



Organización y
Digitalización CSA Ltda



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

08-133434

54. TÍTULO "AMINO-IMIDAZOLONAS Y SU USO COMO UN
MEDICAMENTO PARA TRATAR DEFICIENCIA COGNITIVA,
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, NEURODEGENERACIÓN Y
DEMENCIA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 487/04

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB Y ASTEX
THERAPEUTICS LTD

DOMICILIO SÖDERTÄLJE, SUECIA Y CAMBRIDGE,
INGLATERRA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

99

13 Dic 2008

(FORMA P 10)

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-133434- -00000-0000

Fecha: 2008-12-16 16:06:52 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 134

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB y ASTEX
THERAPEUTICS LTD**

Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia y
436 Cambridge Science Park, Milton Road,
Cambridge CB4 0QA, Inglaterra.

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje,
Suecia y Cambridge, Inglaterra.

Lugar de Constitución: Suecia e Inglaterra.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLORED 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: BERG, Stefan; HOLENZ, Jörg; HÖGDIN, Katharina; KOLMODIN,
Karin; PLOBECK, Niklas; ROTTICCI, Didier y SEHGELMEBLE, Fernando.

Dirección: AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje.

Nacionalidad o Domicilio: Suecia.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2007/000573

Fecha: 12/06/07

Publicación Internacional No. WO 2007/145570 A1

Fecha: 21/12/07

⑥

Título (54)

**"AMINO-IMIDAZOLONAS Y SU USO COMO UN MEDICAMENTO PARA TRATAR
DEFICIENCIA COGNITIVA, ENFERMEDAD DE ALZHEIMER,
NEURODEGENERACIÓN Y DEMENCIA"**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 487/04

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

14/06/06

60/813,549

US

20/11/06

60/866,451

US

26/03/07

60/896,986

⑨

Comprobante de Pago No. 08-94,687

Fecha: 5 de Diciembre de 2008

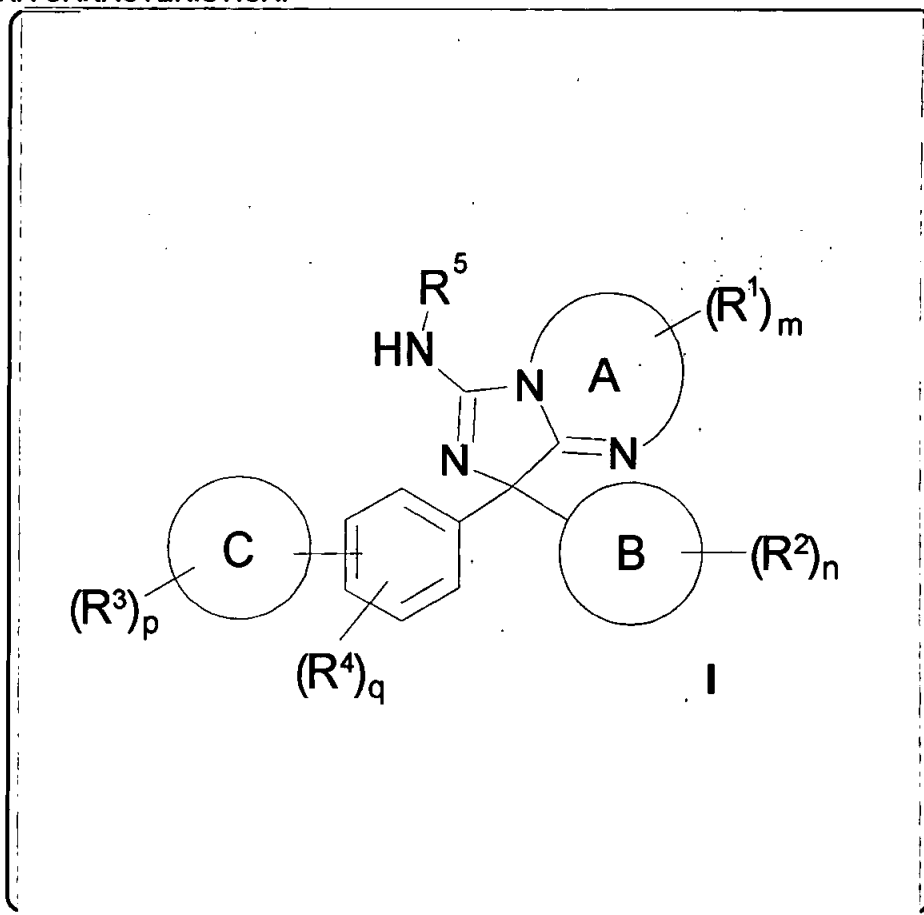
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ 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.
- ☒ Otros: reporte de búsqueda internacional, publicación y opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

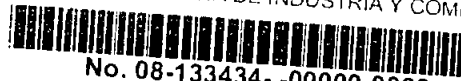
FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-133434- -00000-0000

Fecha: 2008-12-16 18:06:52 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 134

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 94,687
FECHA : DICIEMBRE 5 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	80211950	05/12/2008	6,900,000.00

***** CONCEPTO *****

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

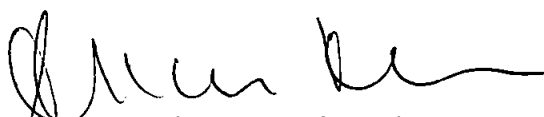
SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

Los documentos que acreditan 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 las sociedades peticionarias, que facultan a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se están 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

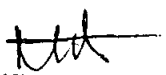
Certificación Notarial

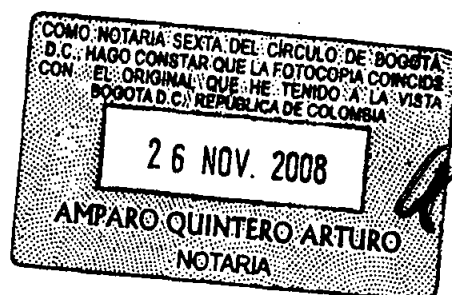
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público, John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra


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**

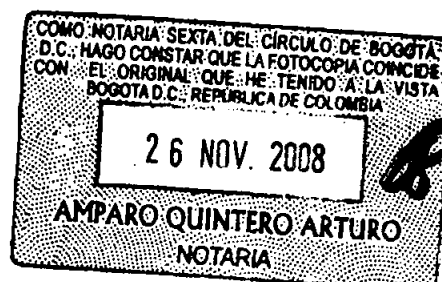
Certificado

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
10. Firma
- Aparece el Sello de la Oficina
- E.M. Fitzgerald
- de Asuntos Exteriores y del Commonwealth

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.

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

2



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 artículo 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 árbitros, 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.

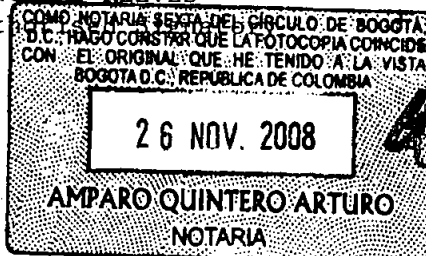
Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which 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.

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 or 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 Authorized



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 Simon Richard Reeves
came

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

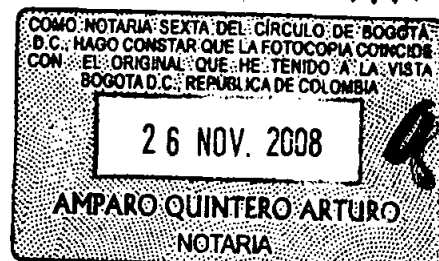
, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

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. Hsiao
Notary Public
Wilkesbarre
Pennsylvania
England



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 **John Haig Ekserdjian**
a été signé par

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

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

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

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**

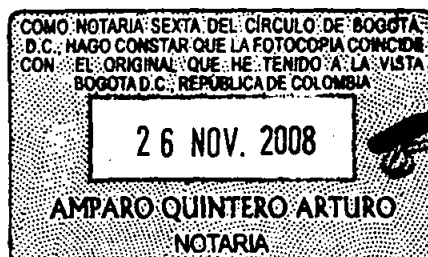
9. Stamp:
timbre:

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.



TRADUCCION OFICIAL No. 2008-06-10-408
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

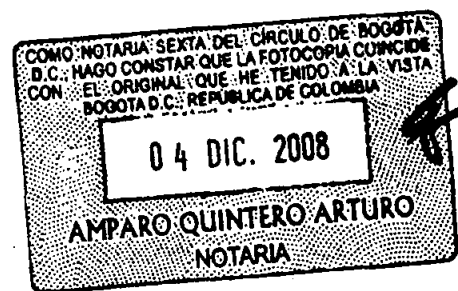
Certificado Notarial (Sociedad), documento escrito en inglés y en español.

(firma: ilegible)

Peter Coleman Fletcher

Notario Público en y para Cambridge, Inglaterra

Mi comisión es de por vida.



APOSTILLA

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

Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

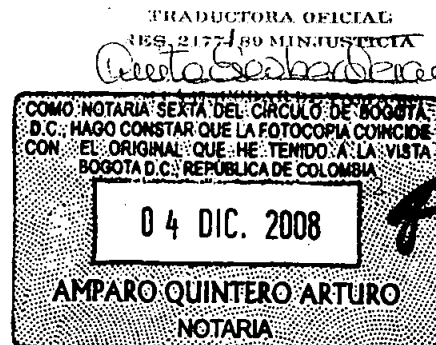
1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público
3. ha sido firmado Peter Coleman Fletcher
4. actuando como Notario Público
5. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Publico

CERTIFICADO

5. en Londres
6. el 19 de mayo de 2008
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. Número: **H782297**
9. Sello/Estampilla:
Sello de la Oficina de Asuntos
Exteriores y del Commonwealth
10. Firma: (ilegible)
R. Bawden
Por el Secretario de Estado.

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es autentica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 10 de junio de 2008, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.





Los abajo firmados,

Astex Therapeutics Ltd

con domicilio en

436 Cambridge Science Park
Milton Road, Cambridge
CB4 0QA, U.K.

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 artículo 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, 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 en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir 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

The undersigned,

Astex Therapeutics Ltd.

domiciled at

436 Cambridge Science Park
Milton Road, Cambridge,
CB4 0QA, U.K.

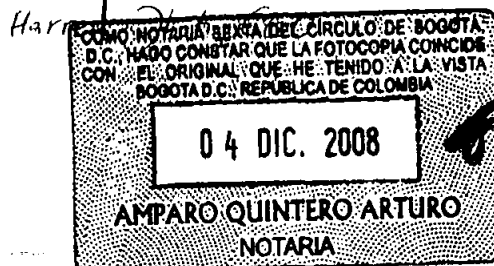
hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial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

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or 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, 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 in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, 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 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.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or 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 13th day of May 2008

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



Ref

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Reino Unido
Ciudad Cambridge

Hoy 13 de Mayo de 2008 compareció
Dr. Harren Jhoti, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es Presidente

Utd de Aster Therapeutics
la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes de Inglaterra
domiciliada en la ciudad de Cambridge

legalmente constituida para un
periodo de duración que aún no ha terminado, que
ejerce su objeto social; conforme a las leyes de
Inglaterra

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 Cardiff
U.K., con fecha 8 Marzo de 2006

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.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United Kingdom
City of Cambridge

On this 13th day of May, 2008
personally
came Dr Harren Jhoti

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 Chief
Executive Officer of Aster Thera-
peutics Ltd., the company named

within, a Corporation organized and existing under
the laws of England
domiciled at the City of Cambridge

legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of England

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
Cardiff U.K., under date of

8th March 2006, 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.

Notary Public (Notario Público)

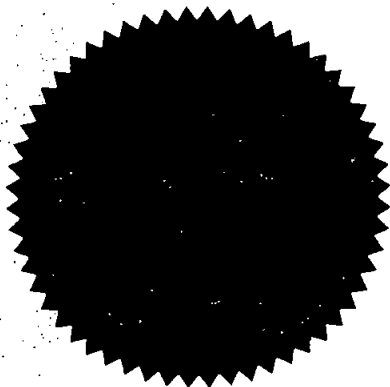
Arturo Quintero

Arturo Quintero

Notary Public in and for

Cambridge City

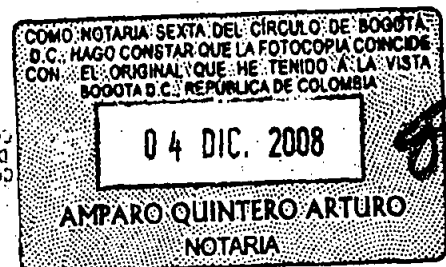
In Commission expires at death.



COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

8095 313 4 0

COMISIONADO DE NOTARIA



LLOREDA & CIA. S.A.
ABOGADOS

CALLE 72 No. 5 - 83 50. PISO
APARTADO AEREO 12304

TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

ASTRAZENECA AB Y ASTEX THERAPEUTICS LTD

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/SE2007/000573

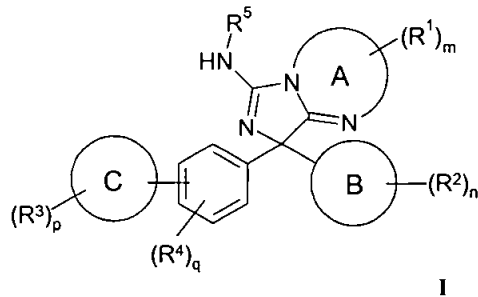
ARTE FINAL (1)

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 487/04	
(22) Fecha de solicitud: 16-12-08		(71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB Y ASTEX THERAPEUTICS LTD	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/813,549	14-06-06	US
	60/866,451	20-11-06	US
	60/896,986	26-03-07	US
		(72) Inventor(es): BERG, Stefan; HOLENZ, Jörg; HÖGDIN, Katharina; KOLMODIN, Karin; PLOBECK, Niklas; ROTTICCI, Didier y SEHGELMEBLE, Fernando.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 14-01-09		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 21-12-07
	Fecha de presentación de la solicitud: 12-06-07		N° publicación: WO 2007/145570 A1
	No. de solicitud: PCT/SE2007/000573		
(54) Título: AMINO-IMIDAZOLONAS Y SU USO COMO UN MEDICAMENTO PARA TRATAR DEFICIENCIA COGNITIVA, ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, NEURODEGENERACIÓN Y DEMENCIA			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de fórmula I:



en donde

A se selecciona independientemente de un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R¹;

B se selecciona independientemente de un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R²;

C se selecciona independientemente de fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R³;

R¹ se selecciona independiente de halógeno, ciano, nitro, OR⁶, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilarilo C₀₋₆, alquilheteroarilo C₀₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquenilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquinilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ heterociclilo C₃₋₆, NR⁶R⁷, CONR⁶R⁷, NR⁶(CO)R⁷, O(CO)R⁶, CO₂R⁶, COR⁶, (SO₂)NR⁶R⁷, NR⁶(SO₂)R⁷, SOR⁶, SO₂R⁶, OSO₂R⁶ y SO₃R⁶, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilarilo C₀₋₆, alquilheteroarilo C₀₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquenilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquinilo C₃₋₆ y alquil C₀₋₆ heterociclilo C₃₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más D; o

dos sustituyentes R¹ junto con el átomo al cual están unidos pueden formar un anillo cíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más D;

R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de halógeno, ciano, nitro, OR⁶, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilarilo C₀₋₆, alquilheteroarilo C₀₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquenilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquinilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ heterociclilo C₃₋₆, NR⁶R⁷, CONR⁶R⁷, NR⁶(CO)R⁷, O(CO)R⁶, CO₂R⁶, COR⁶, (SO₂)NR⁶R⁷, NR⁶(SO₂)R⁷, SO₂R⁶, SOR⁶, OSO₂R⁶ y SO₃R⁶, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilarilo C₀₋₆, alquilheteroarilo C₀₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquenilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquinilo C₃₋₆ y alquil C₀₋₆ heterociclilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más D; o dos sustituyentes R², R³ o R⁴ junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar un anillo cíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más D;

R⁵ se selecciona independientemente de hidrógeno, ciano, OR⁶, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilarilo C₀₋₆, alquilheteroarilo C₀₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquenilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquinilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ heterociclilo C₃₋₆, CONR⁶R⁷, CO₂R⁶, COR⁶, SO₂R⁶ y SO₃R⁶, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilarilo C₀₋₆, alquilheteroarilo C₀₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquenilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquinilo C₃₋₆ y alquil C₀₋₆ heterociclilo C₃₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más D;

D se selecciona independientemente de halógeno nitro, CN, OR⁶, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilarilo C₀₋₆, alquilheteroarilo C₀₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquenilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquinilo C₃₋₆, alquilheterociclilo C₀₋₆, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, NR⁶R⁷, CONR⁶R⁷, NR⁶(CO)R⁷, O(CO)R⁶, CO₂R⁶, COR⁶, (SO₂)NR⁶R⁷, NR⁶SO₂R⁷, SO₂R⁶, SOR⁶, OSO₂R⁶ y SO₃R⁶, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilarilo C₀₋₆, alquilheteroarilo C₀₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquenilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquinilo C₃₋₆ o alquilheterociclilo C₀₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, OR⁶, alquilo C₁₋₆, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi;

R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilarilo C₀₋₆, alquilheteroarilo C₀₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquenilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquinilo C₃₋₆, alquilheterociclilo C₀₋₆; o

R⁶ and R⁷ juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S;

m = 0, 1, 2 ó 3;

n = 0, 1, 2 ó 3;

p = 0, 1, 2 ó 3;

q = 0, 1, 2 ó 3;

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



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 16-12-08

(51) Clasificación Internacional: C07D 487/04

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB Y ASTEX THERAPEUTICS LTD**

(72) Inventor(es): BERG, Stefan; HOLENZ, Jörg; HÖGDIN, Katharina; KOLMODIN, Karin; PLOBECK, Niklas; ROTTICCI, Didier y SEHGELMEBLE, Fernando.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/813,549	14-06-06	US
	60/866,986	20-11-06	US
	60/896,986	26-03-07	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 14-01-09

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **21-12-07**

Fecha de presentación de la solicitud: 12-06-07

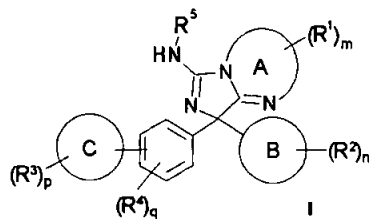
N° publicación: **WO 2007/145570 A1**

No. de solicitud: **PCT/SE2007/000573**

(54) Título: **AMINO-IMIDAZOLONAS Y SU USO COMO UN MEDICAMENTO PARA TRATAR DEFICIENCIA COGNITIVA, ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, NEURODEGENERACIÓN Y DEMENCIA**

14

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 16-12-08			
(51) Clasificación Internacional: C07D 487/04			
(71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB Y ASTEX THERAPEUTICS LTD			
(72) Inventor(es): BERG, Stefan; HOLENZ, Jörg; HÖGDIN, Katharina; KOLMODIN, Karin; PLOBECK, Niklas; ROTTICCI, Didier y SEHGELMEBLE, Fernando.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/813,549	14-06-06	US
	60/866,451	20-11-06	US
	60/896,986	26-03-07	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 14-01-09		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 21-12-07	
Fecha de presentación de la solicitud: 12-06-07		No. Publicación : WO 2007/145570 A1	
No. de solicitud: PCT/SE2007/000573			

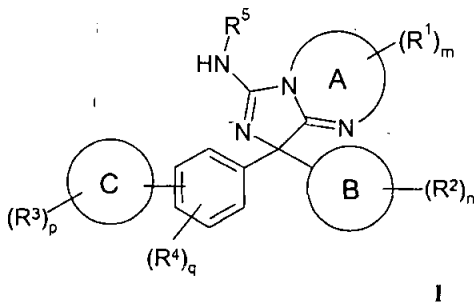


(54) Título:
AMINO-IMIDAZOLONAS Y SU USO COMO UN MEDICAMENTO PARA TRATAR DEFICIENCIA COGNITIVA, ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, NEURODEGENERACIÓN Y DEMENCIA

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de fórmula I:



en donde

A se selecciona independientemente de un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R¹;

B se selecciona independientemente de un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R²;

C se selecciona independientemente de fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R³;

R¹ se selecciona independiente de halógeno, ciano, nitro, OR⁶, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilarilo C₀₋₆, alquilheteroarilo C₀₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquenilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquinilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ heterociclilo C₃₋₆, NR⁶R⁷, CONR⁶R⁷, NR⁶(CO)R⁷, O(CO)R⁶, CO₂R⁶, COR⁶, (SO₂)NR⁶R⁷, NR⁶(SO₂)R⁷, SO₂R⁶, SOR⁶, OSO₂R⁶ y SO₃R⁶, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilarilo C₀₋₆, alquilheteroarilo C₀₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquenilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquinilo C₃₋₆ y alquil C₀₋₆ heterociclilo C₃₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más D; o dos sustituyentes R¹ junto con el átomo al cual están unidos pueden formar un anillo cíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más D;

R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de halógeno, ciano, nitro, OR⁶, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilarilo C₀₋₆, alquilheteroarilo C₀₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquenilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquinilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ heterociclilo C₃₋₆, NR⁶R⁷, CONR⁶R⁷, NR⁶(CO)R⁷, O(CO)R⁶, CO₂R⁶, COR⁶, (SO₂)NR⁶R⁷, NR⁶(SO₂)R⁷, SO₂R⁶, SOR⁶, OSO₂R⁶ y SO₃R⁶, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilarilo C₀₋₆, alquilheteroarilo C₀₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquenilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquinilo C₃₋₆ y alquil C₀₋₆ heterociclilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más D; o dos sustituyentes R², R³ o R⁴ junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar un anillo cíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más D;

R⁵ se selecciona independientemente de hidrógeno, ciano, OR⁶, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilarilo C₀₋₆, alquilheteroarilo C₀₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquenilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquinilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ heterociclilo C₃₋₆, CONR⁶R⁷, CO₂R⁶, COR⁶, SO₂R⁶ y SO₃R⁶, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilarilo C₀₋₆, alquilheteroarilo C₀₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquenilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquinilo C₃₋₆ y alquil C₀₋₆ heterociclilo C₃₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más D;

D se selecciona independientemente de halógeno nitro, CN, OR⁶, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilarilo C₀₋₆, alquilheteroarilo C₀₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquenilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquinilo C₃₋₆, alquilheterociclilo C₀₋₆, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, NR⁶R⁷, CONR⁶R⁷, NR⁶(CO)R⁷, O(CO)R⁶, CO₂R⁶, COR⁶, (SO₂)NR⁶R⁷, NR⁶SO₂R⁷, SO₂R⁶, SOR⁶, OSO₂R⁶ y SO₃R⁶, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilarilo C₀₋₆, alquilheteroarilo C₀₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquenilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquinilo C₃₋₆ o alquilheterociclilo C₀₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, OR⁶, alquilo C₁₋₆, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi;

R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilarilo C₀₋₆, alquilheteroarilo C₀₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquenilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquinilo C₃₋₆, alquilheterociclilo C₀₋₆; o

R⁶ y R⁷ juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N,

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000573

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.: 29-35
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 29-35 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:

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.:

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000573

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.

