíclico puede estar sustituido con oxo, hidroxi o halo y en el cual cualquier átomo de azufre dentro de dicho anillo heterocíclico es opcionalmente oxidado a $-SO_2-$;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y OR^a;

R^6 se selecciona de CH_3 y alquiloC_6; o

R^6 es un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^7 se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-3}, ciano y haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno y halo;

R^a se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo y haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, halo, ciano, metanosulfonilo-, OR^a o NR^dR^e; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, ciano, di-(alquiloC_{1-4})amino-, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3} u OR^a;

R^d y R^e se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6} y haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a; o

R^d y R^e pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

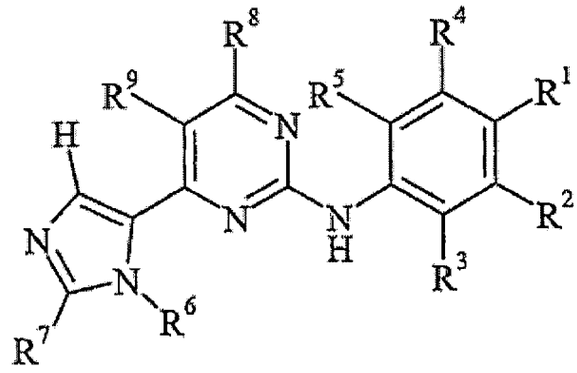
R^h es hidrógeno, alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C_{1-3};

R^i se selecciona de alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo y haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo o haloalquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más halo, ciano, di-(alquiloC_{1-4})amino-, haloalquiloC_{1-3}, alquiloC_{1-3}, heterociclilo u OR^a;

R^j es un anillo arilo o heteroarilo, en donde dicho anillo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3}, OR^a, halo o ciano;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

32. Un compuesto de la formula **Ib**:



Ib

en donde

R^1 se selecciona de hidrógeno, ciano, haloalquiloC_{1-3}, $SO_2NR^bR^c$, $C(O)NR^bR^c$, $CH_2NR^bR^c$, CH_2OR^h, SO_2R^i y $C(O)R^i$;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, NO_2, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, $C(O)NR^bR^c$, y SO_2R^i;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-3}, y OR^a;

R^6 se selecciona de CH_3 y alquiloC_6; o

R^6 es un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3} o haloalquiloC_{1-3};

R^7 se selecciona de alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3};

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno y halo;

R^a es alquiloC$_{1-3}$ o haloalquiloC$_{1-3}$;

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquiloC$_{1-6}$, opcionalmente sustituido con uno o más OR^a; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N u O, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo o alquiloC$_{1-3}$;

R^h es hidrógeno, alquiloC$_{1-3}$ o haloalquiloC$_{1-3}$, en donde dicho alquiloC$_{1-3}$ o haloalquiloC$_{1-3}$ está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC$_{1-3}$;

R^i es alquiloC$_{1-3}$;

R^j es un anillo arilo o heteroarilo;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

33. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 31, en donde

R^1 se selecciona de hidrógeno, ciano, haloalquiloC$_{1-3}$, $SO_2NR^bR^c$, alquiloC$_{0-2}$C(O)NR^bR^c, alquiloC$_{1-4}NR^bR^c$, SO_2R^i, C(O)OR^a, CH(OH)R^j y C(O)R^j;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, NO_2, alquiloC$_{1-4}$, haloalquiloC$_{1-3}$, OR^a, SO_2R^i, C(O)NR^bR^c y C(O)OR^a; o

R^1 y R^2, junto con los átomos a los cuales están unidos se unen para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un N, O o S, en el

cual cualquiera de los hidrógenos de los grupos CH_2 dentro de dicho anillo heterocíclico puede estar sustituido con oxo, hidroxi o halo y en el cual cualquier átomo de azufre dentro de dicho anillo heterocíclico es opcionalmentre oxidado a $-SO_2-$;

R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-3}, y OR^a;

R^6 se selecciona de CH_3 y alquiloC_6; o

R^6 es un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N u O, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3};

R^7 se selecciona de alquiloC_{1-3}, ciano, y haloalquiloC_{1-3};

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno y halo;

R^a se selecciona de hidrógeno, alquiloC_{1-3} y haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3};

R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6} y heterociclilo, en donde dicho alquiloC_{1-6}, heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más ciano, OR^a o NR^dR^e; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, ciano, di-(alquiloC_{1-4})amino-, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3} u OR^a;

R^d y R^e se seleccionan independientemente de alquiloC_{1-6}; o

R^d y R^e pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R^i se selecciona de alquiloC_{1-6} y heterociclilo, en donde dicho alquiloC_{1-6} o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más di-(alquiloC_{1-4})amino-, heterociclilo u OR^a;

R^j es un anillo arilo o heteroarilo, en donde dicho anillo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-3};

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal del mismo.

34. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 31, en donde R^3 y R^5 son hidrógeno.

35. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 34, en donde R^8 es hidrógeno y R^9 es hidrógeno o fluoro.

36. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35, en donde R^6 es alquiloC_6.

37. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 35, en donde R^6 es tetrahidropirano.

38. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 37, en donde R^7 es metilo o trifluorometilo.

39. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 34 a 38, en donde R^4 se selecciona de hidrógeno, halo, NO_2, alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-3}, OR^a, SO_2R^i, $C(O)NR^bR^c$ y $C(O)OR^a$.

40. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 39, en donde R^4 es $C(O)NR^bR^c$ y en donde R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a y en donde R^a es alquiloC_{1-3}.

41. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 39, en donde R^4 es trifluorometilo.

42. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 39, en donde R^4 es cloro.

43. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 39, en donde R^a es trifluorometilo.

44. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34 a 39, en donde R^2 es hidrógeno, halo, alquiloC_{1-3} u OR^a.

45. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 44, en donde R^2 es cloro.

46. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 44, en donde R^1 se selecciona de hidrógeno, ciano, haloalquiloC_{1-3}, $SO_2NR^bR^c$, alquilo$C_{0-2}C(O)NR^bR^c$, alquilo$C_{1-4}NR^bR^c$, SO_2R^i, $C(O)OR^a$, $CH(OH)R^j$ y $C(O)R^j$.

47. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 46, en donde R^1 es alquiloC_{0-2}C(O)NR^bR^c y R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo y haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, halo, ciano, metanosulfonilo-, OR^a o NR^dR^e; or

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, ciano, di-(alquiloC_{1-4})amino-, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3} u OR^a.

48. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 47, en donde R^b y R^c, junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3} u OR^a.

49. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 48, en donde dicho anillo heterocíclico está sustituido con metilo.

50. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 46, en donde R^1 es alquilo$C_{1-4}NR^bR^c$ y R^b y R^c junto con el átomo al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico.

51. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 46, en donde R^1 es SO_2R^i y R^i es alquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más OR^a.

52. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 51, en donde R^i es metilo.

53. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 46, en donde R^1 es $SO_2NR^bR^c$ y R^b y R^c se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo y haloalquiloC_{1-6}, en donde dicho alquiloC_{1-6}, heterociclilo, arilo, heteroarilo o haloalquiloC_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más alquiloC_{1-4}, haloalquiloC_{1-4}, halo, ciano, metanosulfonilo-, OR^a o NR^dR^e; o

R^b y R^c pueden, junto con el átomo al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, ciano, di-(alquiloC_{1-4})amino-, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3}, en donde dicho alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3} está además opcionalmente sustituido con uno o más alcoxiC_{1-3} u OR^a.

54. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 53, en donde R^b y R^c junto con el átomo al cual están unidos forman un anillo heterocíclico, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más halo, alquiloC_{1-6} o haloalquiloC_{1-3}.

55. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 54, en donde dicho anillo heterocíclico está sustituido con un alquiloC_{1-6}.

56. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 55, en donde dicho alquiloC_{1-6} es metilo.

57. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 31 o reivindicación 32, dicho compuesto se selecciona de:

4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-amina;

N-(3,5-diclorofenil)-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;

(4-{[4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}fenil)(fenil)metanona;

4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{2-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina;

4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-3-nitrofenil}pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-2-(trifluorometoxi)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-{3-metoxi-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-N-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-3-(metilsulfonil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-3-(trifluorometoxi)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de [4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)fenil](piridin-2-il)metanona;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 4-(1-ciclohexil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 4-(1-ciclohexil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-[3-(metilsulfonil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 3-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)benzonitrilo;

Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]pirimidin-2-amina;

4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}pirimidin-2-amina;
Clorhidrato de (4-{[4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}fenil)(piridin-2-il)metanona;
Clorhidrato de 4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)benzonitrilo;
Clorhidrato de 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[4-(piperazin-1-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina; y
Clorhidrato de 5-fluoro-*N*-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-(trifluornetil)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina.

58. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 31 o reivindicación 32, dicho compuesto se selecciona de:

N-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-N-[4-(1-morfolin-4-iletil)fenil]pirimidin-2-amina;
N-[4-(1-azetidin-1-iletil)fenil]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-N-[4-(2-morfolin-4-iletil)fenil]pirimidin-2-amina;
N-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
N-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
N-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-N-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]pirimidin-2-amina;

4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-N-[4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;
N-(4-{[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]sulfonil}fenil)-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
N-{4-[(4-isopropilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-*N*-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;
(N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-({4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)bencenosulfonamida;
N-{4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
N,N-dietil-4-({4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)bencenosulfonamida;
N-[4-(azetidin-1-ilsulfonil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
N-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
N-{3-cloro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
N-{3-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
5-fluoro-N-(4-{[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]sulfonil}fenil)-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
5-fluoro-N-{3-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
5-fluoro-N-(4-{[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il]sulfonil}fenil)-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida;

N-[4-(azetidin-1-ilsulfonil)fenil]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

3-{[4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}benzoato de metilo;

4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)benzoato de etilo;

5-fluoro-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

N-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenil]-5-fluoro-4-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

N-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-clorofenil]-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;

N-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-metilfenil]-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;

N-[3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil]-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;

4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoro-N-[4-(metilsulfonil)fenil]pirimidin-2-amina;

N-{3-cloro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;

4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoro-N-{3-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}pirimidin-2-amina;

N-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-3-(trifluorometoxi)fenil]-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;

N-(3-dimetilaminopropil)-3-[[4-(2,3-dimetilimidazol-4-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il]amino]-N-metil-benzamida;

[3-[[4-(2,3-dimetilimidazol-4-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il]amino]fenil]-[3-(hidroximetil)-1-piperidil]metanona;

N-{3-cloro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

5-fluoro-N-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
(4-{[4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}fenil)(piridin-2-il)metanol;
5-fluoro-N-[4-(isopropilsulfonil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
N-[4-(etilsulfonil)fenil]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
5-fluoro-N-{4-[(2-metoxietil)sulfonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
N-(4-{[2-(dietilamino)etil]sulfonil}fenil)-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
2-{[4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)fenil]sulfonil}etanol;
{5-fluoro-4-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-3H-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-[4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenil]-amina;
5-{5-fluoro-2-[4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-imidazol-2-carbonitrilo; y
{5-fluoro-4-[2-metil-3-(tetrahidro-piran-4-il)-3H-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-[4-(tetrahidro-piran-2-ilmetanosulfonil)-fenil]-amina

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

59. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 31 o reivindicación 32, dicho compuesto se selecciona de:

Clorhidrato de 3-[[4-(2,3-dimetilimidazol-4-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il]amino]-N-(3-metoxipropil)benzamida;
Clorhidrato de [4-[[4-(2,3-dimetilimidazol-4-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il]amino]-2-(trifluorometoxi)fenil]-(4-metilpiperazin-1-il)metanona;

Clorhidrato de N-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)fenil]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de N-{4-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)carbonil]fenil}-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-N-[3-metil-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-N-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[3-oxan-4-il-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]-pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-N-{4-[(4-fluoropiperidin-1-il)carbonil]fenil}-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de N,N-dietil-4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)benzamida;

Clorhidrato de 4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-(3-metoxipropil)benzamida;

Clorhidrato de [4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]aminofenil]-(1,4-oxazepan-4-il)metanona;

Clorhidrato (4-etilpiperazin-1-il)-[4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]aminofenil]-metanona;

Clorhidrato de (2,6-dimetilmorfolin-4-il)-[4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]aminofenil]-metanona;

Clorhidrato de [4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]aminofenil]-(3-fluoropirrolidin-1-il)-metanona;

Clorhidrato de (3,3-difluoropirrolidin-1-il)-[4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]aminofenil]-metanona;

Clorhidrato de 4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-metil-benzamida;

Clorhidrato de 4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-tetrahidropiran-4-il-benzamida;

Clorhidrato de [4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]aminofenil]-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-metanona;

Clorhidrato de N-(2-cianoetil)-4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-metil-benzamida;

Clorhidrato de N-etil-4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-(2-hidroxietil)benzamida;

Clorhidrato de 4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-(2-hidroxieihil)-N-metil-benzamida;

Clorhidrato de 4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-(2-hidroxietil)benzamida;

Clorhidrato de N-(2-dimetilaminoetil)-4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-benzamida;

Clorhidrato de (4-dimetilamino-1-piperidil)-[4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]aminofenil]-metanona;

Clorhidrato de [4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]aminofenil]-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-metanona;

Clorhidrato de 4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-[2-(1-piperidil)etil]benzamida;

Clorhidrato de 4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-(2-morfolinoetil)benzamida;

Clorhidrato de 4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-isopropil-benzamida;

Clorhidrato de N-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etil]-4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-benzamida;