1
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000573

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: 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, MARPAT		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2006076284 A2 (WYETH), 20 July 2006 (20.07.2006) --	1-35
X	US 20050282826 A1 (M.S. MALAMAS ET AL), 22 December 2005 (22.12.2005), claims -- -----	1-35
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier 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
17 October 2007		19-10-2007
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 Carolina Gómez Lagerlöf / MRo Telephone No. +46 8 782 25 00

18

International patent classification (IPC)**C07D 487/04** (2006.01)**A61K 31/519** (2006.01)**A61P 25/28** (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 **UPBBCKWEYD**.

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

01/09/2007

International application No.

PCT/SE2007/000573

WO	2006076284	A2	20/07/2006	AR	052458	A	21/03/2007
				AU	2006205127	A	20/07/2006
				CA	2593515	A	20/07/2006
				EP	1836208	A	26/09/2007
				NO	20073099	B	31/07/2007
				US	20060160828	A	20/07/2006
US	20050282826	A1	22/12/2005	AR	049399	A	26/07/2006
				AU	2005264917	A	26/01/2006
				CA	2578600	A	26/01/2006
				CN	1997646	A	11/07/2007
				EP	1758907	A	07/03/2007
				KR	20070026811	A	08/03/2007
				NO	20065847	A	18/12/2006
				WO	2006009655	A	26/01/2006

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 December 2007 (21.12.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/145570 A1

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

Södertälje (SE). SEHGELMEBLE, Fernando [SE/SE];
AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE).

(21) International Application Number:
PCT/SE2007/000573

(74) Agent: ASTRAZENECA AB; Global Intellectual Prop-
erty, S-151 85 Södertälje (SE).

(22) International Filing Date: 12 June 2007 (12.06.2007)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AI., AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, 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.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/813,549 14 June 2006 (14.06.2006) US
60/866,451 20 November 2006 (20.11.2006) US
60/896,986 26 March 2007 (26.03.2007) US

(71) Applicants (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).
ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB/GB]; 436 Cam-
bridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0QA
(GB).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI., 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, MT, 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).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BERG, Stefan
[SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85
Södertälje (SE). HOLENZ, Jörg [DE/SE]; AstraZeneca
R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). HÖGDIN,
Katharina [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje,
S-151 85 Södertälje (SE). KOLMODIN, Karin [SE/SE];
AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje
(SE). PLOBECK, Niklas [SE/SE]; AstraZeneca R &
D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). ROTTICCI,
Didier [FR/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85

Published:

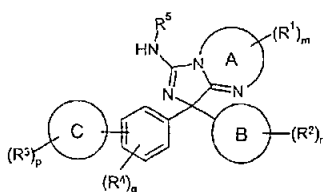
— with international search report

(48) Date of publication of this corrected version:

11 December 2008

(15) Information about Correction:
see Notice of 11 December 2008

(54) Title: AMINO-IMIDAZOLONES AND THEIR USE AS A MEDICAMENT FOR TREATING COGNITIVE IMPAIRMENT,
ALZHEIMER DISEASE, NEURODEGENERATION AND DEMENTIA



(1)

(57) Abstract: This invention relates to novel compounds having the structural formula I below and to their pharmaceutically ac-
ceptable salt, compositions and methods of use. These novel compounds provide a treatment or prophylaxis of cognitive impairment,
Alzheimer Disease, neurodegeneration and dementia.

WO 2007/145570 A1

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

To:
AstraZeneca AB
Global Intellectual Property
151 85 Södertälje
Sverige

Date of mailing (day/month/year) 19-10-2007

Applicant's or agent's file reference 102319-1 WO		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below
International application No. PCT/SE2007/000573	International filing date (day/month/year) 12-06-2007	Priority date (day/month/year) 14-06-2006
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC See Supplemental Box		
Applicant AstraZeneca AB et al		

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further opinions, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM	Authorized officer Carolina Gómez Lagerlöf / MRO
Facsimile No. +46 8 667 72 88	Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (April 2007)

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/SE2007/000573

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.
Continuation of: Cover sheet

International patent classification (IPC)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/SE2007/000573

Box No. 1

Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a)).
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material
☐ on paper
☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in electronic form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/SE2007/000573

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/SE2007/000573

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 29-35

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 29-35
relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

See PCT Rule 67.1.(iv): Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods.

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13ter.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in the Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details.

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/SE2007/000573

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-28	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-28	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-28	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations:

The claims disclose amino-imidazolones and their use as BACE inhibitors.

During the search the following document was found:

A US 2005/0282826

Document A discloses structurally very similar compounds with the same activity as the claimed compounds. The document is mentioned in the description.

The difference between the claimed compounds and the compounds in document A is that the B-ring in the claimed compounds always is a heteroaromatic ring.

The problem to be solved by the present invention in the light of document A is the provision of alternative amino-imidazolone derivatives that inhibits BACE.

The applicant has not shown that the structural differences render the claimed compounds unexpected effects in comparison with the known compounds.

It is considered obvious to a person skilled in the art to modify structurally similar compounds to obtain the claimed compounds and come to the conclusion that they will have the same activity.

Thus, claims 1-28 are considered to fulfil the requirement of novelty and industrial applicability, but not that of inventive step.

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/SE2007/000573

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

Application No. Patent No.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO 2006076284	20.07.2006	09.01.2006	14.01.2005

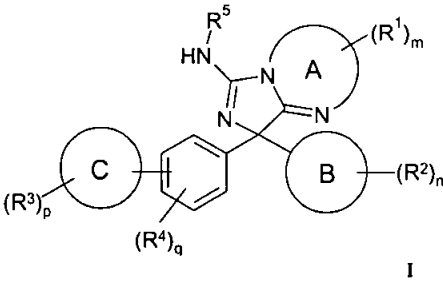
2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

Kind of non-written disclosure	Date of non-written disclosure (day/month/year)	Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)

AMINO-IMIDAZOLONAS Y SU USO COMO UN MEDICAMENTO PARA TRATAR
DEFICIENCIA COGNITIVA, ENFERMEDAD DE ALZHEIMER,
NEURODEGENERACIÓN Y DEMENCIA

5 RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos nuevos que tienen la fórmula estructural I:



10 y a las sales, composiciones y métodos de uso farmacéuticamente aceptables de los
mismos. Estos compuestos nuevos proveen un tratamiento o profilaxis para la deficiencia
cognitiva, enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración y demencia.

AMINO-IMIDAZOLONAS Y SU USO COMO UN MEDICAMENTO PARA TRATAR
DEFICIENCIA COGNITIVA, ENFERMEDAD DE ALZHEIMER,
NEURODEGENERACIÓN Y DEMENCIA

5 La presente invención se refiere a compuestos nuevos y sus composiciones farmacéuticas. Además, la presente invención se refiere a métodos terapéuticos para el tratamiento y/o la prevención de patologías relacionadas con A β (proteína A-beta) como síndrome de Down y angiopatía β -amiloide, como por ejemplo, pero no limitadas a, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deficiencia cognitiva, como por ejemplo, pero no limitados a, DCL ("deficiencia cognitiva leve"), enfermedad de 10 Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas de déficit de atención asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades como la enfermedad de Alzheimer o demencia, incluidas demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con la enfermedad 15 de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal.

Antecedentes de la invención

Varios grupos han identificado y aislado proteinasas de aspartato que tienen actividad de 20 β -secretasa (Hussain et al., 1999; Lin et al., 2000; Yan et al., 1999; Sinha et al., 1999 y Vassar et al., 1999). La β -secretasa también se conoce en la bibliografía como Asp2 (Yan et al., 1999), enzima de escisión de la proteína precursora de amiloide β en su sitio beta (BACE, por sus siglas en inglés) (Vassar et al., 1999) o memapsina-2 (Lin et al., 2000). La 25 enzima BACE se identificó usando varios métodos experimentales como el análisis de bases de datos EST (Hussain et al. 1999); la expresión de clonación (Vassar et al. 1999); la identificación de homólogos humanos de las bases de datos públicas de proteínas previstas de *C. elegans* (Yan et al. 1999) y finalmente utilizando un inhibidor para purificar la proteína del cerebro humano (Sinha et al. 1999). Por lo tanto, cinco grupos empleando 30 tres enfoques experimentales diferentes llegaron a la identificación de la misma enzima, lo que constituye un argumento de peso para pensar que BACE es una β -secretasa. También se hace mención a bibliografía basada en patentes: WO96/40885, EP871720, U.S. Patentes de los Estados Unidos N° 5.942.400 y 5.744.346, EP855444, US 6.319.689, WO99/64587, WO99/31236, EP1037977, WO00/17369, WO01/23533, WO0047618, WO00/58479, WO00/69262, WO01/00663, WO01/00665, US 6.313.268.

Se encontró que BACE era una proteinasa aspártica similar a la pepsina, la enzima madura consta del dominio catalítico N-terminal, un dominio transmembrana y un dominio citoplasmático pequeño. BACE tiene una actividad óptima a pH 4,0-5,0 (Vassar et al, 5 1999) y es débilmente inhibida por los inhibidores corrientes de la pepsina como la pepstatina. Se demostró que el dominio catalítico menos el dominio transmembrana y el citoplasmático tiene actividad contra los péptidos sustrato (Lin et al, 2000). BACE es una proteína de unión a la membrana tipo 1 que se sintetiza como una proenzima parcialmente activa y se expresa abundantemente en el tejido cerebral. Se cree que BACE representa la 10 mayor actividad β -secretasa y se considera que es el paso limitante de la velocidad en la producción de proteína β -amiloide ($A\beta$). Por lo tanto es de especial interés en la patología de la enfermedad de Alzheimer y en el desarrollo de medicamentos como un tratamiento para la enfermedad de Alzheimer.

15 La proteína $A\beta$ o β -amiloide es el constituyente principal de las placas cerebrales características de la enfermedad de Alzheimer (De Strooper et al, 1999). $A\beta$ es un residuo peptídico 39-42 formado por la escisión específica de una proteína transmembrana de clase I denominada APP o proteína precursora de amiloide. La actividad de la $A\beta$ -secretasa escinde esta proteína entre los residuos Met671 y Asp672 (numeración del isoformo 770aa 20 de APP) para formar el residuo N-terminal de $A\beta$. Una segunda escisión del péptido se asocia con γ -secretasa para formar el residuo C-terminal del péptido $A\beta$.

Se calcula que la enfermedad de Alzheimer (EA) aqueja a más de 20 millones de personas en todo el mundo y se cree que es la forma más común de demencia. La enfermedad de 25 Alzheimer es una demencia progresiva en la cual se acumulan depósitos macizos de productos de descomposición proteica agregados - placas amiloides y ovillos neurofibrilares en el cerebro. Se piensa que las placas amiloides son responsables del deterioro mental que se observa en los pacientes con Alzheimer.

30 La probabilidad de padecer la enfermedad de Alzheimer aumenta con la edad y, como la población envejecida del mundo desarrollado aumenta, esta enfermedad se ha vuelto un problema cada vez mayor. Además de esto, existe una vinculación familiar con la

enfermedad de Alzheimer y en consecuencia cualquier individuo que posea la mutación doble de APP conocida como la mutación sueca (en la que la APP mutada constituye un sustrato considerablemente mejor para BACE) tiene mucha mayor probabilidad de padecer la EA y también de padecerla a una edad temprana (*consulte también* US 6.245.964 y US 5.877.399 relacionada con roedores transgénicos que tienen APP-sueca). En consecuencia, existe una gran necesidad de desarrollar un compuesto que se pueda usar de manera profiláctica en estos individuos.

El gen que codifica APP se encuentra en el cromosoma 21, que también es el cromosoma que está duplicado en el síndrome de Down. Los pacientes con síndrome de Down tienden a padecer la enfermedad de Alzheimer a edad temprana; entre ellos, casi todos los mayores de 40 años de edad padecen una patología tipo Alzheimer (Oyama et al., 1994). Se cree que esto se debe a la copia extra del gen APP presente en estos pacientes, que produce una sobreexpresión de APP y por consiguiente niveles de APP β por encima de los normales que causan la alta prevalencia de la enfermedad de Alzheimer observada en esta población. Por lo tanto, los inhibidores de BACE podrían ser útiles para reducir la patología de Alzheimer en los pacientes con síndrome de Down.

Los medicamentos que reducen o bloquean la actividad de BACE deberían, por consiguiente, reducir los niveles de A β y los niveles de fragmentos de A β en el cerebro, o en cualquier otra parte donde A β o sus fragmentos se depositen, y por lo tanto, ralentizar la formación de placas amiloides y el avance de la EA u otras enfermedades que impliquen el depósito de A β o de sus fragmentos (Yankner, 1996; De Strooper y Konig, 1999). Por lo tanto, BACE es un candidato importante para el desarrollo de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de patologías relacionadas con A β como síndrome de Down y angiopatía β -amiloide, como por ejemplo, pero no limitadas a, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deficiencia cognitiva, como por ejemplo, pero no limitados a, DCL (“deficiencia cognitiva leve”), enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas de déficit de atención asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades como la enfermedad de Alzheimer o demencia, incluidas demencia de origen mixto vascular y

degenerativo, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal.

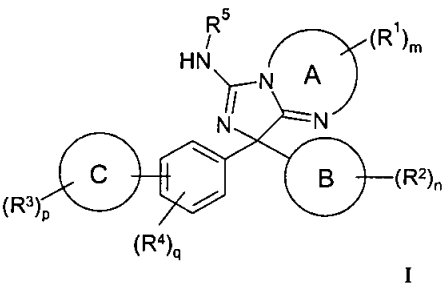
Por consiguiente, sería útil inhibir el depósito de Aβ y sus porciones inhibiendo la enzima BACE a través de inhibidores como los compuestos aquí estipulados.

El potencial terapéutico de la inhibición del depósito de Aβ motivó a muchos grupos a aislar y caracterizar enzimas secretasas y a identificar sus posibles inhibidores (*consulte, p. ej.,* WO01/23533 A2, EP0855444, WO00/17369, WO00/58479, WO00/47618, WO00/77030, WO01/00665, WO01/00663, WO01/29563, WO02/25276, US5.942.400, US6.245.884, US6.221.667, US6.211.235, WO02/02505, WO02/02506, WO02/02512, WO02/02518, WO02/02520, WO02/14264, WO05/058311, WO05/097767, WO06/041404, WO06/041405, WO06/0065204, WO06/0065277, US2006287294, WO06/138265, US20050282826, US20050282825, US20060281729, WO06/138217, WO06/138230, WO06/138264, WO06/138265, WO06/138266, WO06/099379, WO06/076284, US20070004786, US20070004730, WO07/011833, WO07/011810, US20070099875, US20070099898, WO07/049532).

Los compuestos de la presente invención tienen propiedades beneficiosas en comparación con los posibles inhibidores conocidos en el área, por ejemplo, mayor selectividad por hERG.

Divulgación de la invención

Aquí se estipulan nuevos compuestos de fórmula estructural I:



donde

A se selecciona independientemente entre un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ;

B se selecciona independientemente entre un anillo heterocíclico de 5 ó 7 miembros
5 opcionalmente sustituido con uno o más R^2 ;

C se selecciona independientemente entre fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^3 ;

10 R^1 se selecciona independiente entre halógeno, ciano, nitro, OR^6 , C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{0-6} alquilarilo, C_{0-6} alquilheteroarilo, C_{0-6} alquil C_{3-6} cicloalquilo, C_{0-6} alquil C_{3-6} cicloalquenilo, C_{0-6} alquil C_{3-6} cicloalquinilo, C_{0-6} alquil C_{3-6} heterociclilo, NR^6R^7 , $CONR^6R^7$, $NR^6(CO)R^7$, $O(CO)R^6$, CO_2R^6 , COR^6 , $(SO_2)NR^6R^7$, $NR^6(SO_2)R^7$, SOR^6 , SO_2R^6 , OSO_2R^6 y SO_3R^6 , donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquienilo, C_{2-6} alquinilo, C_{0-6} alquilarilo, C_{0-6} alquilheteroarilo, C_{0-6} alquil C_{3-6} cicloalquilo, C_{0-6} alquil C_{3-6} cicloalquenilo, C_{0-6} alquil C_{3-6} cicloalquinilo y C_{0-6} alquil C_{3-6} heterociclilo puede estar opcionalmente
15 sustituido con uno o más D; o
dos sustituyentes R^1 junto con el átomo al cual están unidos forman un anillo cíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más D;

20 R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre halgenó, ciano, nitro, OR^6 , C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{0-6} alquilarilo, C_{0-6} alquilheteroarilo, C_{0-6} alquil C_{3-6} cicloalquilo, C_{0-6} alquil C_{3-6} cicloalquenilo, C_{0-6} alquil C_{3-6} cicloalquinilo, C_{0-6} alquil C_{3-6} heterociclilo, NR^6R^7 , $CONR^6R^7$, $NR^6(CO)R^7$, $O(CO)R^6$, CO_2R^6 , COR^6 , $(SO_2)NR^6R^7$, $NR^6(SO_2)R^7$, SO_2R^6 , SOR^6 , OSO_2R^6 y SO_3R^6 , donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{0-6} alquilarilo, C_{0-6} alquilheteroarilo, C_{0-6} alquil C_{3-6} cicloalquilo, C_{0-6} alquil C_{3-6} cicloalquenilo, C_{0-6} alquil C_{3-6} cicloalquinilo y C_{0-6} alquil C_{3-6} heterociclilo está
25 opcionalmente sustituido con uno o más D; o
dos sustituyentes R^2 , R^3 o R^4 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un
30 anillo cíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más D;

R^5 se selecciona independientemente entre hidrógeno, ciano, OR^6 , C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{0-6} alquilarilo, C_{0-6} alquilheteroarilo, C_{0-6} alquil C_{3-6} cicloalquilo, C_{0-6} alquil C_{3-6} cicloalquenilo, C_{0-6} alquil C_{3-6} cicloalquinilo, C_{0-6} alquil C_{3-6} heterociclilo, $CONR^6R^7$, CO_2R^6 , COR^6 , SO_2R^6 y SO_3R^6 , donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{0-6} alquilarilo, C_{0-6} alquilheteroarilo, C_{0-6} alquil C_{3-6} cicloalquilo, C_{0-6} alquil C_{3-6} cicloalquenilo, C_{0-6} alquil C_{3-6} cicloalquinilo y C_{0-6} alquil C_{3-6} heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más D;

D se selecciona independientemente entre halógeno nitro, CN, OR^6 , C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{0-6} alquilarilo, C_{0-6} alquilheteroarilo, C_{0-6} alquil C_{3-6} cicloalquilo, C_{0-6} alquil C_{3-6} cicloalquenilo, C_{0-6} alquil C_{3-6} cicloalquinilo, C_{0-6} alquilheterociclilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, NR^6R^7 , $CONR^6R^7$, $NR^6(CO)R^7$, $O(CO)R^6$, CO_2R^6 , COR^6 , $(SO_2)NR^6R^7$, $NR^6SO_2R^7$, SO_2R^6 , SOR^6 , OSO_2R^6 y SO_3R^6 , donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{0-6} alquilarilo, C_{0-6} alquilheteroarilo, C_{0-6} alquil C_{3-6} cicloalquilo, C_{0-6} alquil C_{3-6} cicloalquenilo, C_{0-6} alquil C_{3-6} cicloalquinilo o C_{0-6} alquilheterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, nitro, ciano, OR^6 , C_{1-6} alquilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi;

20

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, C_{1-6} alquilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{0-6} alquilarilo, C_{0-6} alquilheteroarilo, C_{0-6} alquil C_{3-6} cicloalquilo, C_{0-6} alquil C_{3-6} cicloalquenilo, C_{0-6} alquil C_{3-6} cicloalquinilo, C_{0-6} alquilheterociclilo; o

R^6 and R^7 pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contenga uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

$m = 0, 1, 2$ ó 3 ;

$n = 0, 1, 2$ ó 3 ;

30 $p = 0, 1, 2$ ó 3 ;

$q = 0, 1, 2$ ó 3 ;

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

La presente invención estipula además composiciones farmacéuticas que comprenden
5 como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I en asociación con excipientes, portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

La presente invención estipula además métodos para modular la actividad de BACE que comprenden poner en contacto la enzima BACE con un compuesto de fórmula I.

10

La presente invención estipula además métodos para tratar o prevenir una patología relacionada con $A\beta$ en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.

15 La presente invención estipula además un compuesto de los descritos aquí para usar como un medicamento.

En otro aspecto de la invención, se estipulan compuestos de acuerdo con la fórmula I, donde A es un anillo heterocíclico de 6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más
20 R^1 .

En otro aspecto de la presente invención, se estipulan compuestos de acuerdo con la fórmula I, donde B es un anillo heterocíclico de 6 miembros.

25 En otro aspecto de la presente invención, se estipulan compuestos de acuerdo con la fórmula I, donde B es un piridilo.

En otro aspecto de la presente invención, se estipulan compuestos de acuerdo con la fórmula I, donde B es un anillo heterocíclico de 5 miembros.

30

En otro aspecto de la presente invención, se estipulan compuestos de acuerdo con la fórmula I, donde B se selecciona entre furilo, tienilo y tiazolilo.

En otro aspecto de la presente invención, se estipulan compuestos de acuerdo con la fórmula I, donde R^5 es hidrógeno.

- 5 En otro aspecto de la presente invención, se estipulan compuestos de acuerdo con la fórmula I, donde m es 0.

En otro aspecto de la presente invención, se estipulan compuestos de acuerdo con la fórmula I, donde m es 2.

10

En otro aspecto de la presente invención, se estipulan compuestos de acuerdo con la fórmula I, donde R^1 es halógeno.

- 15 En otro aspecto de la presente invención, se estipulan compuestos de acuerdo con la fórmula I, donde n es 0.

En otro aspecto de la presente invención, se estipulan compuestos de acuerdo con la fórmula I, donde q es 0.

- 20 En otro aspecto de la presente invención, se estipulan compuestos de acuerdo con la fórmula I, donde C es fenil sustituido con uno o más R^3 .

- En otro aspecto de la presente invención, se estipulan compuestos de acuerdo con la fórmula I, donde R^3 se selecciona independientemente entre halógeno, ciano, OR^6 , C_{1-6} alquilo y OSO_2R^6 , donde dicho C_{1-6} alquilo está sustituido con uno o más D ; D es halógeno y R^6 es C_{1-6} alquilo.
- 25

En otro aspecto de la presente invención, se estipulan compuestos de acuerdo con la fórmula I, donde C es pirimidilo.

30

En otro aspecto de la presente invención, se estipulan compuestos de acuerdo con la fórmula I, donde C es piridilo sustituido con uno o más R^3 .

En otro aspecto de la presente invención, se estipulan compuestos de acuerdo con la fórmula I, donde R^3 se selecciona independientemente entre halógeno, ciano y OR^6 , y R^6 es C_{1-6} alquilo.

5

En otro aspecto de la presente invención, se estipulan compuestos de acuerdo con la fórmula I, donde:

A es un anillo heterocíclico de 6 miembros;

B es un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más

10 R^2 ;

C se selecciona independientemente entre fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^3 ;

R^3 se selecciona independientemente entre halógeno, ciano, OR^6 , C_{1-6} alquilo y OSO_2R^6 , donde dicho C_{1-6} alquilo está sustituido con uno o más D;

15 R^5 es hidrógeno;

D es halógeno;

R^6 es C_{1-6} alquilo;

$m = 0$;

$n = 0$;

20 $p = 0, 1 \text{ ó } 2$;

$q = 0$.

En otro aspecto de la presente invención, se estipulan compuestos de acuerdo con la fórmula I, donde:

25 A es un anillo heterocíclico de 6 miembros sustituido con uno o más R^1 ;

B es un anillo heteroaromático de 6 miembros;

C es fenilo, o un anillo heteroaromático de 6 miembros sustituido con uno o más R^3 ;

R^1 es halógeno;

R^3 se selecciona entre halógeno y OR^6 ;

30 R^5 es hidrógeno;

R^6 es C_{1-6} alquilo;

$m = 2$;

n = 0;

p = 1 ó 2;

q = 0.

- 5 En otro aspecto de la presente invención, se estipulan compuestos de acuerdo con la fórmula I, donde:

A es un anillo heterocíclico de 6 miembros sustituido con uno o más R¹;

B es un anillo heteroaromático de 6 miembros opcionalmente sustituido con un R²;

- 10 C es fenilo, o un anillo heteroaromático de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R³;

R¹ es halógeno;

R² es halógeno;

R³ se selecciona entre halógeno y OR⁶;

R⁴ es halógeno;

- 15 R⁵ es hidrógeno;

R⁶ es C₁₋₆alquilo;

m = 2;

n = 0 ó 1;

p = 0, 1 ó 2;

- 20 q = 0 ó 1.

En otro aspecto de la presente invención, se estipulan compuestos de acuerdo con la fórmula I, siendo dichos compuestos:

- 25 Hidrocloruro de 3'-(6-amino-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirimidin-8-il)-bifenil-3-carbonitrilo;

0,25 Acetato de 8-(3'-metoxibifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;

0,25 Acetato de 8-[3-(5-metooxipiridin-3-il)fenil]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;

- 30 0,25 Acetato de 8-(3'-clorobifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;

- 0,5 Acetato de 8-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 0,25 Acetato de 8-(2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 5 0,25 Acetato de 8-(2'-fluoro-3'-metoxibifenil-5-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 0,25 Acetato de 3'-(6-amino-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-8-il)-6-fluorobifenil-3-carbonitrilo;
- 0,5 Acetato de 3'-(6-amino-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-8-il)-5-clorobifenil-3-il metanosulfonato;
- 10 0,25 Acetato de 3'-(6-amino-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-8-il)-4-fluorobifenil-3-carbonitrilo;
- 0,25 Acetato de 8-(3'-cloro-2'-fluorobifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 15 0,25 Acetato de 8-piridin-4-il-8-[3'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 0,25 Acetato de 8-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-3-il]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 0,25 Acetato de 8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 20 *a*]pirimidin-6-amina;
- 0,25 Acetato de 8-(3'-cloro-5'-metoxibifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 0,25 Acetato de 8-(2',3'-diclorobifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 25 0,25 Acetato de 8-[3-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)fenil]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 0,5 Acetato de 8-(3'-etoxibifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 0,25 Acetato de 8-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 30 0,25 Acetato de 8-(4'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;

- 0,25 Acetato de 8-piridin-4-il-8-(3-pirimidin-5-ilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-
a]pirimidin-6-amina;
- 0,25 Acetato de 8-[3-(5-fluoropiridin-3-il)fenil]-8-piridin-4-il-2,3,4,8--
tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 5 0,25 Acetato de 3'-(6-amino-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-8-il)-
5-metoxibifenil-3-il metansulfonato;
- 0,25 Acetato de 8-(2',5'-diclorobifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-
a]pirimidin-6-amina;
- 0,25 Acetato de 8-(3'-cloro-4'-fluorobifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-
10 tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- Acetato de 8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-8-(3-furil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-
a]pirimidin-6-amina;
- Acetato de 8-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-8-(3-furil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-
a]pirimidin-6-amina;
- 15 Acetato de 8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-8-(2-furil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-
a]pirimidin-6-amina;
- Acetato de 8-(2-furil)-8-(3'-metoxibifenil-3-il)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-
6-amina;
- Acetato de 8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-8-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2,3,4,8-
20 tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- Acetato de 8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-8-(3-tienil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-
a]pirimidin-6-amina;
- Acetato de 8-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-8-(3-tienil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-
a]pirimidin-6-amina;
- 25 Acetato de 3,3-difluoro-8-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-
tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 0,75 Acetato de 3,3-difluoro-8-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-
tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 0,25 Acetato de 3,3-difluoro-8-(2'-fluoro-5'-metoxibifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-
30 tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 0,75 Acetato de 3,3-difluoro-8-(2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-
tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;

Acetato de 3,3-difluoro-8-[3-(5-fluoropiridin-3-il)fenil]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina; y

1,25 Acetato de 3,3-difluoro-8-(3'-metoxibifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;

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

En otro aspecto de la presente invención, se estipulan compuestos de acuerdo con la fórmula I, siendo dichos compuestos:

- 10 Acetato de 3,3-difluoro-8-[3-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)fenil]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;

Acetato de 3,3-difluoro-8-piridin-4-il-8-(3-pirimidin-5-ilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;

- 15 Acetato de 3,3-difluoro-8-[4-fluoro-3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;

Acetato de 3,3-difluoro-8-(2',6'-difluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;

0,5 Acetato de 3,3-difluoro-8-[4-fluoro-3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;

- 20 3,3-Difluoro-8-(3-fluoropiridin-4-il)-8-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;

3,3-Difluoro-8-(3-fluoropiridin-4-il)-8-(3-pirimidin-5-ilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina; y

- 25 Acetato de 3,3-difluoro-8-[3-(6-metoxipirazin-2-il)fenil]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;

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

- Algunos compuestos de fórmula I pueden tener centros estereogénicos y/o centros de isomería geométrica (isómeros E y Z) y se comprenderá que la invención abarca todos esos isómeros ópticos, enantiómeros, diastereoisómeros, atropisómeros e isómeros geométricos.
- 30

La presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula I definidos anteriormente así como al de sus sales. Las sales para usar en las composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables pero otras sales pueden ser útiles en la producción de los compuestos de fórmula I.

5

Se comprenderá que la presente invención se refiere a cualquiera y a todos los tautómeros de los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de la invención se pueden usar como medicamentos. En algunas realizaciones, la presente invención estipula compuestos de fórmula I, o sus sales, tautómeros o precursores hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente aceptables, para usar como medicamentos. En algunas realizaciones, la presente invención estipula compuestos descritos aquí para usar como medicamentos en el tratamiento o la prevención de una patología relacionada con A β . En algunas realizaciones adicionales, la patología relacionada con A β es síndrome de Down, una angiopatía β -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con deficiencia cognitiva, DCL ("deficiencia cognitiva leve"), enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas de déficit de atención asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con la enfermedad de Alzheimer, demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal.

En algunas realizaciones, la presente invención estipula el uso de compuestos de fórmula I o de sus sales, tautómeros o precursores hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de patologías relacionadas con A β . En otras realizaciones adicionales, las patologías relacionadas con A β incluyen síndrome de Down y angiopatía β -amiloide, como por ejemplo, pero no limitadas a, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deficiencia cognitiva, como por ejemplo, pero no limitados a, DCL ("deficiencia cognitiva leve"), enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas de déficit de atención asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades como la enfermedad de Alzheimer o

demencia, incluidas demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal.

5 En algunas realizaciones, la presente invención estipula un método para inhibir la actividad de BACE que comprende poner en contacto la enzima BACE con un compuesto de la presente invención. Se cree que BACE representa la mayor actividad β -secretasa y se considera que es el paso limitante de la velocidad en la producción de proteína β -amiloide ($A\beta$). Por lo tanto, la inhibición de BACE a través de inhibidores como los compuestos
10 estipulados aquí sería útil para inhibir el depósito de $A\beta$ y sus porciones. Debido a que el depósito de $A\beta$ y sus porciones se vinculan con enfermedades como la enfermedad de Alzheimer, BACE es un candidato importante para el desarrollo de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de patologías relacionadas con $A\beta$ como síndrome de Down y angiopatía β -amiloide, como por ejemplo, pero no limitadas a, angiopatía amiloide
15 cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deficiencia cognitiva, como por ejemplo, pero no limitados a, DCL (“deficiencia cognitiva leve”), enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas de déficit de atención asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades como la enfermedad de Alzheimer o demencia, incluidas demencia de origen mixto vascular y
20 degenerativo, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal.

En algunas realizaciones, la presente invención estipula un método para el tratamiento de patologías relacionadas con $A\beta$ como síndrome de Down y angiopatía β -amiloide, como
25 por ejemplo, pero no limitadas a, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deficiencia cognitiva, como por ejemplo, pero no limitados a, DCL (“deficiencia cognitiva leve”), enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas de déficit de atención asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades como la enfermedad de Alzheimer o
30 demencia, incluidas demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal, que comprende administrar a un

mamífero (incluido un ser humano) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o de una de sus sales, tautómeros o precursores hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente aceptables.

- 5 En algunas realizaciones, la presente invención estipula un método para la profilaxis de patologías relacionadas con $A\beta$ como síndrome de Down y angiopatía β -amiloide, como por ejemplo, pero no limitadas a, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deficiencia cognitiva, como por ejemplo, pero no limitados a, DCL (“deficiencia cognitiva leve”), enfermedad de Alzheimer, pérdida de la
- 10 memoria, síntomas de déficit de atención asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades como la enfermedad de Alzheimer o demencia, incluidas demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal, que comprende administrar a un
- 15 mamífero (incluido un ser humano) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o de una de sus sales, tautómeros o precursores hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente aceptables.

- En algunas realizaciones, la presente invención estipula un método para el tratamiento o la
- 20 prevención de patologías relacionadas con $A\beta$ como síndrome de Down y angiopatía β -amiloide, como por ejemplo, pero no limitadas a, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deficiencia cognitiva, como por ejemplo, pero no limitados a, DCL (“deficiencia cognitiva leve”), enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas de déficit de atención asociados con la enfermedad de
- 25 Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades como la enfermedad de Alzheimer o demencia, incluidas demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal, que comprende administrar a un mamífero (incluido un ser humano) una cantidad terapéuticamente eficaz de un
- 30 compuesto de fórmula I o de una de sus sales, tautómeros o precursores hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente aceptables, y un potenciador cognitivo y/o de la memoria. Los potenciadores cognitivos, los potenciadores de la memoria y los inhibidores de la

colinesterasa incluyen, pero no se limitan a, onepezil (Aricept), galantamina (Reminil o Razadine), rivastigmina (Exelon), tacrina (Cognex) y memantina (Namenda, Axura o Ebixa).

- 5 En algunas realizaciones, la presente invención estipula un método para el tratamiento o la prevención de patologías relacionadas con $A\beta$ como síndrome de Down y angiopatía β -amiloide, como por ejemplo, pero no limitadas a, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deficiencia cognitiva, como por ejemplo, pero no limitados a, DCL (“deficiencia cognitiva leve”), enfermedad de Alzheimer,
- 10 pérdida de la memoria, síntomas de déficit de atención asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades como la enfermedad de Alzheimer o demencia, incluidas demencia de origen mixto vascular y degenerativo, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal, que comprende administrar
- 15 a un mamífero (incluido un ser humano) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o de una de sus sales, tautómeros o precursores hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente aceptables, donde sus miembros constitutivos se estipulan aquí, y de un inhibidor de la colinesterasa o un antiinflamatorio.
- 20 En algunas realizaciones, la presente invención estipula un método para el tratamiento o la prevención de patologías relacionadas con $A\beta$ como síndrome de Down y angiopatía β -amiloide, como por ejemplo, pero no limitadas a, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deficiencia cognitiva, como por ejemplo, pero no limitados a, DCL (“deficiencia cognitiva leve”), enfermedad de Alzheimer,
- 25 pérdida de la memoria, síntomas de déficit de atención asociados con la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedades como la enfermedad de Alzheimer o demencia, incluidas demencia de origen mixto vascular y degenerativa, demencia presenil, demencia senil y demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración córtico basal o cualquier otra enfermedad,
- 30 trastorno o afección descritos aquí, mediante la administración a un mamífero (incluido un ser humano) de un compuesto de la presente invención y un antipsicótico atípico. Los antipsicóticos atípicos incluyen, pero no se limitan a, Olanzapina (comercializada como

Zyprexa), Aripiprazol (comercializado como Abilify), Risperidona (comercializada como Risperdal), Quetiapina (comercializada como Seroquel), Clozapina (comercializada como Clozaril), Ziprasidona (comercializada como Geodon) y Olanzapina/Fluoxetina (comercializadas como Symbyax).

5

En algunas realizaciones, el mamífero o el ser humano tratado con un compuesto de la invención se diagnosticó con una enfermedad o trastorno particular, como los descritos aquí. En esos casos, el mamífero o el ser humano tratado necesita dicho tratamiento. Sin embargo, no es necesario realizar previamente el diagnóstico.

10

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, uno o más de los compuestos de la invención junto con al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

15

Las definiciones establecidas en esta solicitud tienen la intención de aclarar los términos usados en toda esta solicitud. El término “aquí” significa toda la solicitud.

20

Una diversidad de compuestos de la presente invención pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. La presente invención tiene en cuenta todos esos compuestos, incluidos los isómeros cis y trans, los enantiómeros R y S, los diastereoisómeros, los isómeros (D), los isómeros (L), sus mezclas racémicas y otras mezclas de los mismos, que quedan cubiertos por el alcance de esta invención. Átomos de carbono asimétricos adicionales pueden estar presentes en un sustituyente como un grupo alquilo. Se tiene la intención de incluir en esta invención todos estos isómeros, así como

25 mezclas de los mismos. Los compuestos que se describen aquí pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente sustituido se pueden aislar en sus formas ópticamente activas o racémicas. Los técnicos con experiencia saben cómo preparar formas ópticamente activas, como por ejemplo, mediante resolución de las formas racémicas, mediante síntesis a partir de

30 materiales de partida ópticamente activos o mediante síntesis usando reactivos ópticamente activos. Cuando sea necesario, la separación del material racémico se puede llevar a cabo por métodos conocidos en el área. También pueden estar presentes muchos isómeros

geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N y similares en los compuestos descritos aquí, y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención están descritos y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como isómeros separados. Se tiene la intención de incluir todas las formas quirales, diastereoisoméricas, racémicas y todos los isómeros geométricos de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o la forma isomérica específicas.

10 Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente se cruza con un enlace que conecta dos átomos de un anillo, entonces dicho sustituyente se puede unir a cualquier átomo del anillo. Cuando se menciona un sustituyente sin indicar el átomo a través del cual dicho sustituyente se une al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente se puede unir a través de cualquier átomo de dicho sustituyente. Se permiten combinaciones de sustituyentes, posiciones de sustituyentes y/o variables sólo si dichas combinaciones originan compuestos estables.

La expresión "opcionalmente sustituido", según se usa en esta solitud, significa que la sustitución es opcional y, por lo tanto, es posible que el átomo o el resto designado no esté sustituido. En el caso de que se desee una sustitución entonces dicha sustitución significa que cualquier cantidad de hidrógenos del átomo o del resto designado se reemplaza por una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo o del resto designado y que la sustitución origine un compuesto estable. Por ejemplo, cuando un sustituyente es metilo (es decir, CH₃), entonces se pueden reemplazar 3 hidrógenos del átomo de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen, pero no se limitan a:

halógeno, CN, NH₂, OH, SO, SO₂, COOH, OC₁₋₆alquil, CH₂OH, SO₂H, C₁₋₆alquilo, OC₁₋₆alquilo, C(=O)C₁₋₆alquilo, C(=O)OC₁₋₆alquilo, C(=O)NH₂, C(=O)NHC₁₋₆alquilo, C(=O)N(C₁₋₆alquilo)₂, SO₂C₁₋₆alquilo, SO₂NHC₁₋₆alquilo, SO₂N(C₁₋₆alquilo)₂, NH(C₁₋₆alquilo), N(C₁₋₆alquilo)₂, NHC(=O)C₁₋₆alquilo, NC(=O)(C₁₋₆alquilo)₂, C₅₋₆arilo, OC₅₋₆arilo, C(=O)C₅₋₆arilo, C(=O)OC₅₋₆arilo, C(=O)NHC₅₋₆arilo, C(=O)N(C₅₋₆arilo)₂, SO₂C₅₋₆arilo, SO₂NHC₅₋₆arilo, SO₂N(C₅₋₆arilo)₂, NH(C₅₋₆arilo), N(C₅₋₆arilo)₂, NC(=O)C₅₋₆arilo, NC(=O)(C₅₋₆arilo)₂, C₅₋₆heterociclilo, OC₅₋₆heterociclilo, C(=O)C₅₋₆heterociclilo, C(=O)OC₅₋₆heterociclilo, C(=O)NHC₅₋₆heterociclilo, C(=O)N(C₅₋₆heterociclilo)₂, SO₂C₅₋₆heterociclilo, SO₂NHC₅₋₆heterociclilo, SO₂N(C₅₋₆heterociclilo)₂, NH(C₅₋₆heterociclilo), N(C₅₋₆heterociclilo)₂, NC(=O)C₅₋₆heterociclilo, NC(=O)(C₅₋₆heterociclilo)₂.

42

heterociclilo , $\text{SO}_2\text{NHC}_{5-6}\text{heterociclilo}$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{5-6}\text{heterociclilo})_2$, $\text{NH}(\text{C}_{5-6}\text{heterociclilo})$, $\text{N}(\text{C}_{5-6}\text{heterociclilo})_2$, $\text{NC}(=\text{O})\text{C}_{5-6}\text{heterociclilo}$, $\text{NC}(=\text{O})(\text{C}_{5-6}\text{heterociclilo})_2$.

Según se usa aquí, "alquilo", solo o como sufijo o prefijo, tiene la intención de incluir
5 grupos hidrocarburos alifáticos saturados tanto de cadena lineal como ramificada con 1 a
12 átomos de carbono o si se estipula un número de átomos de carbono específico,
entonces ese número específico estará incluido. Por ejemplo, "C₀₋₆ alquilo" se refiere a un
alquilo que tiene 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen,
pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, t-
10 butilo, pentilo y hexilo. En el caso de que un subíndice sea el número entero 0 (cero) indica
que el grupo al que hace referencia el subíndice puede estar ausente, es decir, hay un
enlace directo entre los grupos.

15 Según se usa aquí, "alquenilo", solo o como sufijo o prefijo, tiene la intención de incluir
alquenos u olefinas tanto de cadena lineal como ramificada que contienen grupos
hidrocarburo alifáticos con 2 a 12 átomos de carbono o si se estipula un número de átomos
de carbono específico, entonces ese número específico estará incluido. Por ejemplo,
"C₂₋₆alquenilo" se refiere a un alquenilo que tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Los
20 ejemplos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, vinilo, alilo, 1-propenilo, 1-butenilo,
2-butenilo, 3-butenilo, 2-metilbut-2-enilo, 3-metilbut-1-enilo, 1-pentenilo, 3-pentenilo y 4-
hexenilo.

Según se usa aquí, "alquinilo", solo o como sufijo o prefijo, tiene la intención de incluir
25 alquinos tanto de cadena lineal como ramificada que contengan grupos hidrocarburo
alifáticos con 2 a 12 átomos de carbono o si se estipula un número de átomos de carbono
específico entonces, ese número específico está incluido. Por ejemplo, "C₂₋₆alquinilo" se
refiere a un alquinilo que tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquinilo
incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, -pentinilo,
30 hexinilo y 1-metilpent-2-inilo.

Según se usa aquí, “aromático” se refiere a grupos hidrocarbonilo que tienen uno o más anillos carbonados insaturados con caracteres aromáticos (p. ej., $4n + 2$ electrones deslocalizados) y que comprenden hasta aproximadamente 14 átomos de carbono. Además, “heteroaromático” se refiere a grupos que tienen uno o más anillos insaturados que
5 contienen carbono y uno o más heteroátomos como nitrógeno, oxígeno o azufre que tienen carácter aromático (p. ej., $4n + 2$ electrones deslocalizados).

Según se usa aquí, el término “arilo” se refiere a una estructura de anillo aromático constituida por 5 a 14 átomos de carbono. Las estructuras de anillo que contienen 5, 6, 7 y
10 8 átomos de carbono serán grupos aromáticos de un solo anillo, por ejemplo, fenilo. Las estructuras de anillo que contienen 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 átomos de carbono podrían ser policíclicas, por ejemplo, naftilo. El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con sustituyentes como los descritos antes. El término “arilo” también incluye anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los cuales dos o más
15 carbonos son comunes a dos anillos contiguos (los anillos son “anillos fusionados”) donde al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos y/o heterociclicos. Los términos orto, meta y para se aplican a bencenos disustituidos 1,2-, 1,3- y 1,4-, respectivamente. Por ejemplo, los nombres 1,2-dimetilbenceno y orto-dimetilbenceno son sinónimos.

20

Según se usa aquí, el término “cicloalquilo” tiene la intención de incluir anillos saturados, que tienen el número especificado de átomos de carbono. Éstos pueden incluir sistemas policíclicos fusionados o unidos por puente. Los cicloalquilos preferidos tienen de 3 a 10 átomos de carbono en sus estructuras de anillo, y más preferentemente tienen 3, 4, 5 y 6
25 carbonos en la estructura de anillo. Por ejemplo, “C₃₋₆ cicloalquilo” se refiere a grupos como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Según se usa aquí, “cicloalquenilo” se refiere a anillos que contienen grupos hidrocarbilo que tienen al menos un enlace doble carbono-carbono en el anillo y que tienen de 4 a 12
30 átomos de carbono.

Según se usa aquí, "cicloalquinilo" se refiere a anillos que contienen grupos hidrocarbilo que tienen al menos un enlace triple carbono-carbono en el anillo y que tienen de 7 a 12 átomos de carbono.

- 5 Según se usa aquí, "halo" o "halógeno" se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo.
"Contraión" se usa para representar una especie pequeña, cargada negativamente como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato, sulfato, tosilato, bencenosulfonato y similares.

- Según se usa aquí, el término "heterociclilo" o "heterocíclico" o "heterociclo" se refiere a
10 un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, insaturado o parcialmente saturado (a menos que se indique lo contrario) que contiene 3 a 20 átomos de los cuales 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos del anillo se eligen entre nitrógeno, azufre u oxígeno, que pueden, a menos que se especifique lo contrario, estar unidos a carbono o nitrógeno, donde un grupo -CH₂- puede ser opcionalmente reemplazado por un -C(O)-; y donde, a menos que se indique lo
15 contrario, un átomo de nitrógeno o azufre del anillo se oxida opcionalmente para formar el o los N-óxido(s) o S-óxido(s), o un nitrógeno del anillo está opcionalmente cuaternizado; donde un -NH del anillo está opcionalmente sustituido con acetilo, formilo, metilo o mesilo; y un anillo está opcionalmente sustituido con uno o más halo. Se sobreentiende que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclilo excede de 1, entonces
20 esos heteroátomos no son adyacentes. Si dicho grupo heterociclilo es bi o tricíclico entonces al menos uno de los anillos puede ser opcionalmente un anillo heteroaromático o aromático, siempre que al menos uno de los anillos no sea heteroaromático. Si dicho grupo heterociclilo es monocíclico entonces no debe ser aromático. Los ejemplos de heterociclilos incluyen, pero no se limitan a, piperidinilo, *N*-acetilpiperidinilo, *N*-metilpiperidinilo, *N*-formilpiperazinilo, *N*-mesilpiperazinilo, homopiperazinilo,
25 piperazinilo, azetidinilo, oxetanilo, morfolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, indolinilo, tetrahidropiranilo, dihidro-2*H*-piranilo, tetrahidrofuranilo y 2,5-dioxoimidazolidinilo.