Clorhidrato de [4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]aminofenil]-(4-isopropilpiperazin-1-il)-metanona;

Clorhidrato de [4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2- il]aminofenil]-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-metanona;

Clorhidrato de 4-[5-fluoro-4-(2-metil-3-tetrahidropiran-4-il-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]amino-N-tetrahidropiran-3-il-benzamida;

Clorhidrato de 5-fluoro-N-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilfenil]-4-[3-metil-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]-pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de 5-fluoro-4-[3-metil-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]-N-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-pirimidin-2-amina;
Clorhidrato de [4-[5-fluoro-4-[3-metil-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]-pirimidin-2-il]aminofenil]-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona;
Clorhidrato de [4-[5-fluoro-4-[3-tetrahidropiran-4-il-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]-pirimidin-2-il]aminofenil]-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona;
Clorhidrato de 5-fluoro-N-[3-(metilsulfonil)-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
Clorhidrato de 5-fluoro-N-[4-(metilsulfonil)-3-(trifluorometil)fenil]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
Clorhidrato de 6-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)-2,3-dihidro-4H-tiocromen-4-ona 1,1-dióxido;
Clorhidrato de 6-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)tiocroman-4-ol 1,1-dióxido; y
Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-3-[[4-(2,3-dimetilimidazol-4-il)-5-fluoro-pirimidin-2-il]amino]benzamida;

o como una base libre o sal alternativa del mismo.

60. Un compuesto como se definió en las reivindicaciones 31 a 59 para uso en terapia.

61. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, en donde la enfermedad es Enfermedad de Alzheimer.

62. Un compuesto seleccionado de:

2-cloro-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidina;
2-metil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]anilina;
4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-3-nitroanilina;

4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-2-(trifluorometoxi)anilina;
4-[*N*-acetil-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)]amino-5-metilisoxazol;
5-acetil-2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol;
(2*E*)-3-dimetilamino-1-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona;
(2*Z*)-3-dimetilamino-2-fluoro-1-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona;
5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
1-(4-cloro-2-metoxibenzoil)-4-metilpiperazina;
1-[4-bromo-2-(metilsulfonil)benzoil]-4-metilpiperazina;
4-(*N*-acetil-*N*-ciclohexil)amino-5-metilisoxazol;
5-acetil-1-ciclohexil-2-metil-1*H*-imidazol;
(2*E*)-3-dimetilamino-1-(1-ciclohexil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)prop-2-en-1-ona;
(2*Z*)-3-dimetilamino-2-fluoro-1-(1-ciclohexil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)prop-2-en-1-ona;
4-(1-ciclohexil-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;
5-acetil-2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazol;
(2*E*)-3-dimetilamino-1-[2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona;
(2*Z*)-3-dimetilamino-2-fluoro-1-[2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona;
5-fluoro-4-[2-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;
1-(ter-butoxicarbonil)-4-(4-bromo-bencenosulfonil)-piperazina;
5-acetil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-trifluorometil-1*H*-imidazol;
(2*E*)-3-dimetilamino-1-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-trifluorometil-1*H*-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona;
(2*Z*)-3-dimetilamino-2-fluoro-1-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-trifluorometil-1*H*-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona;

5-fluoro-4-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
1-[(4-bromo-2-clorofenil)sulfonil]-4-metilpiperazina;
(3*R*)-4-[(4-bromofenil)sulfonil]-3-metilmorfolina;
(1*S*,4*S*)-2-[(4-bromofenil)sulfonil]-5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano;
4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzoato de metilo;
Ácido 4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzóico;
4-(4-cloro-2-metilbencil)morfolina;
4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)benzoato de litio;
1-(4-bromo-2-metilbenzoil)azetidina;
Ácido 4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzóico;
1-[4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzoil]azetidina;
2,2,2-trifluoro-N-metil-N-(5-metilisoxazol-4-il)acetamida;
1-[1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]etanona;
(2*E*)-3-(dimetilamino)-1-[1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona;
(2*Z*)-3-(dimetilamino)-2-fluoro-1-[1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]prop-5 2-en-1-ona;
5-fluoro-4-[1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
4-[4-bromo-2-(metilsulfonil)bencil]morfolina;
2-[(4-bromofenil)sulfonil]etil metil éter;
2-[(4-bromofenil)sulfonil]etil dietil-amina;
N-(5-metil-isoxazol-4-il)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-formamida;
5-acetil-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-imidazol;
(E)-3-dimetilamino-1-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-3H-imidazol-4-il]-propenona;
(Z)-3-dimetilamino-2-fluoro-1-[3-(tetrahidro-piran-4-il)-3H-imidazol-4-il]-propenona;
5-fluoro-4-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina; y

5-{5-fluoro-2-[4-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-imidazol-2-carbaldehído.