- 30 Según se usa aquí, "heteroarilo" o "heteroaromático" se refiere a un heterociclo aromático que tiene al menos un heteroátomo en anillo, como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (p. ej., que tienen 2, 3 ó 4

anillos fusionados). Los ejemplos de grupos "heteroarilo" incluyen, pero no se limitan a, piridilo (es decir, piridinilo) pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo (es decir furanilo), quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, fluorenonilo, benzimidazolilo, indolinilo y similares. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene entre 1 y aproximadamente 20 átomos de carbono, y en otras realizaciones entre 3 y aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo contiene de 3 a aproximadamente 14, de 4 a aproximadamente 14, de 3 a aproximadamente 7, o de 5 a 6 átomos que forman el anillo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo o heteroaromático tiene de 1 a aproximadamente 4, de 1 a aproximadamente 3 o de 1 a 2 heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo o heteroaromático tiene 1 heteroátomo.

Según se usa aquí, la frase "grupo protector" significa sustituyentes temporales que protegen un grupo funcional potencialmente reactivo de transformaciones químicas indeseables. Los ejemplos de dichos grupos protectores incluyen ésteres de ácidos carboxílicos, éteres de sililo de alcoholes, y acetales y cetales de aldehídos y cetonas, respectivamente. El campo de la química de los grupos protectores se trata en (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a ed.; Wiley: Nueva York, 1999).

Según se usa aquí, "farmacéuticamente aceptable" se emplea para referirse a esos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, según juicio médico razonable, adecuados para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales y no presentan una toxicidad, irritación, respuesta alérgica, ni otros problemas o complicaciones excesivos y tienen una relación riesgo/beneficio razonable.

Según se usa aquí, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados donde el compuesto original se modifica preparando sus sales ácidas o básicas. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, las sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos como las aminas,

las sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos como los ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales atóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original preparadas, por ejemplo, a partir de ácidos atóxicos orgánicos o inorgánicos. Por ejemplo, dichas sales atóxicas convencionales
5 incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se pueden preparar haciendo
10 reaccionar el ácido o la base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiados en agua, en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se usan medios no acuosos como éter dietílico, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

15 Según se usa aquí, “tautómero” significa otros isómeros estructurales que existen en equilibrio y resultan de la migración de un átomo de hidrógeno. Por ejemplo, el tautomerismo ceto-enol en que el compuesto resultante tiene las propiedades tanto de una cetona como de un alcohol insaturado.

20 Según se usa aquí “compuesto estable” y “estructura estable” tienen la intención de indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento, a partir de una mezcla reactiva hasta un grado de pureza útil, y a su formulación como un agente terapéutico eficaz.

25 Los compuestos de la invención incluyen además hidratos y solvatos.

La presente invención engloba además los compuestos de la invención marcados isotópicamente. Un compuesto marcado “isotópicamente” o “radiomarcado” es un compuesto de la invención en el que uno o más átomos son reemplazados o sustituidos con
30 un átomo con una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o el número de masa que se encuentra habitualmente en la naturaleza (es decir, de origen natural). Los radionúclidos adecuados que se pueden incorporar en los compuestos de la

presente invención incluyen, pero no se limitan a, ^2H (que también se escribe con D por deuterio), ^3H (que también se escribe con T por tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I and ^{131}I . El radionúclido que se incorpora en los compuestos radiomarcados de la presente dependerá de la aplicación específica de dichos compuestos radiomarcados. Por ejemplo, para los ensayos de competencia y marcado *in vitro* de un receptor, los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I o ^{35}S serán en general los más útiles. Para las aplicaciones de radioimagenología ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br serán en general los más útiles.

Se entiende que un "compuesto radiomarcado" es un compuesto que incorporó al menos un radionúclido. En algunas realizaciones el radionúclido se selecciona del grupo que consiste en ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br .

El tratamiento antidependencia definido aquí se puede aplicar como una terapia única o puede incluir, además del compuesto de la invención, la quimioterapia convencional. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes: inhibidores de la acetilcolinesterasa, antiinflamatorios, potenciadores cognitivos y/o de la memoria o agentes antipsicóticos atípicos.

Dicho tratamiento conjunto se puede lograr mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Dicha combinación de productos emplea los compuestos de esta invención.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral bucal, vaginal, rectal, por inhalación, por insuflación, sublingual, intramuscular, subcutánea, tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, intracerebroventricular y por inyección en las articulaciones.

La dosis dependerá de la vía de administración, la gravedad de la enfermedad, la edad y el peso del paciente, y de otros factores normalmente considerados por el médico a cargo, al

determinar el régimen individual y el nivel de dosificación más apropiados para un paciente en particular.

Una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención para usar en el tratamiento de la demencia es una cantidad suficiente para aliviar de manera sintomática en un animal de sangre caliente, en particular un ser humano, los síntomas de la demencia, para retardar el avance de la demencia, o para disminuir, en los pacientes con síntomas de demencia, el riesgo de empeoramiento.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de los compuestos de esta invención, los portadores inertes, farmacéuticamente aceptables pueden ser o sólidos o líquidos. Las preparaciones sólidas incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios.

Un portador sólido puede ser una o más sustancias, que también pueden actuar como diluyentes, aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, desintegrantes de comprimidos; y también puede ser un material encapsulante.

En los polvos, el portador es un sólido finamente dividido, que está en una mezcla con el principio activo finamente dividido. En los comprimidos, el principio activo se mezcla con el portador que tiene las propiedades aglutinantes necesarias en las proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados.

Para preparar composiciones en supositorio, primero se funde una cera de bajo punto de fusión como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao y el principio activo se dispersa en la misma, por ejemplo, agitando. La mezcla homogénea fundida se vierte luego en moldes de tamaños convenientes y se deja enfriar y solidificar.

Los portadores adecuados incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares.

En algunas realizaciones, la presente invención estipula un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento terapéutico (incluido el tratamiento profiláctico) de los mamíferos, incluidos los seres humanos, que habitualmente se formula de conformidad con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.

Además de los compuestos de la presente invención, la composición farmacéutica de esta invención también puede contener o ser administrada junto con (simultánea o secuencialmente), uno o más agentes farmacológicos valiosos para el tratamiento de una o más de las enfermedades mencionadas aquí.

El término composición tiene la intención de incluir la formulación del principio activo o de una sal farmacéuticamente aceptable con un portador farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, esta invención se puede formular por medios conocidos en el área en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, emulsiones, cremas, ungüentos, geles, aerosoles nasales, supositorios, polvos finamente divididos o aerosoles o nebulizadores para inhalación, y para uso parenteral (incluidas la vía intravenosa, intramuscular o la infusión) soluciones o suspensiones acuosas u oleosas estériles o emulsiones estériles.

Las composiciones líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Las soluciones estériles acuosas o de agua-propilenglicol de los principios activos se pueden mencionar como ejemplo de preparaciones líquidas adecuadas para la administración parenteral. Las composiciones líquidas también se pueden formular en solución acuosa de polietilenglicol. Las soluciones acuosas para administración oral se pueden preparar disolviendo el principio activo en agua y agregando colorantes, saborizantes, estabilizantes y espesantes adecuados según se desee. Las suspensiones acuosas para uso oral se pueden preparar dispersando el principio activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso como gomas sintéticas naturales, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión conocidos en el área de la formulación farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de dosificación unitaria. De ese modo, la composición se divide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del principio activo. La forma de dosificación unitaria puede ser un preparado envasado, donde el envase contiene cantidades discretas de los preparados, por ejemplo, comprimidos y cápsulas acondicionados en envases y polvos en viales o ampollas. La forma de dosificación unitaria también puede ser una cápsula, sello o comprimido en sí mismos, o puede ser una cantidad apropiada de cualquiera de estas formas en un envase.

Las composiciones se pueden formular para administrar por cualquier vía y medios de administración adecuados. Los portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen los utilizados en formulaciones adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluidas bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluidas subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural). Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en el área farmacéutica.

Para las composiciones sólidas, los portadores sólidos convencionales atóxicos incluyen, por ejemplo, manitol, lactosa, celulosa, derivados de celulosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, glucosa, sacarosa y carbonato de magnesio de calidad farmacéutica, y similares. Las composiciones líquidas farmacéuticamente administrables se pueden preparar, por ejemplo, por disolución, dispersión, etc., de un principio activo según se definió precedentemente y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un portador, como por ejemplo, agua, solución salina, solución acuosa de dextrosa, glicerol, etanol y similares, para formar de ese modo una solución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica que se va a administrar también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares atóxicas como humectantes, emulsionantes, agentes reguladores del pH y similares, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, acetato de sodio trietanolamina, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, etc. Los métodos reales de preparación de dichas formas de dosificación unitaria son conocidos, o serán evidentes para los técnicos con experiencia en el tema; por ejemplo, ver Remington Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, 15a Edición, 1975.

- Los compuestos de la invención pueden ser derivatizados de diversas maneras. Según se usa aquí los "derivados" de los compuestos incluyen sales (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables), cualquier complejo (por ejemplo, complejos de inclusión o clatratos con compuestos como ciclodextrinas, o complejos de coordinación con iones metálicos como Mn^{2+} y Zn^{2+}), ácidos o bases libres, formas polimorfas de los compuestos, solvatos (por ejemplo, hidratos), profármacos o lípidos, compañeros de acoplamiento y grupos protectores. Por "profármacos" se entiende por ejemplo cualquier compuesto que se convierta *in vivo* en un compuesto biológicamente activo.
- 10 Las sales de los compuestos de la invención son preferentemente bien toleradas fisiológicamente y atóxicas. Los técnicos del área conocen muchos ejemplos de sales. Todas estas sales están dentro del alcance de esta invención y las referencias a los compuestos incluyen las sales de los compuestos.
- 15 Cuando los compuestos contienen una función amina, pueden formar sales de amonio cuaternario, por ejemplo, mediante reacción con un agente alquilante, según los métodos bien conocidos por los técnicos con experiencia. Dichos compuestos de amonio cuaternario están dentro del alcance de la invención.
- 20 Los compuestos que contienen una función amina también pueden formar *N*-óxidos. Cualquier referencia que se haga aquí a un compuesto que contiene una función amina también incluye el *N*-óxido.
- Cuando un compuesto contiene varias funciones amina, uno o más de un átomo de nitrógeno se puede oxidar para formar un *N*-óxido. Ejemplos particulares de *N*-óxidos son los *N*-óxidos de una amina terciaria o de un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno.
- 25 Los *N*-óxidos se pueden formar por tratamiento de la amina correspondiente con un oxidante como peróxido de hidrógeno o un perácido (por ejemplo, un ácido peroxicarboxílico), consulte, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4^a edición, Wiley Interscience, páginas. Más particularmente, los *N*-óxidos se pueden
- 30

preparar mediante el procedimiento de L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514) en el cual el amino compuesto se hace reaccionar con ácido *m*-cloroperoxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un solvente inerte como diclorometano.

- 5 Cuando los compuestos contienen centros quirales, todas las formas ópticas individuales como los enantiómeros, epímeros y diastereoisómeros, así como las mezclas racémicas de los compuestos, están dentro del alcance de la invención.

Los compuestos pueden existir en una serie de formas geométricas isoméricas y
10 tautoméricas diferentes, y las referencias a los compuestos incluyen todas estas formas. Para evitar dudas, cuando un compuesto puede existir en una de varias formas geométricas isoméricas o tautoméricas y sólo se describe o se muestra específicamente una, todas las otras están, no obstante, comprendidas por el alcance de esta invención.

- 15 La cantidad del compuesto que se va a administrar, variará según el paciente que se va a tratar y variará entre aproximadamente 100 ng/kg de peso corporal y 100 mg/kg de peso corporal por día y preferentemente será de 10 pg/kg a 10 mg/kg por día. Por ejemplo, las dosis pueden ser fácilmente determinadas por los técnicos con experiencia en el tema a partir de esta divulgación y de sus conocimientos. Por lo tanto, el técnico con experiencia
20 en el tema podrá determinar fácilmente la cantidad de compuesto y aditivos, vehículos, y/o portador opcionales en las composiciones, que se va a administrar en los métodos de la invención.

Se ha demostrado que los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de la
25 beta secretasa (incluida BACE) in vitro. Se ha demostrado que los inhibidores de la beta secretasa son útiles para bloquear la formación o agregación del péptido A β y por consiguiente tienen efectos beneficiosos en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas asociadas con niveles elevados y/o depósito del péptido A β . Por consiguiente, se cree que los compuestos de la presente invención se
30 pueden usar para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y las enfermedades asociadas con demencia. En consecuencia, se espera que los compuestos de la presente invención y sus sales sean activos contra las enfermedades relacionadas con la edad como

la enfermedad de Alzheimer, así como otras patologías relacionadas con $A\beta$ como el síndrome de Down y la angiopatía β -amiloide. Se espera que los compuestos de la presente invención tengan más probabilidades de usarse como agentes únicos pero también se podrían usar en combinación con una amplia gama de potenciadores cognitivos.

5

Métodos de preparación

La presente invención también se relaciona con procesos para preparar el compuesto de fórmula (I) como una base libre o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En toda la descripción siguiente de tales procesos se entiende que, llegado el caso, se agregarán grupos protectores adecuados y posteriormente se separarán de los diversos reactivos y productos intermedios de una manera que será fácilmente comprensible para un técnico con experiencia en la síntesis orgánica. Los procedimientos convencionales para usar dichos grupos protectores así como ejemplos de grupos protectores adecuados se describen, por ejemplo, en *Protective Groups in Organic Synthesis* de T.W. Greene, P.G.M Wutz, 33^a edición, Wiley-Interscience, Nueva York, 1999. Se sobreentiende que se pueden utilizar microondas para el calentamiento de las mezclas de reacción.

10

15

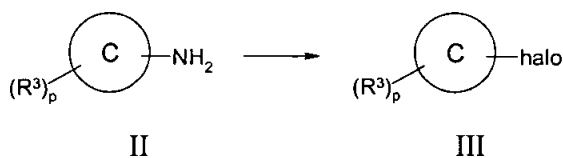
Preparación de productos intermedios

El proceso, en el que A, B, C, D, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 , a menos que se especifique lo contrario, son los definidos anterioremente, comprende,

20

(i) la diazotación de un compuesto de fórmula II para obtener un compuesto de fórmula III, donde halo representa bromo o cloro.

25

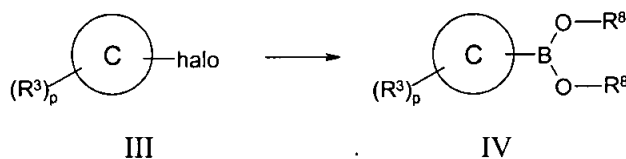


30

La mezcla de reacción se puede llevar a cabo tratando una amina apropiada con ácido nitroso seguido del tratamiento de la sal de diazonio formada con un haluro cuproso apropiado como bromuro de cobre(I) o cloruro de cobre(I), o con cobre y ácido

bromhídrico o ácido clorhídrico. Las reacciones se pueden realizar en un solvente adecuado como agua a una temperatura entre $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la temperatura de reflujo.

- (ii) la borilación de un compuesto de fórmula III, donde halo representa halógeno como bromo o cloro, para obtener un compuesto de fórmula IV, donde R^8 representa hidrógeno, alquilo, arilo o dos R^8 pueden formar un éster borónico cíclico.



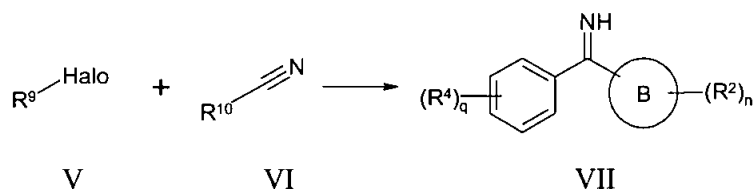
10

La reacción se puede llevar a cabo mediante:

- a) un alquillitio como butillitio, o magnesio, y un compuesto de boro adecuado como borato de trimetilo o borato de triisopropilo. La reacción se puede realizar en un solvente adecuado como tetrahidrofurano, hexano o diclorometano en un rango de temperatura entre $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$;
- o,
- b) una especie de boro adecuada como 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano, biscatecolatodiboro o pinacolborano en presencia de un catalizador de paladio adecuado como tris(dibencilideneacetone)dipaladio(0), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II), tetraquistrifenilfosfina de paladio(0), dicloruro de difenilfosfinoferroceno paladio o acetato de paladio, con o sin un ligando adecuado como triciclohexilfosfina o 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, y se puede usar una base adecuada, como una amina terciaria, por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina, o acetato de potasio. La reacción se puede realizar en un solvente como dioxano, tolueno, acetonitrilo, agua, etanol o 1,2-dimetoxietano, o sus mezclas, a temperaturas entre $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $+160\text{ }^{\circ}\text{C}$.

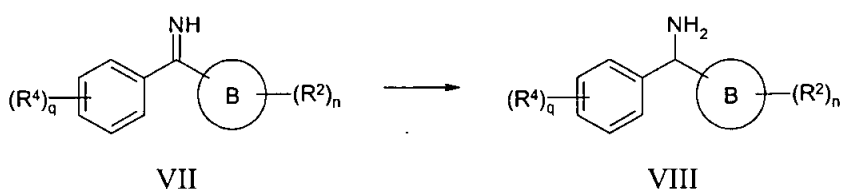
- (iii) la reacción de un compuesto de fórmula V donde halo representa halógeno, por ejemplo, bromuro, R^9 es arilo o heteroarilo, y un compuesto de fórmula VI, donde R^{10} es arilo o heteroarilo, para obtener un compuesto de fórmula VII.

30



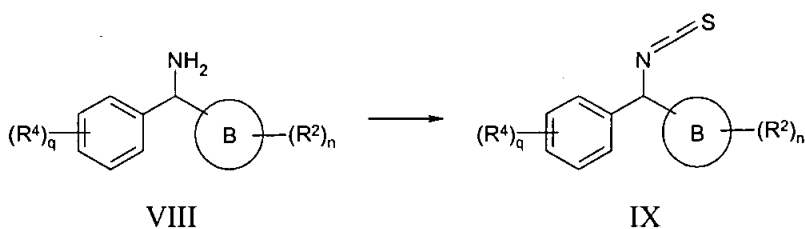
La reacción se puede llevar a cabo tratando un compuesto de fórmula V como un
 5 alquillitio, como butillitio o magnesio seguido de la adición de un compuesto de fórmula
 VI. La reacción se puede llevar a cabo en un solvente adecuado como éter dietílico o
 tetrahydrofurano a una temperatura entre -78 °C y la temperatura de reflujo.

(iv) la reacción de un compuesto de fórmula VII para obtener un compuesto de fórmula
 10 VIII



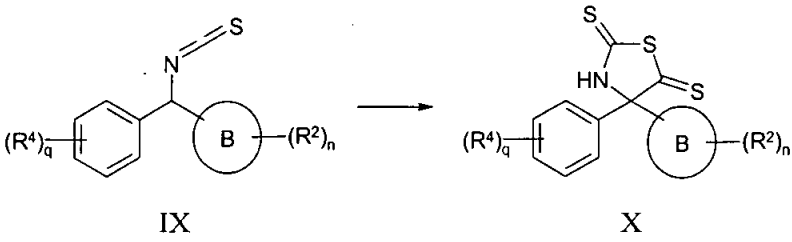
15 La reacción se puede llevar a cabo por reducción usando un reductor apropiado como
 borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico o hidruro de litio y aluminio. La reacción se
 puede llevar a cabo en un solvente adecuado como metanol, etanol, éter dietílico o
 tetrahydrofurano a una temperatura entre -78 °C y la temperatura de reflujo.

20 (v) la reacción de un compuesto de fórmula VIII para obtener un compuesto de fórmula
 IX.



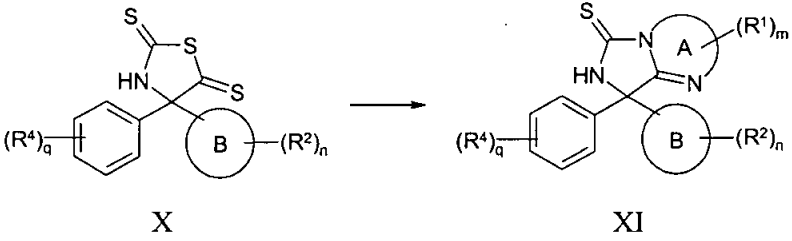
La reacción se puede llevar a cabo tratando un compuesto de fórmula VIII con un reactivo de transferencia de tiocarbonilo adecuado como tiocarbonato *O,O*-dipiridina-2-ilo o tiofosgeno, y sin o con una base adecuada como bicarbonato sódico . La reacción se puede realizar en un solvente adecuado como diclorometano o cloroformo a una temperatura entre -78 °C y la temperatura de reflujo.

(vi) la reacción de un compuesto de fórmula IX para obtener un compuesto de fórmula X.



La reacción se puede llevar a cabo tratando el isocianato apropiado y disulfuro de carbono con una base adecuada como *tert*-butóxido de potasio en un solvente adecuado como tetrahidrofurano o éter dietílico a una temperatura entre - 78 °C y la temperatura de reflujo.

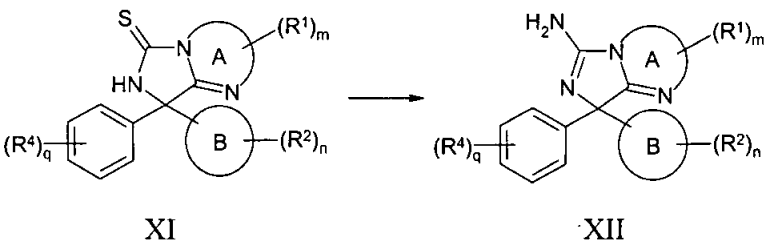
(vii) la reacción de un compuesto de fórmula X para obtener un compuesto de fórmula XI.



La reacción se puede llevar a cabo tratando un compuesto de fórmula X con una diamina apropiada como 1,3-diaminopropano, etilenediamina o una diamina como las descritas en *Tetrahedron* **1994**, 50(29), 8617 y **1995**, 51(10), 2875. La reacción se puede realizar en un solvente adecuado como etanol o etanol a una temperatura entre 0 °C y la temperatura de reflujo.

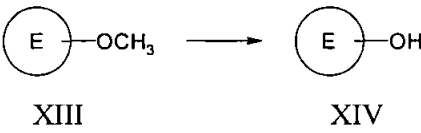
63

(viii) la reacción de un compuesto de fórmula XI para obtener un compuesto de fórmula XII.



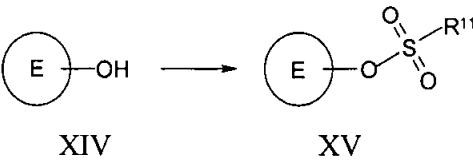
La reacción se puede llevar a cabo tratando la tiona apropiada como un compuesto de fórmula XI con un oxidante apropiado como hidroperóxido de *tert*-butilo y amoníaco acuoso. La reacción se puede realizar en un solvente adecuado como metanol a una temperatura entre 0 °C y la temperatura de reflujo.

(ix) la reacción de un compuesto de fórmula XIII, donde E es el anillo B, C o fenilo de la fórmula I, para obtener un compuesto de fórmula XIV.



La reacción se puede llevar a cabo tratando el éter metílico con un ácido de Lewis adecuado como tribromuro de boro en un disolvente adecuado como diclorometano a una temperatura entre -78 °C y la temperatura de reflujo.

(x) la reacción de un compuesto de fórmula XIV, donde E es el anillo B, C o fenilo de la fórmula I, para obtener un compuesto de fórmula XV, donde R¹¹ es alquilo.



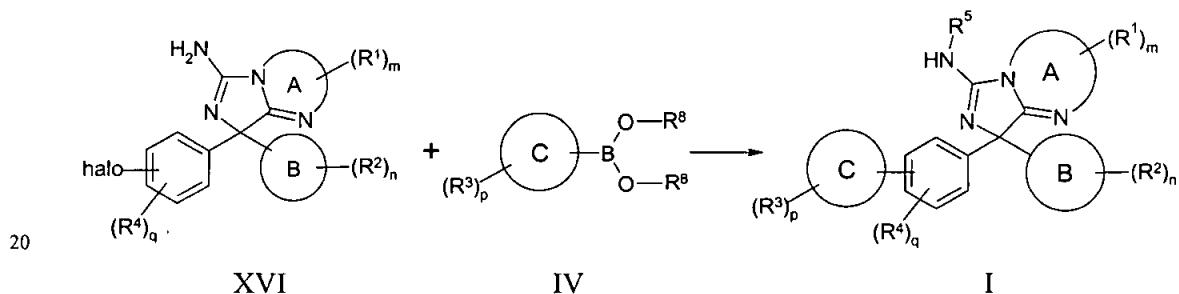
6A

La reacción se puede llevar a cabo tratando el alcohol apropiado con un cloruro de sulfonilo o un anhídrido sulfónico adecuado como cloruro de metanosulfonilo, cloruro de 1-propanosulfonilo, cloruro de ciclopropanosulfonilo o anhídrido metanosulfónico. La reacción se puede realizar en un solvente adecuado como metanol a una temperatura entre 0 °C y la temperatura de reflujo.

Métodos de preparación de los productos finales

Otro objeto de la invención es el proceso para la preparación de los compuestos de fórmula general (I), donde A, B, C, D, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ a menos que se especifique lo contrario, son los definidos precedentemente, y sus sales. Cuando se desea obtener la sal de ácido, se puede tratar la base libre con un ácido como un hidrácido, por ejemplo ácido clorhídrico, en un solvente adecuado como tetrahydrofurano, éter dietílico, metanol, etanol, cloroformo o diclorometano o sus mezclas y la reacción puede producirse entre -30 °C y +50 °C.

(a) la reacción de un compuesto de fórmula XIV, donde halo representa un halógeno como bromo, para obtener un compuesto de fórmula I.



La reacción del proceso (a) se puede llevar a cabo mediante el acoplamiento de un compuesto adecuado como un compuesto de fórmula XVI con un ácido o éster arilborónico apropiado de fórmula IV, donde R⁸ representa hidrógeno, alquilo, arilo o dos R⁸ pueden formar un éster borónico cíclico. La reacción se puede llevar a cabo usando un catalizador de paladio adecuado como, cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), dicloruro de

difenilfosfinoferrocenopaladio, acetato de paladio(II) o bis(dibencilidenacetona)paladio (0), junto con o sin un ligando adecuado como trifenilfosfina, tri-*tert*-butilfosfina o 2-(díciclohexilfosfino)bifenilo, o usando un catalizador de níquel sobre carbón activado o dicloruro de 1,2-bis(difenilfosfino)etanoníquel junto con cinc y

5 trifenilfosfinotrimetasulfonato de sodio. Se pueden usar en la reacción una base adecuada como fluoruro de cesio, una alquilamina como trietilamina, o un carbonato o hidróxido de un metal alcalino o alcalinotérreo como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio o hidróxido de sodio, la cual se puede realizar en un rango de temperatura entre +20 °C y +160 °C, en un solvente adecuado como tolueno,

10 tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, agua, etanol o *N,N*-dimetilformamida, o mezclas de los mismos.

Métodos generales

Los materiales de partida utilizados se obtuvieron de fuentes comerciales o se prepararon

15 según procedimientos bibliográficos.

Los espectros ¹H RMN se registraron en el solvente deuterado indicado, usando un espectrómetro de RMN Bruker DPX400 operando a 400 MHz para ¹H equipado con una sonda de 4 núcleos con gradientes Z o un espectrómetro de RMN Bruker av400 operando a

20 400 MHz para ¹H equipado con un flujo de 3 mm de inyección, sonda SEI ¹H/D-¹³C con gradientes Z, usando un dispositivo de manejo de líquidos BEST 215 para la inyección de la muestra. Los desplazamientos químicos se dan en ppm. Las multiplicidades de resonancia se indican s, d, t, q, m y br para singulete, doblete, triplete, cuartete, multiplete y ancho respectivamente.

25 Los análisis de LC-MS se realizaron en un sistema LC-MS que consiste en un HPLC Waters Alliance 2795, un detector de fotodiodos Waters PDA 2996, un detector ELS (evaporativo de dispersión de la luz) Sedex 75 y un espectrómetro de masas cuadrupolar único ZMD. El espectrómetro de masas se equipó con una fuente de electronebulización de

30 iones (ES) operada en modo de ión positivo o negativo. El voltaje capilar se fijó a 3,2 kV y el voltaje del cono a 30 V, respectivamente. El espectrómetro de masas realizó un barrido entre *m/z* 100-600 con un tiempo de barrido de 0,7 s. El detector de fotodiodos realizó un

barrido de 200-400 nm. La temperatura del detector ELS se ajustó a 40°C y la presión se fijó a 1,9 bar. Para la separación se aplicó un gradiente lineal comenzando con 100 % de A (A: acetato de amonio 10 mM en 5% de acetonitrilo) y terminando con 100% de B (B: acetonitrilo). La columna que se usó fue una X-Terra MS C8, 3,0 mm x 50 mm, 3,5 µm (Waters) trabajando a una velocidad de flujo de 1,0 mL/min. La temperatura del horno de columna se fijó a 40°C o

los análisis de LC-MS se realizaron en un sistema LC-MS que consiste en un HPLC Waters Alliance 2795, un detector de fotodiodos Waters PDA 2996, un detector ELS Sedex 75 y un espectrómetro de masas cuadrupolar único ZQ. El espectrómetro de masas se equipó con una fuente de electronebulización de iones (ES) operada en modo de ión positivo o negativo. El voltaje capilar se fijó a 3,2 kV y el voltaje del cono a 30 V, respectivamente. El espectrómetro de masas realizó un barrido entre m/z 100-700 con un tiempo de barrido de 0,3 s. El detector de fotodiodos realizó un barrido de 200-400 nm. La temperatura del detector ELS se ajustó a 40°C y la presión se fijó a 1,9 bar. La separación se realizó en una X-Terra MS C8, 3,0 mm x 50 mm, 3,5 µm (Waters) funcionando a una velocidad de flujo de 1 mL/min. Se aplicó un gradiente lineal comenzando en un 100 % de A (A: acetato de amonio 10 mM en acetonitrilo al 5 % o ácido fórmico 8 mM en acetonitrilo al 5 %) y terminando en 100 % de B (B: acetonitrilo). La temperatura del horno de columna se fijó a 40 °C o

los análisis de LC-MS se realizaron en un sistema LC-MS que consiste en un HPLC Waters Alliance 2795, un detector de fotodiodos Waters PDA 2996, un detector ELS Sedex 85 y un espectrómetro de masas cuadrupolar único ZQ. El espectrómetro de masas se equipó con una fuente de electronebulización de iones (ES) operada en modo de ión positivo o negativo. El voltaje capilar se fijó a 3,2 kV y el voltaje del cono a 30 V, respectivamente. El espectrómetro de masas realizó un barrido entre m/z 100-700 con un tiempo de barrido de 0,3 s. El detector de fotodiodos realizó un barrido de 200-400 nm. La temperatura del detector ELS se ajustó a 40°C y la presión se fijó a 1,9 bar. La separación se realizó en una X-Terra MS C8, 3,0 mm x 50 mm, 3,5 µm (Waters) funcionando a una velocidad de flujo de 1 mL/min. Se aplicó un gradiente lineal comenzando en un 100 % de A (A: acetato de amonio 10 mM en acetonitrilo al 5 % o ácido fórmico 8 mM en

A

acetonitrilo al 5 %) y terminando en 100 % de B (B: acetonitrilo). La temperatura del horno de columna se fijó a 40 °C o

los análisis LC-MS fueron realizados en un sistema Water Acquity con PDA (Waters 2996) y espectrómetro de masa Waters ZQ. Columna: Acquity UPLC™ BEH C₈ 1.7µm 2.1 x 50mm. La temperatura de la columna se fijó a 65 °C. Se aplicó un gradiente lineal de 2 min de 100% A (A: acetato de amonio 95% 0.01M en MilliQ water y 5% catonitrilo) a 100% B (acetato de amonio 5% 0.01 M en MilliQ water y 95% acetonitrilo) para separación de cromatografía de líquidos, LC, con una velocidad de flujo de 1.2 mL/min. El PDA realizó un barrido de 210 a 350nm y se extrajo 254nm para determinar la pureza. El

espectrómetro de masas ZQ realizó un barrido con ESI en modo de conmutación pos/neg. El voltaje capilar fue de 3kV y el voltaje del cono fue 30V o

los análisis de LC-MS se se realizaron en un LC-MS que consiste en un dispositivo de manejo de muestra Waters 2777C, una bomba binaria de 1.525 µ Waters, un horno de columna Waters 1500, un espectrómetro de masas cuadrupolar único ZQ Waters, un

detector de fotodiodos Waters PDA 2996 y un detector ELS Sedex 85. El espectrómetro de masas se equipó con una fuente de electronebulización de iones (ES) operada en modo de ión positivo o negativo. El espectrómetro de masas realizó un barrido entre m/z 100-700 con un tiempo de barrido de 0,3 s. El voltaje capilar se fijó a 3,4 kV y el voltaje del cono se fijó a 30 V, respectivamente. El detector de fotodiodos realizó un barrido de 200-400 nm.

La temperatura del detector ELS se ajustó a 40°C y la presión se fijó a 1,9 bar. Para la separación se aplicó un gradiente lineal comenzando con 100 % de A (A: acetato de amonio 10 mM en acetonitrilo al 5 % o ácido acético 8 mM en acetonitrilo al 5 %) y terminando en 100 % de B (B: acetonitrilo). La columna que se utilizó fue una Gemini C18, 3,0 mm x 50 mm, 3 µm, (Phenomenex) con una velocidad de flujo de 1 ml/min. La

temperatura de la columna se fijó a 40 °C o

los análisis de LC-MS se se realizaron en un LC-MS que consiste en un dispositivo de manejo de muestra Waters 2777C, una bomba binaria de 1.525 µ Waters, un horno de columna Waters 1500, un espectrómetro de masas cuadrupolar único ZQ Waters, un

detector de fotodiodos Waters PDA 2996 y un detector ELS Sedex 85. El espectrómetro de masa fue configurado con una fuente de iones de ionización química a presión atmosférica (APCI) la cual fue equipada además con un dispositivo de fotoionización a presión atmosférica (APPI). El espectrómetro de masas realizó un barrido en el modo positivo,

- cambiando entre APCI y APPI. El rango de masas se fijó a m/z 120-800 usando un tiempo de barrido de 0,3 s. El reflector de APPI y la corona de APCI se fijaron a 0,86 kV y 0,80 μ A, respectivamente. Además, la temperatura de desolvatación (300°C), el gas de desolvatación (400 L/Hr) y el gas de cono (5 L/Hr) fueron constantes en ambos modos
- 5 APCI y APPI. La separación se realizó usando una columna Gemini C18, 3,0 mm x 50 mm, 3 μ m (Phenomenex) y trabajando a una velocidad de flujo de 1 ml/min. Se utilizó un gradiente lineal comenzando a 100% A (A: acetato de amonio 10 mM en 5% de acetonitrilo) y terminando con 100% de B (metanol). La temperatura del horno de columna se fijó a 40 °C o
- 10 los análisis de LC-MS se realizaron en un Waters LC-MS que consta de un módulo para separaciones Alliance 2690, un detector de absorbancia dual 1 Waters 2487 (220 y 254 nm) y un espectrómetro de masas cuadrupolar único Waters ZQ. El espectrómetro de masas se equipó con una fuente de electronebulización de iones (ESI) operada en modo de ión positivo o negativo. El voltaje capilar fue de 3 kV y el voltaje del cono fue de 30 V. El
- 15 espectrómetro de masas realizó un barrido entre m/z 97-800 con un tiempo de barrido de 0,3 ó 0,8 s. Las separaciones se realizaron en un Chromolith Performance RP-18e (100 x 4,6 mm). Se aplicó un gradiente lineal comenzando con 95% de A (A: 0,1% ácido fórmico (acuoso)) terminando con 100% B (acetonitrilo) en 5 minutos. Velocidad de flujo: 2,0 mL/min.
- 20 GC-MS: La identificación del compuesto se realizó en un sistema de GC-MS (GC 6890, 5973N MSD) provisto por Agilent Technologies. La columna que se usó fue una VF-5 MS, DI 0,25 mm x 15 m, 0,25 μ m (Varian Inc.). Se aplicó un gradiente lineal de temperatura comenzando a 40 °C (espera de 1 min) y terminando a 300 °C (espera de 1
- 25 min), 25 °C/minuto. El espectrómetro de masas se equipó con una fuente de iones (CI) de ionización química y el gas reactivo fue metano. El espectrómetro de masas se equipó con una fuente de iones (EI) de impacto de electrones y el voltaje para los electrones se fijó a 70 eV. El espectrómetro de masas realizó un barrido entre m/z 50-500 y la velocidad de barrido se fijó a 3,25 barrido/s, o
- 30 La identificación del compuesto se realizó en un sistema de GC-MS (GC 6890, 5973N MSD) provisto por Agilent Technologies. El espectrómetro de masas se equipó con una sonda de inserción directa (DIP) con interfase fabricada por SIM GmbH. El espectrómetro

de masas se configuró con una fuente de iones (CI) de ionización química y el gas reactivo fue metano. El espectrómetro de masas se equipó con una fuente de iones (EI) de impacto de electrones y el voltaje para los electrones se fijó a 70 eV. El espectrómetro de masas realizó un barrido entre m/z 50-500 y la velocidad de barrido se fijó a 3,25 barridos/s. Se aplicó un gradiente lineal de temperaturas comenzando a 40 °C (espera de 1 min) y terminando a 300 °C (espera de 1 min), 25 °C/minuto. La columna que se usó fue una VF-5 MS, DI 0,25 mm x 30 m, 0,25 μ m (Varian Inc.).

HPLC preparativa: La cromatografía preparativa se realizó en un HPLC Waters de purificación automática con un detector de fotodiodos. Columna: XTerra MS C8, 19 x 300 mm, 10 μ m. Gradiente con acetonitrilo/acetato de amonio 0.1 M en acetonitrilo al 5 % en MilliQ Water. Velocidad de flujo: 20 mL/min. En cambio, la purificación se logró en un HPLC Shimadzu LC-8A semipreparativo con un detector Shimadzu SPD-10A UV-vis equipado con una columna Waters Symmetry[®](C18, 5 μ m, 100 mm x 19 mm). Gradiente con acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 0,1 % en MilliQ Water. Velocidad de flujo: 10 mL/min. En cambio, se usó otra columna; columna Atlantis C18 19 x 100 mm, 5 μ m. Gradiente con acetonitrilo/acetato de amonio 0,1 M en acetonitrilo al 5 % en MilliQ Water. Velocidad de flujo: 15 mL/min, o

La HPLC preparativa se realizó en un sistema FractionLynx Waters con un muestreador/colector de fracciones automático combinado (Autosampler combined Automated Fraction Collector, Waters 2767), una bomba de gradiente (Gradient Pump, Waters 2525), bomba de regeneración (Regeneration Pump, Waters 600), bomba de arrastre (Make Up Pump, Waters 515), Waters Active Splitter (divisor de flujo activo), Column Switch (switch de la columna) (Waters CFO), PDA (Waters 2996) y espectrofotómetro de masas Waters ZQ. Columna: XBridge[™] Prep C8 5 μ m OBD[™] 19 x 100 mm, con columna de protección; cartucho XTerra[®] Prep MS C8 10 μ m 19 x 10 mm. Se aplicó un gradiente de 100% A (acetato de amonio al 95% 0.1 M e en MilliQ water y acetonitrilo al 5%) a 100% B (acetonitrilo al 100%) para separación de cromatografía de líquidos, LC, con una velocidad de flujo de 25 mL/min. El PDA realizó un barrido entre 210-350 nm. El espectrómetro de masa ZQ realizó un barrido con ESI en modo positivo o

negativo. El voltaje capilar fue de 3kV y el voltaje del cono fue 30V. El disparo, UV y señal MS mezclados, determinaron la colección de las fracciones.

El calentamiento por microondas se realizó en un microondas Creator o Initiator o en un Smith Synthesizer en modo único de cavidad de microondas que produce irradiación continua a 2450 MHz.

La cromatografía en capa fina (TLC) se realizó en placas de TLC Merck (Gel de sílice 60 F₂₅₄) y visualizado ultravioleta de las manchas. La cromatografía en columna se realizó en un Combi Flash[®] Companion[™] usando columnas de vaporización instantánea de fase normal RediSep[™] o usando gel de sílice Merck 60 (0,040-0,063 mm).

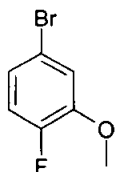
Los compuestos se nombraron usando el software ACD/Name, versión 9.0, de Advanced Chemistry Development, Inc. (ACD/Labs), Toronto ON, Canadá, www.acdlabs.com, 2004.

EJEMPLOS

A continuación siguen un número no limitante de ejemplos de los compuestos de la invención.

Ejemplo 1

4-Bromo-1-fluoro-2-metoxibenzeno



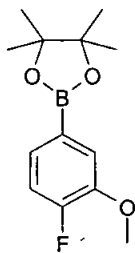
Se añadió ácido hidrobromico acuoso (48%, 2.41 mL) a 4-fluoro-3-metoxianiline (1.0 g, 7.1 mmol) en agua (10 mL) y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C en un baño de hielo.

Una solución de nitrato sódico (538 mg, 7.8 mmol) en agua (5 mL) se añadió gota a gota durante 15 minutos, manteniendo la temperatura entre 0 y 5 °C. A la solución de la sal de diazonio resultante se le añadió una suspensión de bromuro de cobre (I) (1.12 g, 7.8 mmol) en agua (5 mL), la cual había sido previamente calentada a 75 °C. La mezcla se agitó vigorosamente, se añadió ácido hidrobromico acuoso (48%, 12.07 mL) y la solución se

agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió un exceso de agua y el producto fue extraído con éter dietílico y los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de sodio saturado, secados con sulfato de magnesio, filtrados y el solvente evaporado *al vacío* para dar 1.02g (70% de rendimiento) del compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ 7.36 (dd, $J = 7.78, 2.26$ Hz, 1 H), 7.23 - 7.17 (m, 1 H), 7.14 - 7.09 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H); MS (EI) m/z 204, 206 [$\text{M}+\bullet$].

Ejemplo 2

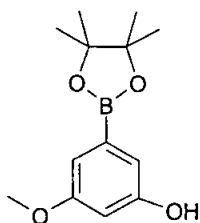
2-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



Se añadió 1,2-dimetoxietano (12 mL) anhidro a 4-bromo-1-fluoro-2-metoxibenzeno (1.02 g, 5.0 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (228 mg, 0.25 mmol), triciclohexilfosfina (209 mg, 0.75 mmol), acetato de potasio (732 mg, 7.5 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (1.14 g, 4.5 mmol) y la mezcla resultante se irradió en un microondas a 150 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar y una vez alcanzada la temperatura ambiente, se filtró y el solvente se evaporó *al vacío* para dar el producto crudo. MS (EI) m/z 252 [$\text{M}+\bullet$].

Ejemplo 3

3-Metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

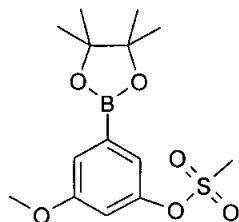


El compuesto del título se sintetizó tal como se describe en ejemplo 2 con 48% de rendimiento partiendo de 3-cloro-5-metoxifenol. Se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluyente un gradiente de diclorometano/acetonitrilo (de 100/0 a

90/10): ^1H -RMN (DMSO- d_6): δ 9.36 (s, 1 H), 6.69 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 6.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 6.41 (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 1.27 (s, 12 H); MS (ES) m/z 251 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 4

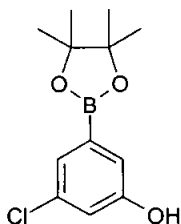
5 3-Metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil metanosulfonato



A una solución en agitación de 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (0.12 g, 0.48 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añade trietilamina (0.058 g, 0.58 mmol) seguida de cloruro de metanosulfonilo (0.071 g, 0.62 mmol) a 0 °C en atmósfera de argón. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 18 h, y la mezcla resultante se concentró *al vacío* hasta sequedad. Se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluyente un gradiente de diclorometano/acetonitrilo (de 100/0 a 90/10), para dar 0.050 g (32% de rendimiento) del compuesto del título: ^1H -RMN (CDCl_3): δ 7.30 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 7.28 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 6.96 (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.16 (s, 3 H), 1.35 (s, 12 H); MS (ES) m/z 329 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 5

3-Cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol



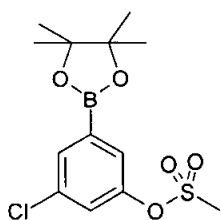
3-Bromo-5-clorofenol (5 g, 19.9 mmol, descrito en: Maleczka R. E. et. al. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7792-7793), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (6.06 g, 23.9 mmol), aducto de cloruro de[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y diclorometano (487 mg, 0.6 mmol), acetato de potasio (5.86 g, 59.7 mmol), 1,2-dimetoxietano (60 mL) y agua (4 mL) se dividieron en 4 viales para microondas y se

irradiaron en un microondas a 150 °C durante 15 min cada uno. Las mezclas se dejaron enfriar y una vez alcanzada la temperatura ambiente se juntaron, se diluyó la mezcla resultante con disolución saturada de cloruro de sodio y se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *al vacío*.

- 5 Se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluyente un gradiente de 0-5% de acetonitrilo en diclorometano, para dar 1.43 g (28% de rendimiento) del compuesto del título: ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.89 (s, 1 H), 7.02 (s, 2 H), 6.91 (s, 1 H), 1.28 (s, 12 H); MS (ES) m/z 253 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

10 Ejemplo 6

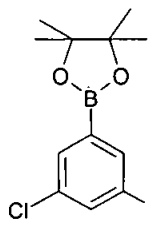
3-Cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil metanosulfonato



- Se añadió cloruro de metanosulfonilo (122 μL , 0.79 mmol) gota a gota a 0 °C sobre una mezcla de 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (200 mg, 0.79 mmol) y trietilamina (0.4 mL, 3.14 mmol) en diclorometano seco (1.5 mL). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (10 mL), se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *a vacío* para dar 0,200 g (86% de rendimiento) del producto del título crudo: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, J = 1.52 Hz, 2 H), 7.57 (d, J = 1.77 Hz, 2 H), 7.41 (t, J = 2.15 Hz, 1 H), 3.18 (s, 3 H), 1.35 (s, 12 H); MS (EI) m/z 332 $[\text{M}+\bullet]$.

Ejemplo 7

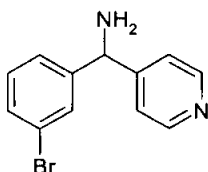
2-(3-Cloro-5-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



Se añadió una solución de 3-Cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (200 mg, 0.79 mmol) en tetrahidrofurano (seco, 1.5 mL) gota a gota sobre una suspensión de hidruro sódico en tetrahidrofurano (seco, 0.5 mL). La mezcla se agitó durante 10 min y se añadió yodometano (147 μ L, 2.36 mmol). La mezcla obtenida se agitó durante toda la noche. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (1 mL) y el producto se extrajo con diclorometano (20 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *al vacío* para dar 0,170 g (90% de rendimiento) del compuesto del título crudo: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, J = 1.26 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 2.02 Hz, 1 H), 7.02 - 6.98 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 1.35 (s, 12 H); MS (EI) m/z 268 $[\text{M}+\bullet]$

Ejemplo 8

1-(3-Bromofenil)-1-piridin-4-ilmetanamina

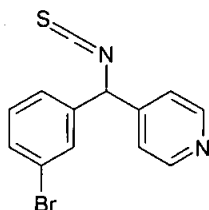


Se añadió butyllitio (2,5 M en hexanos, 10,20 mL, 25,40 mmol) a una solución enfriada ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) de 1,3-dibromo-benceno (6 g, 25,40 mmol) en éter dietílico seco (60 mL), en atmósfera de argón. La mezcla obtenida se agitó durante 1 h a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió 4-cianopiridina (2,64 g, 25,40 mmol) en éter dietílico seco (45 mL) y se continuó agitando durante 20 min a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se añadió metanol seco (30 mL) y la mezcla resultante se agitó durante otros 45 min. La solución se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$, se añadió borohidruro sódico (1,3 g, 34,0 mmol) y la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió con cuidado cloruro de amonio acuoso saturado (40 mL) y la mezcla se concentró. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (40 mL), la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró *al vacío*, y el producto se purificó por cromatografía en columna, utilizando un gradiente de cloroformo: metanol de 0-10% como eluyente, para dar 4.22 g (63% de rendimiento) del compuesto del título: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (add, J = 4.55, 1.52 Hz, 2 H), 7.54 (t, J = 1.77 Hz, 1 H), 7.40 (dt, J = 7.83, 1.52 Hz, 1 H), 7.33 - 7.24 (m, 3

H), 7.20 (t, $J = 7.83$ Hz, 1 H), 5.15 (s, 1 H), 1.78 (br s, 2 H); MS (ES) m/z 264, 266 $[M+1]^+$.

Ejemplo 9

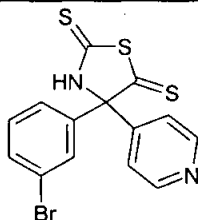
5 4-[(3-Bromofenil)(isotiocianato)metil]piridina



Se añade tiocarbonato de *O,O*-dipiridin-2-ilo (183 mg, 0.79 mmol; descrito en: Kim S. et al. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26(13), 1661-1664), de una vez, a una solución de 1-(3-bromofenil)-1-piridin-4-ilmetanamina (100 mg, 0.38 mmol) en diclorometano (2 mL). La
10 mezcla se agitó durante 30 min y después se diluyó con diclorometano (15 mL), se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *al vacío* para dar 0,100 g (86% de rendimiento) del producto crudo. MS (ES) m/z 305, 307 $[M+1]^+$.

15 Ejemplo 10

4-(3-Bromofenil)-4-piridin-4-il-tiazolidina-2,5-ditiona

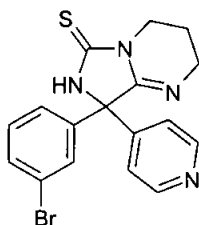


Se añadió gota a gota una mezcla de 4-[(3-Bromofenil)(isotiocianato)metil]piridina (4,63 g, 15,19 mmol) y disulfuro de carbono (1,82 mL, 30,38 mmol) en tetrahidrofurano seco
20 (30 mL) a -78 °C sobre una solución en agitación de *t*-butóxido de potasio (2,56 g, 22,79 mmol) en tetrahidrofurano seco (60 mL). Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente mientras se agitaba durante toda la noche. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL), se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *al vacío*. Se purificó por cromatografía en

columna, utilizando un gradiente cloroformo: metanol de 0-10% como eluyente, para dar 4,95 g (85% de rendimiento) del compuesto del título: MS (ES) m/z 382, 383 $[M+1]^+$.

Ejemplo 11

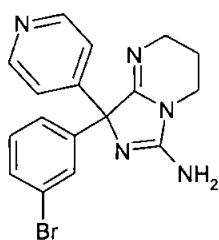
8-(3-Bromofenil)-8-piridin-4-il-3,4,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6(2H)-tione



Se calentó durante toda la noche una mezcla de 4-(3-bromo-fenil)-4-piridin-4-il-tiazolidina-2,5-ditiona (1.99 g, 5.22 mmol) y 1,3-diaminopropano (1.31 mL, 15.66 mmol) en etanol (40 mL) a 70 °C. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en diclorometano (40 mL), se lavó con agua y con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en sobre sulfato sódico y se concentró *al vacío*. Se purificó por cromatografía en columna, utilizando un gradiente cloroformo: metanol de 0-10% como eluyente, para dar 1,59 g (79% de rendimiento) del compuesto del título: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.89 (s, 1 H), 8.64 (dd, $J = 4.55, 1.77$ Hz, 2 H), 7.58 - 7.50 (m, 2 H), 7.38 - 7.31 (m, 3 H), 7.29 - 7.25 (m, 1 H), 3.92 (t, $J = 6.06$ Hz, 2 H), 3.65 (q, $J = 5.64$ Hz, 2 H), 2.01 - 1.90 (m, 2 H); MS (ES) m/z 387, 389 $[M+1]^+$.

Ejemplo 12

8-(3-Bromo-fenil)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirimidin-6-ilamina

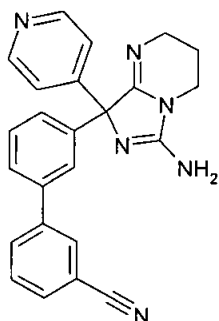


Se disolvió 8-(3-Bromofenil)-8-piridin-4-il-3,4,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6(2H)-tione (2.60 g, 6.7 mmol) en metanol (90 mL). Se añadieron hidróperóxido de *tert*-butilo acuoso (70%, 15 mL, 100.50 mmol) y amoníaco acuoso (30%, 30 mL), y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y

el residuo se disolvió en diclorometano (90 mL), se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *al vacío*. Se purificó por cromatografía en columna, utilizando un gradiente de cloroformo (0.5% de amoníaco 7 M en metanol): metanol de 0-10% como eluyente, para dar 1,97 g (80% de rendimiento) del compuesto del título: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (d, $J = 6.06$ Hz, 2 H), 7.66 (t, $J = 1.77$ Hz, 1 H), 7.46 - 7.36 (m, 4 H), 7.16 (t, $J = 7.96$ Hz, 1 H), 3.72 (t, $J = 5.94$ Hz, 2 H), 3.61 (ddd, $J = 5.43, 2.65, 2.53$ Hz, 2 H), 1.92 - 1.82 (m, 2 H); MS (ES) m/z 370, 372 $[\text{M}+1]^+$.

10 Ejemplo 13

Hidrocloreto de 3'-(6-amino-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-8-il)-bifenil-3-carbonitrilo



Una mezcla de 8-(3-bromofenil)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirimidin-6-ilamina (50 mg, 135 μmol), ácido (3-cianofenil)borónico (26 mg, 176 μmol), aducto de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y diclorometano (11 mg, 14 μmol) y carbonato de cesio (132 mg, 370 μmol) en 1,2-dimetoxietano:agua:etanol (6:3:1, 3 mL) se irradió en un microondas a 130 $^{\circ}\text{C}$ durante 15 min. Cuando se enfrió a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con agua (3 mL) y se extrajo con diclorometano (20 mL). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio, se concentró *al vacío* y se purificó por HPLC preparativa, para dar el compuesto del título como la sal del acetato, la cual se disolvió en metanol seco y se trató con ácido clorhídrico (1 mL, 1 M en éter dietílico). Los solventes se evaporaron *al vacío* para dar 25.6 mg (45% de rendimiento) del compuesto del título: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (dd, $J = 4.55, 1.52$ Hz, 2 H), 7.87 - 7.67 (m, 1 H), 7.61 - 7.55 (m, 2 H), 7.51 - 7.40 (m, 7 H), 3.65 - 3.57 (m, 4 H), 1.92 - 1.83 (m, 2 H); MS (ES) m/z 393 $[\text{M}+1]^+$.

Método A:

Una mezcla de 8-(3-bromofenil)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirimidin-6-ilamina (50 mg, 135 μmol), el ácido borónico o éster borónico respectivo (176 μmol),
5 aducto de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y diclorometano (11 mg, 14 μmol) y carbonato de cesio (132 mg, 370 μmol) en 1,2-dimetoxietano:agua:etanol (6:3:1, 3 mL) se irradió en un microondas a 130 °C durante 15 min. Cuando se enfrió a temperatura ambiente la mezcla se filtró y se eliminaron los solventes *al vacío*. El residuo se disolvió en in dimetilsulfóxido (800 μL) y el producto se purificó por HPLC preparativa.

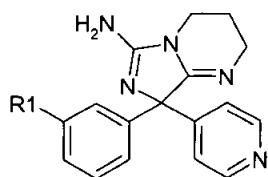
10

Método B:

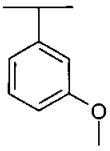
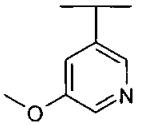
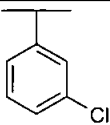
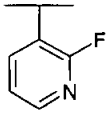
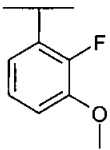
Una mezcla de 8-(3-bromofenil)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]pirimidin-6-ilamina (100 mg, 280 μmol), el ácido borónico o éster borónico respectivo (352 μmol),
15 aducto de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y diclorometano (22 mg, 28 μmol) y carbonato de potasio (224 mg, 1.62 mmol) en tetrahydrofurano (seco, 6 mL) se irradió en un microondas a 130 °C durante 2 h. Cuando se enfrió a temperatura ambiente, se añadió dimetilsulfóxido (1 mL). La solución se concentró *al vacío* para eliminar el tetrahydrofurano y el producto se purificó por HPLC preparativa.

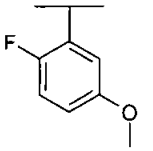
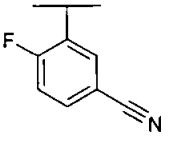
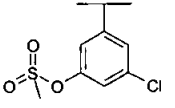
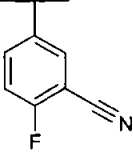
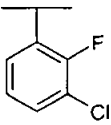
20 **Ejemplos 14-37**

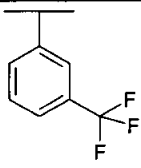
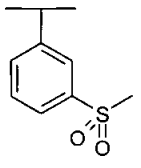
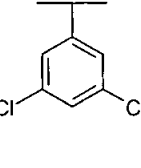
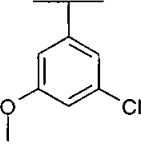
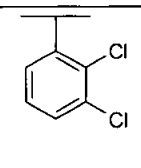
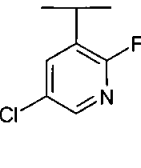
Los ejemplos 14-37 se sintetizaron tal como se describe en el Método A o en el Método B con rendimientos similares a los indicados en las siguientes tablas.

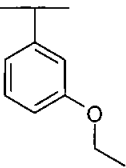
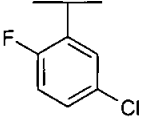
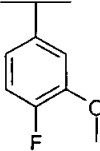
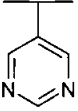
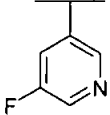


25

Ej.	Nombre químico	R ¹	M é t o d o	[M+1] ⁺ m/z	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ ppm
14	0,25 Acetato de 8-(3'-metoxibifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina		A	398	8.49 - 8.44 (m, 2 H), 7.88 - 7.79 (m, 1 H), 7.59 - 7.48 (m, 4 H), 7.41 - 7.34 (m, 2 H), 7.12 - 7.04 (m, 2 H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 7.91, 2.13 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.55 (t, <i>J</i> = 5.77 Hz, 2 H), 3.44 (t, <i>J</i> = 5.27 Hz, 2 H), 1.91 (s, 0.9 H), 1.75 - 1.67 (m, 2 H).
15	0,25 Acetato de 8-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina		A	399	8.46 - 8.44 (m, 2 H), 8.33 (d, <i>J</i> = 1.76 Hz, 1 H), 8.29 (d, <i>J</i> = 2.76 Hz, 1 H), 7.91 - 7.86 (m, 1 H), 7.65 - 7.51 (m, 4 H), 7.50 - 7.45 (m, 1 H), 7.41 (t, <i>J</i> = 7.78 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.55 (t, <i>J</i> = 5.77 Hz, 2 H), 3.45 - 3.41 (m, 2 H), 1.90 (s, 0.8 H), 1.73 - 1.66 (m, 2 H).
16	0,25 Acetato de 8-(3'-clorobifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina		A	402	8.47 - 8.43 (m, 2 H), 7.92 - 7.80 (m, 1 H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.78 Hz, 1 H), 7.59 - 7.31 (m, 8 H), 3.54 (t, <i>J</i> = 5.77 Hz, 2 H), 3.42 (dd, <i>J</i> = 5.40, 2.38 Hz, 2 H), 1.91 (s, 0.9 H), 1.73 - 1.65 (m, 2 H).
17	0,5 Acetato de 8-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina		A	387	8.47 - 8.44 (m, 2 H), 8.26 - 8.17 (m, 1 H), 8.05 - 7.97 (m, 1 H), 7.83 (d, <i>J</i> = 1.25 Hz, 1 H), 7.65 (dt, <i>J</i> = 7.28, 1.76 Hz, 1 H), 7.55 - 7.52 (m, 2 H), 7.48 - 7.39 (m, 3 H), 3.54 (t, <i>J</i> = 5.90 Hz, 2 H), 3.42 (t, <i>J</i> = 5.52 Hz, 2 H), 1.92 (s, 1.2 H), 1.75 - 1.65 (m, 2 H).
18	0,25 Acetato de 8-(2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina		A	416	8.46 - 8.44 (m, 2 H), 7.74 (s, 1 H), 7.60 - 7.52 (m, 3 H), 7.39 - 7.33 (m, 2 H), 7.22 - 7.13 (m, 2 H), 6.93 (s, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.54 (t, <i>J</i> = 5.90 Hz, 2 H), 3.42 - 3.40 (m, 2 H), 1.90 (s, 0.7 H), 1.68 (s, 2 H).

19	0,25 Acetato de 8-(2'-fluoro-5'-metoxibifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina		A	416	8.48 - 8.43 (m, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 7.63 - 7.56 (m, 1 H), 7.55 - 7.49 (m, 2 H), 7.38 (d, $J = 5.02$ Hz, 2 H), 7.21 (dd, $J = 10.42, 8.91$ Hz, 1 H), 6.96 - 6.89 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.54 (t, $J = 5.90$ Hz, 2 H), 3.41 (dd, $J = 6.40, 4.64$ Hz, 2 H), 1.90 (s, 0.7 H), 1.73 - 1.64 (m, 2 H).
20	0,25 Acetato de 3'-(6-amino-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-8-il)-6-fluorobifenil-3-carbonitrilo		A	411	8.47 - 8.43 (m, 2 H), 7.99 (dd, $J = 7.28, 2.01$ Hz, 1 H), 7.93 (ddd, $J = 8.53, 4.64, 2.13$ Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.67 (td, $J = 4.45, 1.88$ Hz, 1 H), 7.58 - 7.51 (m, 3 H), 7.45 - 7.39 (m, 2 H), 3.54 (t, $J = 5.77$ Hz, 2 H), 3.41 (d, $J = 2.26$ Hz, 2 H), 1.90 (s, 0.7 H), 1.73 - 1.64 (m, 2 H).
21	0,5 Acetato de 3'-(6-amino-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-8-il)-5-clorobifenil-3-il metanosulfonato		B	496	8.45 (dd, $J = 4.52, 1.51$ Hz, 2 H), 7.88 (s, 1 H), 7.81 - 7.66 (m, 1 H), 7.66 - 7.64 (m, 1 H), 7.61 (t, $J = 1.63$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 8.28$ Hz, 1 H), 7.54 - 7.50 (m, 2 H), 7.49 - 7.46 (m, 1 H), 7.41 (t, $J = 7.78$ Hz, 1 H), 3.54 (t, $J = 5.90$ Hz, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 3.45 - 3.39 (m, 2 H), 1.90 (s, 1.3 H), 1.73 - 1.66 (m, 2 H).
22	0,25 Acetato de 3'-(6-amino-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-8-il)-4-fluorobifenil-3-carbonitrilo		A	411	8.49 - 8.44 (m, 2 H), 8.10 (dd, $J = 6.15, 2.38$ Hz, 1 H), 7.96 - 7.89 (m, 1 H), 7.89 - 7.85 (m, 1 H), 7.69 - 7.60 (m, 2 H), 7.58 - 7.53 (m, 3 H), 7.42 (t, $J = 7.78$ Hz, 1 H), 3.56 (t, $J = 5.77$ Hz, 2 H), 3.48 - 3.42 (m, 2 H), 1.92 (s, 0.8 H), 1.75 - 1.67 (m, 2 H).
23	0,25 Acetato de 8-(3'-cloro-2'-fluorobifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina		A	420	8.48 - 8.43 (m, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 7.65 (td, $J = 4.39, 1.76$ Hz, 1 H), 7.62 - 7.55 (m, 1 H), 7.55 - 7.51 (m, 2 H), 7.43 - 7.37 (m, 3 H), 7.31 (t, $J = 8.16$ Hz, 1 H), 3.54 (t, $J = 5.90$ Hz, 2 H), 3.41 (dd, $J = 5.40, 2.64$ Hz, 2 H), 1.91 (s, 0.5 H), 1.73 - 1.65 (m, 2 H).

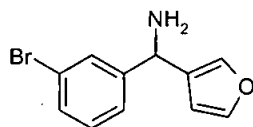
24	0,25 Acetato de 8-piridin-4-il-8-[3'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina		A	436	8.49 - 8.43 (m, 2 H), 8.36 (br s, 2 H), 8.13 - 8.04 (m, 1 H), 7.91 - 7.80 (m, 3 H), 7.77 - 7.69 (m, 2 H), 7.65 (d, $J = 8.03$ Hz, 1 H), 7.60 - 7.55 (m, 1 H), 7.54 - 7.51 (m, 1 H), 7.42 (t, $J = 7.78$ Hz, 1 H), 3.55 (t, $J = 5.90$ Hz, 2 H), 3.42 (dd, $J = 5.40$, 2.38 Hz, 2 H), 1.90 (s, 0.8 H), 1.74 - 1.66 (m, 2 H)
25	0,25 Acetato de 8-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-3-il]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina		A	446	8.48 - 8.43 (m, 2 H), 8.07 - 8.01 (m, 1 H), 7.96 - 7.87 (m, 3 H), 7.75 (t, $J = 7.78$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J = 8.03$ Hz, 1 H), 7.59 (d, $J = 7.78$ Hz, 1 H), 7.55 - 7.51 (m, 2 H), 7.43 (t, $J = 7.78$ Hz, 1 H), 3.55 (t, $J = 5.90$ Hz, 2 H), 3.45 - 3.41 (m, 2 H), 3.27 (s, 3 H), 1.90 (s, 0.4 H), 1.74 - 1.66 (m, 2 H).
26	0,25 Acetato de 8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina		A	436	8.48 - 8.43 (m, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 7.67 (d, $J = 8.03$ Hz, 1 H), 7.60 (t, $J = 1.76$ Hz, 1 H), 7.58 - 7.55 (m, 3 H), 7.53 - 7.50 (m, 2 H), 7.40 (t, $J = 7.65$ Hz, 1 H), 3.54 (t, $J = 5.90$ Hz, 2 H), 3.46 - 3.39 (m, 2 H), 1.90 (s, 0.7 H), 1.73 - 1.66 (m, 2 H).
27	0,25 Acetato de 8-(3'-cloro-5'-metoxibifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina		A	432	8.47 - 8.45 (m, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.63 (d, $J = 7.78$ Hz, 1 H), 7.56 - 7.52 (m, 3 H), 7.39 (t, $J = 7.78$ Hz, 1 H), 7.14 (t, $J = 1.51$ Hz, 1 H), 7.04 (d, $J = 1.25$ Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.56 (t, $J = 5.90$ Hz, 2 H), 3.48 - 3.42 (m, 2 H), 1.92 (s, 0.9 H), 1.74 - 1.67 (m, 2 H).
28	0,25 Acetato de 8-(2',3'-diclorobifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina		A	436	8.47 - 8.42 (m, 2 H), 7.70 (d, $J = 2.01$ Hz, 1 H), 7.69 - 7.66 (m, 1 H), 7.61 (d, $J = 7.78$ Hz, 1 H), 7.54 - 7.48 (m, 3 H), 7.40 - 7.34 (m, 2 H), 7.26 (d, $J = 7.78$ Hz, 1 H), 3.53 (t, $J = 5.77$ Hz, 2 H), 3.43 - 3.39 (m, 2 H), 1.90 (s, 1.08 H), 1.72 - 1.64 (m, 2 H).
29	0,25 Acetato de 8-[3-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)fenil]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1		A	421	8.48 - 8.45 (m, 2 H), 8.32 (dd, $J = 2.51$, 1.51 Hz, 1 H), 8.18 (dd, $J = 8.53$, 2.51 Hz, 1 H), 7.87 (d, $J = 1.76$ Hz, 1 H), 7.72 - 7.66 (m, 1 H), 7.55 - 7.48 (m, 3 H), 7.44 (t,

	,5- <i>a</i>]pirimidin-6- amina				$J = 7.65 \text{ Hz, 1 H}$), 3.55 (t, $J = 5.90 \text{ Hz, 2 H}$), 3.46 - 3.41 (m, 2 H), 1.92 (s, 0.7 H), 1.74 - 1.66 (m, 2 H).
30	0,5 Acetato de 8-(3'-etoxibifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-6-amina		A	412	8.48 - 8.43 (m, 2 H), 7.83 (d, $J = 1.51 \text{ Hz, 1 H}$), 7.62 - 7.44 (m, 4 H), 7.36 (t, $J = 7.53 \text{ Hz, 2 H}$), 7.08 (d, $J = 6.78 \text{ Hz, 1 H}$), 7.05 - 7.01 (m, $J = 1.51 \text{ Hz, 1 H}$), 6.92 (dd, $J = 8.03, 2.26 \text{ Hz, 1 H}$), 4.08 (q, $J = 7.03 \text{ Hz, 2 H}$), 3.55 (m, 2 H), 3.50 - 3.40 (m, 2 H), 1.91 (s, 1.3 H), 1.75 - 1.65 (m, 2 H), 1.35 (t, $J = 6.90 \text{ Hz, 3 H}$).
31	0,25 Acetato de 8-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-6-amina		A	420	8.46 (dd, $J = 4.52, 1.51 \text{ Hz, 2 H}$), 7.80 (s, 1 H), 7.71 - 7.63 (m, 1 H), 7.56 - 7.46 (m, 4 H), 7.44 - 7.35 (m, 3 H), 3.55 (t, $J = 5.90 \text{ Hz, 2 H}$), 3.46 - 3.40 (m, 2 H), 1.92 (s, 0.7 H), 1.74 - 1.66 (m, 2 H).
32	0,25 Acetato de 8-(4'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-6-amina		A	416	8.47 - 8.42 (m, 2 H), 7.82 (s, 1 H), 7.57 - 7.48 (m, 4 H), 7.36 (t, $J = 7.78 \text{ Hz, 1 H}$), 7.31 - 7.24 (m, 2 H), 7.09 - 6.98 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.54 (t, $J = 5.90 \text{ Hz, 2 H}$), 3.46 - 3.38 (m, 2 H), 1.90 (s, 0.8 H), 1.74 - 1.66 (m, 2 H).
33	0,25 Acetato de 8-piridin-4-il-8-(3-pirimidin-5-il-fenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-6-amina		A	370	9.19 (s, 1 H), 9.00 (s, 2 H), 8.47 - 8.42 (m, 2 H), 7.94 (t, $J = 1.63 \text{ Hz, 1 H}$), 7.70 - 7.61 (m, 2 H), 7.56 - 7.53 (m, 2 H), 7.45 (t, $J = 7.78 \text{ Hz, 1 H}$), 3.55 (t, $J = 6.02 \text{ Hz, 2 H}$), 3.47 - 3.41 (m, 2 H), 1.90 (s, 0.8 H), 1.74 - 1.66 (m, 2 H).
34	0,25 Acetato de 8-[3-(5-fluoropiridin-3-il)fenil]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-6-amina		A	387	8.64 (t, $J = 1.76 \text{ Hz, 1 H}$), 8.57 (d, $J = 2.76 \text{ Hz, 1 H}$), 8.46 - 8.44 (m, 2 H), 7.94 - 7.88 (m, 2 H), 7.66 (d, $J = 7.78 \text{ Hz, 1 H}$), 7.63 - 7.58 (m, 1 H), 7.55 - 7.53 (m, 2 H), 7.43 (t, $J = 7.78 \text{ Hz, 1 H}$), 3.54 (t, $J = 5.77 \text{ Hz, 2 H}$), 3.46 - 3.41 (m, 2 H), 1.90 (s, 0.9 H), 1.73 - 1.66 (m, 2 H).

35	0,25 Acetato de 3'-(6-amino-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-8-il)-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato		B	492	8.43 (s, 2 H), 7.87 - 7.83 (m, 1 H), 7.63 - 7.57 (m, 1 H), 7.52 (s, 2 H), 7.42 - 7.35 (m, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 7.07 - 7.04 (m, 1 H), 6.98 - 6.91 (m, 1 H), 6.41 - 6.29 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.54 (s, 2 H), 3.47 - 3.38 (m, 5 H), 1.94 - 1.88 (m, 0.8 H), 1.70 (s, 2 H).
36	0,25 Acetato de 8-(2',5'-diclorobifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina		A	436	8.44 (dd, $J = 4.52, 1.51$ Hz, 2 H), 7.70 (s, 1 H), 7.65 - 7.56 (m, 2 H), 7.54 - 7.50 (m, 2 H), 7.49 - 7.44 (m, 1 H), 7.43 - 7.36 (m, 2 H), 7.32 - 7.26 (m, 1 H), 3.53 (t, $J = 5.77$ Hz, 2 H), 3.44 - 3.39 (m, 2 H), 1.90 (s, 0.7 H), 1.72 - 1.64 (m, 2 H).
37	0,25 Acetato de 8-(3'-cloro-4'-fluorobifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina		A	420	8.48 - 8.43 (m, 2 H), 7.83 (s, 1 H), 7.71 (dd, $J = 7.15, 1.88$ Hz, 1 H), 7.62 (d, $J = 8.03$ Hz, 1 H), 7.55 - 7.47 (m, 5 H), 7.38 (t, $J = 7.65$ Hz, 1 H), 3.54 (t, $J = 5.77$ Hz, 2 H), 3.47 - 3.39 (m, 2 H), 1.90 (s, 0.8 H), 1.73 - 1.65 (m, 2 H).

Ejemplo 38

1-(3-Bromofenil)-1-(3-furil)metanamina

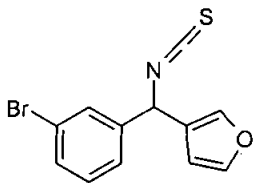


- 5 Se disolvió 1,3-dibromobenceno (1.314 mL, 10.86 mmol) en éter dietílico seco (25 mL) y se enfrió a -78°C . Se añadió gota a gota *n*-butilitio (4.53 mL, 10.86 mmol, 2.5 M en hexano) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió 3-furonitrilo (1.0 g, 10.86 mmol) en éter dietílico seco (10 mL) y la mezcla se calentó lentamente a 0°C durante 2 h. Se añadió metanol seco (30 mL) y después de 30 min a 0°C se añadió borohidruro sódico
- 10 (0.83 g, 21.7 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se juntaron, secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Cromatografía en columna, con un gradiente de diclorometano a diclorometano: metanol 99:1 como eluyente, para dar 0.55 g (20% de rendimiento) del compuesto del título: ^1H

RMN (DMSO- d_6) δ 7.59 (t, $J = 1.76$ Hz, 1 H), 7.53 (t, $J = 1.76$ Hz, 1 H), 7.48 - 7.46 (m, 1 H), 7.40 - 7.36 (m, 2 H), 7.26 (t, $J = 7.78$ Hz, 1 H), 6.37 - 6.36 (m, 1 H), 4.95 (s, 1 H), 2.24 (br s, 2 H).

5 Ejemplo 39

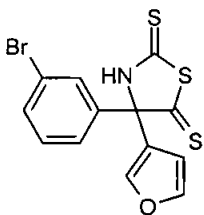
3-[(3-Bromofenil)(isotiocianato)metil]furano



Se añadió tiofosgeno (0.20 mL, 2.6 mmol) en porciones a una solución de 1-(3-bromofenil)-1-(3-furil)metanamina (0.55 g, 2.18 mmol) y bicarbonato sódico acuoso saturado (20 mL) en diclorometano (20 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó durante una hora a 0 °C, luego durante 30 min a temperatura ambiente y se recogió la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con diclorometano, se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar 0,65 g (rendimiento cuantitativo) del producto del título: ¹RMN (DMSO- d_6) δ 7.74 - 7.72 (m, 1 H), 7.69 (t, $J = 1.76$ Hz, 1 H), 7.61 - 7.56 (m, 2 H), 7.45 - 7.40 (m, 2 H), 6.53 - 6.52 (m, 1 H), 6.45 (s, 1 H).

Ejemplo 40

4-(3-Bromofenil)-4-(3-furil)-1,3-tiazolidina-2,5-ditona

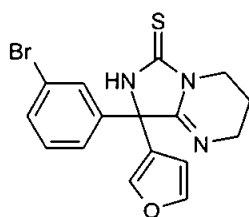


Se añadió gota a gota 3-[(3-Bromofenil)(isotiocianato)metil]furano (0.64 g, 2.18 mmol) y disulfuro de carbono (0.26 mL, 4.36 mmol) en tetrahidrofurano seco (15 mL) a una mezcla en agitación de tert-butoxido de potasio (0,42 g, 3,7 mmol) en tetrahidrofurano seco (8 mL) a -78 °C. Después de la adición, se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregaron agua, solución saturada de cloruro de sodio y

acetato de etilo, y se recogió la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para dar 0,74 g (91% de rendimiento) del producto del título: ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.75 - 7.71 (m, 1 H), 7.69 - 7.64 (m, 1 H), 7.59 - 7.54 (m, 1 H), 7.40 - 7.30 (m, 3 H), 6.50 - 6.47 (m, 1 H).

Ejemplo 41

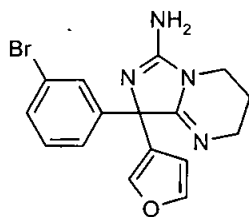
8-(3-Bromofenil)-8-(3-furil)-3,4,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6(2H)-tiona



Se calentó una mezcla de 4-(3-Bromofenil)-4-(3-furil)-1,3-tiazolidina-2,5-ditiona (0.81 g, 2.18 mmol) y 1,3-diaminopropano (0.50 g, 6.54 mmol) a 70 °C en etanol (20 mL) durante 1.5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y con solución de cloruro sódico saturado. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. Cromatografía en columna, utilizando acetato de etilo de 0 - 35% en n-heptano, para dar 0,50 g (61 % de rendimiento) del compuesto del título ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10.75 (s, 1 H), 7.67 (t, $J = 1.76$ Hz, 1 H), 7.63 - 7.61 (m, 1 H), 7.55 - 7.52 (m, 2 H), 7.44 - 7.41 (m, 1 H), 7.38 - 7.34 (m, 1 H), 6.45 - 6.43 (m, 1 H), 3.74 - 3.66 (m, 2 H), 3.50 - 3.37 (m, 2 H), 1.82 - 1.69 (m, 2 H); MS (ES) m/z 376, 378 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 42

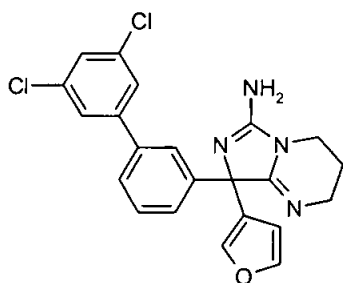
8-(3-Bromofenil)-8-(3-furil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina



Se disolvió 8-(3-Bromofenil)-8-(3-furil)-il-3,4,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6(2*H*)-tione (0,50 g, 1,33 mmol) en metanol (12 mL) y amoníaco acuoso (25%, 4 mL). Se añadió hidróperóxido de *tert*-butilo (2.7 mL, 70% in water, 20 mmol) y la mezcla se calentó a 30 °C durante toda la noche. La mayor parte del metanol se evaporó, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, utilizando amoníaco en metanol (7N) de 0-6% en diclorometano, para dar 0.38 g (79% de rendimiento) del producto del título. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 7.68 (t, *J* = 1.88 Hz, 1 H), 7.57 - 7.54 (m, 1 H), 7.51 (t, *J* = 1.76 Hz, 1 H), 7.46 - 7.44 (m, 1 H), 7.39 - 7.36 (m, 1 H), 7.25 - 7.21 (m, 1 H), 6.34 - 6.33 (m, 1 H), 6.26 (br s, 2 H), 3.53 - 3.48 (m, 2 H), 3.38 - 3.35 (m, 2 H), 1.71 - 1.61 (m, 2 H); MS (ES) *m/z* 359, 361 [M+1]⁺.

Ejemplo 43

15 Acetato de 8-(3',5'-Diclorobifenil-3-il)-8-(3-furil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina

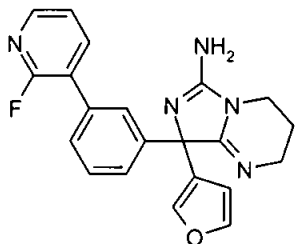


Se disolvieron 8-(3-Bromofenil)-8-(3-furil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina (70 mg, 0.19 mmol), aducto de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y diclorometano (8 mg, 0.01 mmol), carbonato de cesio (186 mg, 0.57 mmol) y ácido (3,5-diclorofenil)borónico (42 mg, 0.22 mmol) en dimetoxietano: etanol:agua (6:3:1) (4 mL) y se calienta a 130 °C durante 20 min en un microondas. Cuando la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó por HPLC preparativa, para dar 28 mg (30% de rendimiento) del compuesto del título: ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 7.82 (t, *J* = 1.76 Hz, 1 H), 7.68 - 7.65 (m, 1 H), 7.61 - 7.59 (m, 1 H), 7.58 - 7.54 (m, 3 H), 7.52 - 7.50 (m, 1 H), 7.49 - 7.48 (m, 1 H), 7.41 - 7.37 (m, 1 H), 6.40 -

6.38 (m, 1 H), 3.55 - 3.50 (m, 4 H), 1.89 (s, 3 H), 1.71 - 1.62 (m, 2 H); MS (ES) m/z 423, 425 [M-1].

Ejemplo 44

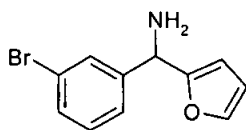
5 Acetato de 8-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-8-(3-furil)-2,3,4,8--tetrahidroimidazo[1,5- α]pirimidin-6-amina



El compuesto del título se sintetizó tal como se describió en el ejemplo 43 con 71% de rendimiento partiendo de 8-(3-bromofenil)-8-(3-furil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5- α]pirimidin-6-amina y ácido (2-fluoropiridin-3-il)borónico: ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 8.25 - 8.22 (m, 1 H), 8.04 - 7.98 (m, 1 H), 7.79 - 7.76 (m, 1 H), 7.66 - 7.61 (m, 1 H), 7.52 (t, J = 1.76 Hz, 1 H), 7.49 - 7.39 (m, 4 H), 6.42 - 6.39 (m, 1 H), 3.54 - 3.52 (m, 4 H), 1.89 (s, 3 H), 1.72 - 1.63 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 374 [M-1].

15 Ejemplo 45

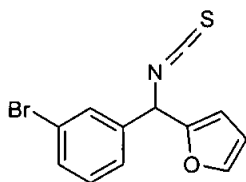
1-(3-Bromofenil)-1-(2-furil)metanamina



El compuesto del título se sintetizó tal como se describió en el ejemplo 38 con 47% de rendimiento partiendo de 2-furonitrilo. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7.57 (t, J = 1.76 Hz, 1 H), 7.52 - 7.50 (m, 1 H), 7.44 - 7.40 (m, 1 H), 7.37 - 7.33 (m, 1 H), 7.29 - 7.25 (m, 1 H), 6.38 - 6.35 (m, 1 H), 6.23 - 6.21 (m, 1 H), 5.04 (s, 1 H), 2.34 (br s, 2 H).

Ejemplo 46

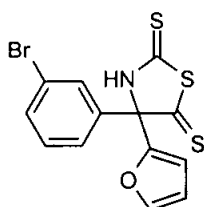
2-[(3-Bromofenil)(isotiocianato)metil]furano



- El compuesto del título se sintetizó tal como se describió en el ejemplo 39 con rendimiento cuantitativo partiendo de 1-(3-bromofenil)-1-(2-furil)metanamina: ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7.89 (t, J = 1.63 Hz, 1 H), 7.75 - 7.74 (m, 1 H), 7.46 - 7.44 (m, 2 H), 7.30 - 7.26 (m, 2 H), 6.63 (s, 1 H), 6.50 - 6.48 (m, 1 H).

Ejemplo 47

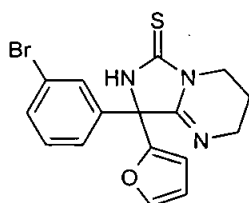
4-(3-Bromofenil)-4-(2-furil)-1,3-tiazolidina-2,5-ditiona



- El compuesto del título se sintetizó tal como se describió en el ejemplo 40 con rendimiento cuantitativo partiendo de 2-[(3-bromofenil)(isotiocianato)metil]furano: ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7.76 - 7.70 (m, 1 H), 7.62 - 7.57 (m, 1 H), 7.51 - 7.49 (m, 1 H), 7.43 - 7.35 (m, 2 H), 6.51 - 6.46 (m, 1 H), 6.37 - 6.29 (m, 1 H).

Ejemplo 48

8-(3-Bromofenil)-8-(2-furil)-3,4,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6(2H)-tione

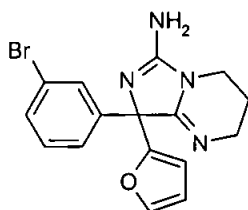


- El compuesto del título se sintetizó tal como se describió en el ejemplo 41 con 68% de rendimiento partiendo de 4-(3-bromofenil)-4-(2-furil)-1,3-tiazolidina-2,5-ditiona. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo de 0 - 45 % en n-heptano: ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 10.84 (s, 1 H), 7.71 - 7.69 (m, 1 H), 7.67 (t, J = 1.76 Hz, 1 H), 7.61 - 7.58 (m, 1 H), 7.56 - 7.53 (m, 1 H), 7.42 - 7.38 (m, 1 H), 6.44 (dd, J =

3.39, 1.88 Hz, 1 H), 6.19 - 6.17 (m, 1 H), 3.79 - 3.64 (m, 2 H), 3.49 - 3.37 (m, 2 H), 1.80 - 1.72 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 376, 378 $[M+1]^+$.

Ejemplo 49

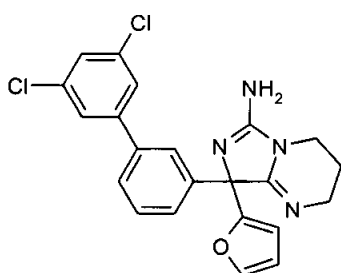
5 8-(3-Bromofenil)-8-(2-furil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina



El compuesto del título se sintetizó tal como se describió en el ejemplo 42 con 78 % de rendimiento partiendo de 8-(3-bromofenil)-8-(3-furil)-3,4,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6(2*H*)-tionea. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílice
10 utilizando amoníaco en metanol (7N) de 0-6% en diclorometano. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.76 (t, $J = 1.76$ Hz, 1 H), 7.64 - 7.60 (m, 1 H), 7.51 - 7.48 (m, 1 H), 7.45 - 7.41 (m, 1 H), 7.28 - 7.24 (m, 1 H), 6.32 - 6.29 (m, 1 H), 6.03 - 6.00 (m, 1 H), 3.58 - 3.45 (m, 2 H), 3.41 - 3.35 (m, 2 H), 1.70 - 1.62 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 359, 361 $[M+1]^+$.

15 Ejemplo 50

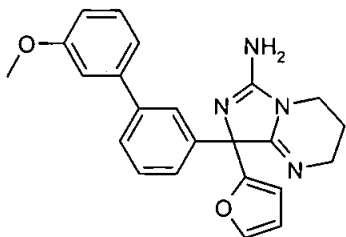
Acetato de 8-(3',5'-Diclorobifenil-3-il)-8-(2-furil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina



El compuesto del título se sintetizó tal como se describió en el ejemplo 43 con 52 % de
20 rendimiento partiendo de 8-(3-bromofenil)-8-(2-furil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina: ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.89 (t, $J = 1.76$ Hz, 1 H), 7.74 - 7.70 (m, 1 H), 7.63 - 7.60 (m, 2 H), 7.58 - 7.57 (m, 2 H), 7.51 - 7.50 (m, 1 H), 7.44 - 7.40 (m, 1 H), 6.32 - 6.30 (m, 1 H), 6.05 - 6.03 (m, 1 H), 3.59 - 3.49 (m, 4 H), 1.90 (s, 3 H), 1.70 - 1.63 (m, 2 H); MS (ES) m/z 425, 427 $[M+1]^+$.

Ejemplo 51

Acetato de 8-(2-furil)-8-(3'-metoxibifenil-3-il)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina



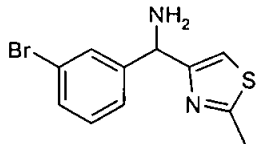
5

El compuesto del título se sintetizó tal como se describió en el ejemplo 43 con 55 % de rendimiento partiendo de 8-(3-bromofenil)-8-(2-furil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina y ácido(3-metoxifenil)borónico: ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.86 (t, J = 1.76 Hz, 1 H), 7.62 - 7.59 (m, 1 H), 7.55 - 7.51 (m, 2 H), 7.40 - 7.35 (m, 2 H), 7.14 - 7.10 (m, 1 H), 7.08 - 7.06 (m, 1 H), 6.96 - 6.92 (m, 1 H), 6.33 - 6.31 (m, 1 H), 6.07 - 6.05 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.57 - 3.53 (m, 4 H), 1.89 (s, 3 H), 1.71 - 1.63 (m, 2 H); MS (ES) m/z 387 $[\text{M}+1]^+$.

15

Ejemplo 52

1-(3-Bromofenil)-1-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metanamina

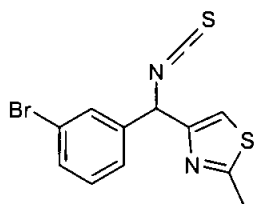


20

El compuesto del título se sintetizó tal como se describió en el ejemplo 38 con 5% de rendimiento partiendo de 2-metiltiazol-4-carbonitrilo: ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.57 (t, J = 1.88 Hz, 1 H), 7.40 - 7.34 (m, 2 H), 7.27 - 7.23 (m, 2 H), 5.10 (s, 1 H), 2.57 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 266, 268 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 53

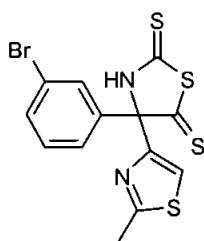
4-[(3-Bromofenil)(isotiocianato)metil]-2-metil-1,3-tiazol



Se añadió tiocarbonato de O,O-dipiridin-2-ilo (270 ng, 1,16 mmol) a una solución en agitación de 1-(3-bromofenil)-1-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metanamina (165 mg, 0,58 mmol) en diclorometano (5 mL). La mezcla se agitó durante 30 min, se diluyó con diclorometano, se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar 0.19 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título, el cual se usó sin purificación posterior: ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.52 - 7.38 (m, 5 H), 6.52 (s, 1 H), 2.63 (s, 3 H).

10 Ejemplo 54

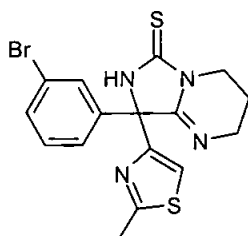
4-(3-Bromofenil)-4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-1,3-tiazolidina-2,5-ditiona



El compuesto del título se sintetizó tal como se describió en el ejemplo 40 con rendimiento cuantitativo partiendo de 4-[(3-bromofenil)(isotiocianato)metil]-2-metil-1,3-tiazol y el producto crudo se usó sin purificación posterior: ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.50 - 7.46 (m, 1 H), 7.43 - 7.37 (m, 2 H), 7.36 - 7.32 (m, 2 H), 2.63 (s, 3 H).

Ejemplo 55

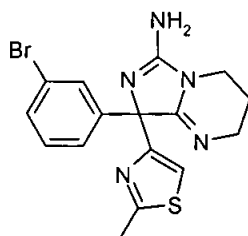
8-(3-Bromofenil)-8-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-3,4,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6(2H)-tiona



El compuesto del título se sintetizó tal como se describió en el ejemplo 41 con 42 % de rendimiento partiendo de 4-(3-bromofenil)-4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-1,3-tiazolidina-2,5-ditiona. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo de 0 – 40 % en n-heptano: ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10.75 (s, 1 H), 7.71 (t, $J = 1.88$ Hz, 1 H), 7.58 - 7.56 (m, 1 H), 7.56 - 7.54 (m, 1 H), 7.40 - 7.35 (m, 1 H), 7.17 - 7.16 (m, 1 H), 3.78 - 3.63 (m, 2 H), 3.47 - 3.39 (m, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 1.79 - 1.71 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 405, 407 $[\text{M}-1]^-$.

10 Ejemplo 56

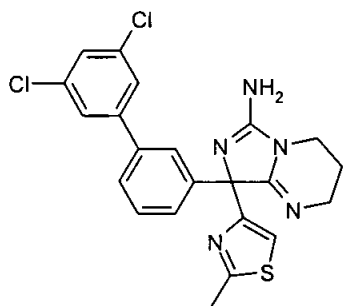
8-(3-Bromofenil)-8-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina



El compuesto del título se sintetizó tal como se describió en el ejemplo 42 con 57% de rendimiento partiendo de 8-(3-bromofenil)-8-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-3,4,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6(2*H*)-tiona. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando amoníaco en metanol (7N) de 0-10% en diclorometano: ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.80 (br s, 1 H), 7.67 - 7.61 (m, 1 H), 7.43 - 7.39 (m, 1 H), 7.27 - 7.22 (m, 1 H), 6.96 (br s, 1 H), 6.23 (br s, 2 H), 3.58 - 3.45 (m, 2 H), 3.43 - 3.35 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 1.72 - 1.61 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 390, 392 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 57

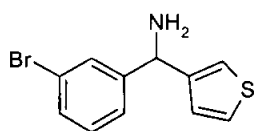
Acetato de 8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-8-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina



El compuesto del título se sintetizó tal como se describió en el ejemplo 43 con 42 % de rendimiento partiendo de 8-(3-bromofenil)-8-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina: ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.96 (t, $J = 1.76$ Hz, 1 H), 7.76 - 7.72 (m, 1 H), 7.62 - 7.59 (m, 4 H), 7.43 - 7.39 (m, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 3.60 - 3.55 (m, 4 H), 2.56 (s, 3 H), 1.88 (s, 3 H), 1.72 - 1.62 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 456, 458 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 58

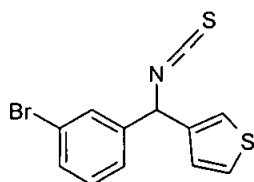
10 1-(3-Bromofenil)-1-(3-tienil)metanamina



El compuesto del título se sintetizó tal como se describió en el ejemplo 38 con 12 % de rendimiento partiendo de 3-cianotiofeno: ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.60 (t, $J = 1.76$ Hz, 1 H), 7.43 - 7.40 (m, 1 H), 7.39 - 7.36 (m, 2 H), 7.31 - 7.29 (m, 1 H), 7.27 - 7.23 (m, 1 H), 7.02 (dd, $J = 5.02, 1.25$ Hz, 1 H), 5.11 (s, 1 H); MS (ES) m/z 251, 253 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 59

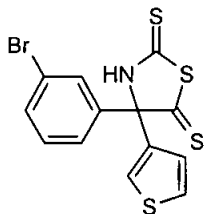
3-[(3-Bromofenil)(isotiocianato)metil]tiofeno



El compuesto del título se sintetizó tal como se describió en el ejemplo 53 con rendimiento cuantitativo partiendo de 1-(3-bromofenil)-1-(3-tienil)metanamina: MS (ES) m/z 308, 310 $[M-1]^+$.

5 Ejemplo 60

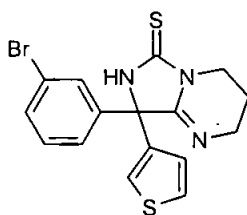
4-(3-Bromofenil)-4-(3-tienil)-1,3-tiazolidina-2,5-ditiona



El compuesto del título se sintetizó tal como se describió en el ejemplo 40 con rendimiento cuantitativo partiendo de 3-[(3-bromofenil)(isotiocianato)metil]tiofeno: ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7.58 - 7.38 (m, 3 H), 7.37 - 7.24 (m, 3 H), 6.19 - 6.08 (m, 1 H).

Ejemplo 61

8-(3-Bromofenil)-8-(3-tienil)-3,4,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6(2H)-tione

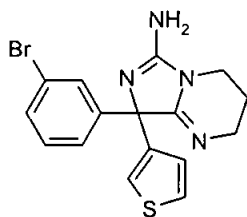


15 El compuesto del título se sintetizó tal como se describió en el ejemplo 41 con 44 % de rendimiento partiendo de 4-(3-bromofenil)-4-(3-tienil)-1,3-tiazolidina-2,5-ditiona. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo de 0 - 25 % en n-heptano: ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7.58 - 7.55 (m, 1 H), 7.55 - 7.48 (m, 3 H), 7.42 - 7.38 (m, 1 H), 7.38 - 7.33 (m, 1 H), 7.06 (dd, $J = 5.14, 1.38$ Hz, 1 H), 3.74 - 3.69 (m, 2 H), 3.49 - 3.42 (m, 2 H), 1.80 - 1.73 (m, 2 H); MS (ES) m/z 390, 392 $[M-1]^+$.

Ejemplo 62

8-(3-Bromofenil)-8-(3-tienil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina

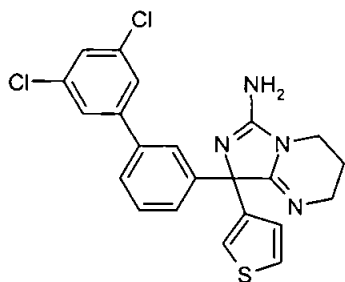
45



El compuesto del título se sintetizó tal como se describió en el ejemplo 42 con 80 % de rendimiento partiendo de 8-(3-bromofenil)-8-(3-tienil)-3,4,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6(2*H*)-tiona. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna
5 utilizando amoniaco en metanol (7N) de 0 – 8 % en diclorometano: ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7.68 (t, $J = 1.76$ Hz, 1 H), 7.57 - 7.54 (m, 1 H), 7.39 - 7.35 (m, 3 H), 7.25 - 7.20 (m, 1 H), 7.03 - 7.01 (m, 1 H), 3.54 - 3.50 (m, 2 H), 3.39 - 3.36 (m, 2 H), 1.70 - 1.64 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 373, 375 [$\text{M}-1$].

10 Ejemplo 63

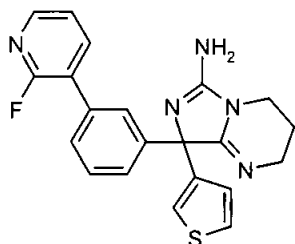
Acetato de 8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-8-(3-tienil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina



El compuesto del título se sintetizó tal como se describió en el ejemplo 43 con 38% de
15 rendimiento partiendo de 8-(3-bromofenil)-8-(3-tienil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina: ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7.84 - 7.82 (m, 1 H), 7.68 - 7.64 (m, 1 H), 7.61 - 7.59 (m, 1 H), 7.58 - 7.53 (m, 3 H), 7.41 - 7.36 (m, 3 H), 7.08 - 7.06 (m, 1 H), 3.56 - 3.52 (m, 4 H), 1.89 (s, 3 H), 1.73 - 1.64 (m, 2 H); MS (ES) m/z 439, 441 [$\text{M}-1$].

20 Ejemplo 64

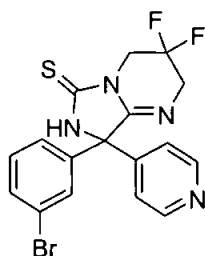
Acetato de 8-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-8-(3-tienil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina



El compuesto del título se sintetizó tal como se describió en el ejemplo 43 con 59% de rendimiento partiendo de 8-(3-bromofenil)-8-(3-tienil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5- α]pirimidin-6-amina y ácido (2-fluoropiridin-3-il)borónico: ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.24 - 8.21 (m, 1 H), 8.02 - 7.97 (m, 1 H), 7.80 - 7.77 (m, 1 H), 7.63 - 7.60 (m, 1 H), 7.48 - 7.37 (m, 5 H), 7.09 (dd, J = 5.02, 1.25 Hz, 1 H), 3.55 - 3.52 (m, 4 H), 1.89 (s, 3 H), 1.73 - 1.65 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 390 $[\text{M}-1]^+$.

Ejemplo 65

10 8-(3-Bromofenil)-3,3-difluoro-8-piridin-4-il-3,4,7,8-tetrahidroimidazo[1,5- α]pirimidin-6(2H)-tione

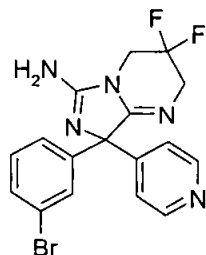


Se dispersaron 4-(3-bromofenil)-4-piridin-4-il-tiazolidina-2,5-ditiona (1,76 g, 4,61 mmol) y diclorhidrato de 2,2-difluoropropano-1,3-diamina crudo (4,75 g, 6,84 mmol, descrito en Nanjappan, P. et al. *Tetrahedron*, **1994**, 50(29), 8617-8632) en etanol (55 mL). Se añadió trietilamina (15,5 mL) de una vez. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C en un baño de aceite y se agitó durante 16 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y el solvente se evaporó. El residuo se volvió a disolver en acetato de etilo y agua, y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con de acetato de etilo, las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron *al vacío*. El residuo se volvió a disolver en acetato de etilo, se evaporó *al vacío* sobre 25 g de sílice y después se purificó por cromatografía en

columna con un eluyente de acetato de etilo en heptano (0-33%). Las fracciones puras se concentraron *al vacío* para dar 1,43 g (73 % de rendimiento) del compuesto del título. MS (ES) m/z 423, 425 $[M+1]^+$.

5 Ejemplo 66

8-(3-Bromofenil)-3,3-difluoro-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina

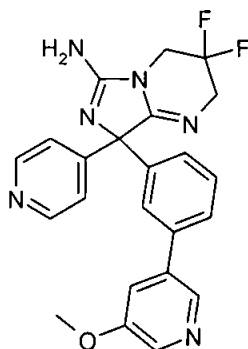


- 10 Se añadió hidropéroxido de *tert*-butilo acuoso (70%, 5 mL) a una mezcla de 8-(3-bromofenil)-3,3-difluoro-8-piridin-4-il-3,4,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidina-6(2*H*)-tiona (1.41 g, 3.33 mmol), metanol (20 mL) y amoníaco acuoso (25 %, 10 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente 21 h y después se evaporó *al vacío*. El residuo se volvió a disolver en diclorometano, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se
- 15 secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó *al vacío*. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente con diclorometano/metanol/amoníaco 6 M en metanol (de 2000:0:1 a 2000:400:1). Las fracciones puras se concentraron *al vacío* para dar 0,41 g (30 % de rendimiento) del compuesto del título. MS (ES) m/z 406,408 $[M+1]^+$.

20

Ejemplo 67

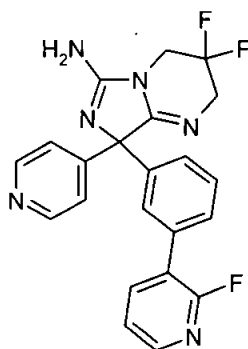
Acetato de 3,3-difluoro-8-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina



Una mezcla de 8-(3-bromofenil)-3,3-difluoro-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahydro-imidazo[1,5-
 a]pirimidin-6-amina (64 mg, 165 μ mol), ácido 5-meoxipiridina-3-borónico (51 mg, 330
 μ mol), aducto de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y diclorometano
 5 (15 mg, 16.5 μ mol) y carbonato de cesio (162 mg, 495 μ mol) en 1,2-
 dimetoxietano:agua:etanol (6:3:1, 3 mL) se calentó en un microondas a 130 °C durante 15
 min. Cuando la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo
 con diclorometano. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio, se concentró *al*
vacío y el producto se purificó por HPLC preparativa, para dar 28 mg (39 % de
 10 rendimiento) del compuesto del título. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.49 (dd, $J = 4.60, 1.46$ Hz,
 2 H), 8.34 (d, $J = 1.69$ Hz, 1 H), 8.30 (d, $J = 2.68$ Hz, 1 H), 7.83 (t, $J = 1.53$ Hz, 1 H), 7.65
 - 7.57 (m, 1 H), 7.56 - 7.39 (m, 5 H), 4.01 (t, $J = 12.37$ Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.85 (t, $J =$
 12.95 Hz, 2 H), 1.90 (s, 3 H); MS (ES) m/z 435 $[\text{M}+1]^+$.

15 Ejemplo 68

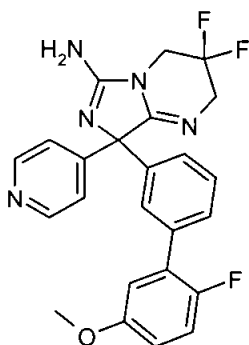
0,75 Acetato de 3,3-difluoro-8-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-
tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina



El compuesto del título se sintetizó tal como se describió en el ejemplo 67 con 89 % de rendimiento partiendo de ácido (2-fluoropiridin-3-il)borónico. ^1H RMN ($\text{DMSO-}d_6$) δ 8.48 (d, $J = 5.02$ Hz, 2 H), 8.23 (d, $J = 4.52$ Hz, 1 H), 8.00 (t, $J = 9.03$ Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.58 (d, $J = 7.28$ Hz, 1 H), 7.52 - 7.39 (m, 5 H), 3.99 (t, $J = 12.30$ Hz, 2 H), 3.83 (t, $J = 12.67$ Hz, 2 H), 1.90 (s, 2 H); MS (ES) m/z 423 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 69

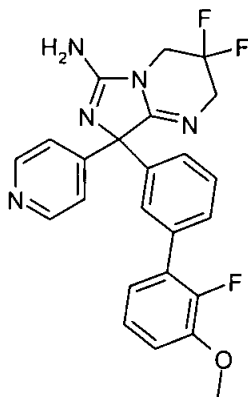
0,25 Acetato de 3,3-difluoro-8-(2'-fluoro-5'-metoxibifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina



El compuesto del título se sintetizó tal como se describió en el ejemplo 67 con 72 % de rendimiento partiendo de ácido (2-fluoro-5-metoxifenil)borónico. ^1H RMN ($\text{DMSO-}d_6$) δ 8.49 (br s, 2 H), 7.73 (s, 1 H), 7.55 - 7.47 (m, 3 H), 7.43 - 7.38 (m, 2 H), 7.21 (dd, $J = 10.23, 9.00$ Hz, 1 H), 6.97 - 6.89 (m, 2 H), 3.99 (t, $J = 12.29$ Hz, 2 H), 3.82 (t, $J = 13.33$ Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 1.90 (br s, 1 H); MS (ES) m/z 452 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 70

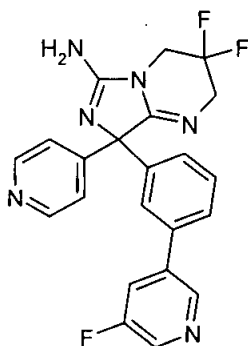
0,75 Acetato de 3,3-difluoro-8-(2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina



El compuesto del título se sintetizó tal como se describió en el ejemplo 67 con 70 % de rendimiento partiendo de ácido (2-fluoro-3-metoxifenil)borónico. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.48 (d, $J = 5.74$ Hz, 2 H), 7.70 (s, 1 H), 7.59 - 7.46 (m, 3 H), 7.42 - 7.37 (m, 2 H), 7.27 - 7.09 (m, 2 H), 7.00 - 6.86 (m, 1 H), 3.99 (t, $J = 12.18$ Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.85 - 3.78 (m, 2 H), 1.89 (s, 2 H); MS (ESI) m/z 452 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 71

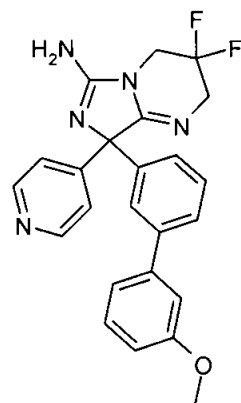
Acetato de 3,3-difluoro-8-[3-(5-fluoropiridin-3-il)fenil]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina



El compuesto del título se sintetizó tal como se describió en el ejemplo 67 con 69 % de rendimiento partiendo de ácido (5-fluoropiridin-3-il)borónico. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.65 (s, 1 H), 8.58 (d, $J = 2.60$ Hz, 1 H), 8.49 (d, $J = 6.05$ Hz, 2 H), 7.93 - 7.86 (m, 2 H), 7.68 - 7.55 (m, 2 H), 7.50 (dd, $J = 4.63, 1.42$ Hz, 2 H), 7.45 (t, $J = 7.77$ Hz, 1 H), 4.01 (t, $J = 12.33$ Hz, 2 H), 3.85 (t, $J = 12.83$ Hz, 2 H), 1.89 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 423 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 72

1,25 Acetato de 3,3-difluoro-8-(3'-metoxibifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina



5

Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (23 mg, 27,1 μ mol) a una suspensión en agitación y en la que se borbotea nitrógeno de ácido (3-metoxifenil)borónico (57 mg, 373 μ mol), 8-(3-bromofenil)-3,3-difluoro-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-ilamina (110 mg, 271 μ mol) y carbonato de cesio (263 mg, 0,807 mmol) en 1,2-dimetoxietano (6 mL), agua (3 mL) y etanol (1 mL). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 65 °C y se agitó durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (4 mL) y diclorometano (25 mL) y se separaron las fases. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó *al vacío* seguido de purificación por HPLC preparativa para dar 26,7 mg (23% de rendimiento). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.48 (d, $J = 4.29$ Hz, 2 H), 7.78 (br s, 1 H), 7.59 - 7.43 (m, 5 H), 7.37 (t, $J = 7.81$ Hz, 1 H), 7.16 - 7.00 (m, 2 H), 6.93 (d, $J = 8.27$ Hz, 1 H), 4.01 (t, $J = 12.41$ Hz, 2 H), 3.89 - 3.77 (m, 5 H), 1.90 (s, 4 H); MS (ESI) m/z 434 $[\text{M}+1]^+$.

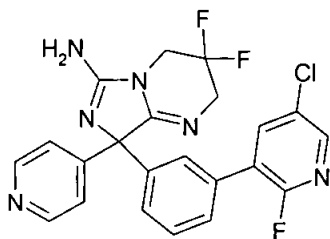
10

15

Ejemplo 73

Acetato de 3,3-difluoro-8-[3-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)fenil]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina

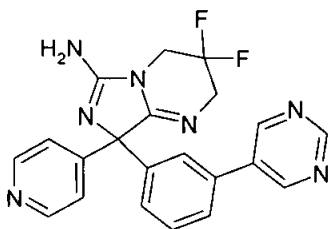
20



El compuesto del título se sintetizó tal como se describió en el ejemplo 67 con 73% de rendimiento partiendo de ácido 2-fluoropiridin-5-cloro-3-borónico. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 8.49 (br. s., 2 H), 8.35 - 8.27 (m, 1 H), 8.17 (dd, J =8.53, 2.51 Hz, 1 H), 7.81 (d, J =1.51 Hz, 1 H), 7.62 (d, J =7.78 Hz, 1 H), 7.54 - 7.43 (m, 4 H), 4.00 (t, J =12.42 Hz, 2 H), 3.83 (t, J =12.55 Hz, 2 H), 1.91 (br. s., 3 H). MS (ESI) m/z 457 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 74

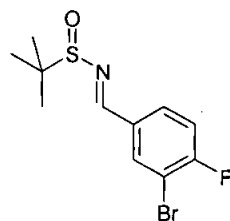
Acetato de 3,3-difluoro-8-piridin-4-il-8-(3-pirimidin-5-ilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina



El compuesto del título se sintetizó tal como se describe en el ejemplo 67 con 87% de rendimiento partiendo de ácido pirimidin-5-borónico. ^1H RMN(DMSO- d_6) δ 8.97 (s, 1 H), 8.78 (s, 2 H), 8.26 (d, J =5.52 Hz, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.44 (d, J =7.66 Hz, 1 H), 7.36 (d, J =8.27 Hz, 1 H), 7.31 - 7.19 (m, 3 H), 3.78 (t, J =12.56 Hz, 2 H), 3.71 - 3.56 (m, 2 H), 1.67 (s, 3 H). MS (ESI) m/z 406 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 75

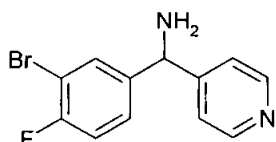
N-tert-butanosulfinil 3-bromo-4-fluorofenil-aldimina



Se calentó una mezcla de 3-bromo-4-fluorofenil-benzaldehído (2,2 g, 11 mmol), N-tert-butanosulfonamida (2,4 g, 20 mmol) y tetraetóxido de titanio (9,1 g, 40 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) a 65 °C durante 12 h. La evaporación del solvente sobre gel de sílice y la purificación por cromatografía usando un gradiente de elución de acetato de etilo en heptano (0-100%) produjo 3,3 g (96%) del compuesto del título. MS m/z (ES) 308 $[M+1]^+$.

Ejemplo 76

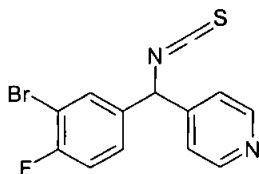
1-(3-Bromo-4-fluorofenil)-1-piridin-4-ilmetanamina



Se añadió tert-butilitio (1,5 M en pentano, 5 mL, 7,45 mmol) a THF (25 mL) a -105 °C en atmósfera de argón. Se añadió 4-yodopiridina (0,84 g, 4,09 mmol) en el transcurso de 10 minutos. Se añadió una solución de N-tert-butanosulfinil-3-bromo-4-fluorofenil-aldimina (1,14 g, 3,72 mmol) en THF (20 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -100 °C y después se enfrió rápidamente añadiendo agua (20 mL). La mezcla se particionó entre agua y acetato de etilo y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se volvió a disolver en metanol (25 mL), se añadió ácido clorhídrico (1 M en éter dietílico, 3,8 mL) y la mezcla se agitó durante toda la noche. La mezcla se particionó entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *al vacío*. Se purificó por cromatografía instantánea con un gradiente de metanol (0,1% 7 N en amoníaco) en diclorometano (0-10%) como eluyente, para dar 0,321 g (31% de rendimiento) del compuesto del título. MS (ESI) m/z 282 $[M+1]^+$.

Ejemplo 77

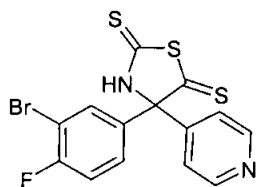
4-[(3-Bromo-4-fluorofenil)(isotiocianato)metil]piridina



Se añadió