63. Uso de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 62 en la preparación de un compuesto de formula **I** o formula **Ib** como se definió en la reivndicación 31 o reivindicación 32.

64. Una formulación farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 59, en asociación con excipientes, vehículos y diluyentes farmacéuticamente aceptables.

65. Uso de un compuesto de acuerdo con reivindicaciones una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 59, en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de estados predemenciales, Deterioro Cognitivo Leve, Pérdida de Memoria Asociada a la Edad, Déficit Cognitivo Relacionado con la Edad, Deterioro Cognitivo No Demencial, Pérdida Cognitiva Mínima, deterioro neurocognitivo mínimo, Pérdida de Memoria de Forma Tardía, deterioro de la memoria y deterioro cognitivo, demencia vascular, demencia por cuerpos de Lewy, demencia Frontotemporal y alopecia androgénica y diabetes Tipo I y Tipo II, neuropatía diabética y trastornos relacionados con la diabetes.

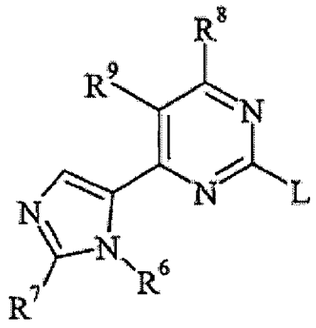
66. Un método para la prevención y/o tratamiento de la demencia, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal del tipo Parkinson, complejo Parkinson demencia de Guam, demencia del VIH, enfermedades con patologías de enredo neurofibrilar asociado y demencia pugilística, que comprende administrar a un mamífero, incluyendo el hombre, en necesidad de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula **I** como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 59.

67. El método de acuerdo con la reivindicación 66, en donde la enfermedad es Enfermedad de Alzheimer.

68. Un método para la prevención y/o tratamiento de estados predemenciales, Deterioro Cognitivo Leve, Pérdida de Memoria Asociada a la Edad, Déficit Cognitivo Relacionado con la Edad, Deterioro Cognitivo No Demencial, Pérdida Cognitiva Mínima, deterioro neurocognitivo mínimo, Pérdida de Memoria de Forma Tardía, deterioro de la memoria y deterioro cognitivo, demencia vascular, demencia por cuerpos de Lewy, demencia Frontotemporal y alopecia androgénica y diabetes Tipo I y Tipo II, neuropatía diabética y trastornos relacionados con la diabetes, que comprende administrar a un mamífero, incluyendo el hombre, en necesidad de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula **I** como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 59.

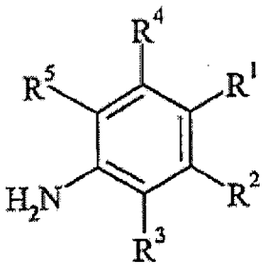
69. Un proceso para preparar un compuesto de formula **I**, o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable *in vivo* del mismo, cuyo proceso (en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 y R^9 son, a menos que se especifique de otra forma, como se definieron en la formula **I**) comprende:

a) la reacción de una pirimidina de formula **(II)**:



(II)

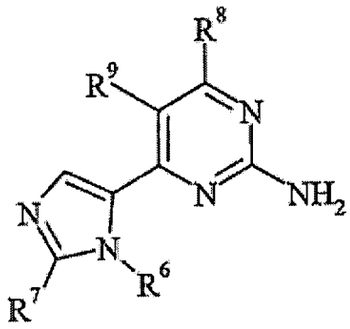
en donde L es un grupo desplazable; con una anilina de formula **(III)**:



(III)

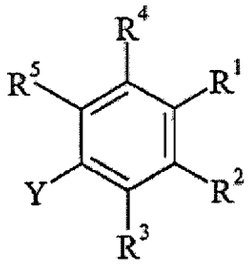
o

b) la reacción de una pirimidina de formula **(IV)**:



(IV)

con un compuesto de formula **(V)**:



(V)

en donde Y es un grupo desplazable;

y posteriormente, si es necesario:

i) convertir un compuesto de la formula **I** en otro compuesto de la formula **I**;

ii) remover cualquier grupo protector; y

iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable o éster hidrolizable *in vivo*.

369

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-030395- -00000-0000

Fecha: 2008-03-27 16:45:54 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 363

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- Descripción de la invención [X] 112
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X] 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 [ ]

Claudia M Neira Cortes
Firma Responsable

Fecha_____

Conmutador: 3 82 08 40

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia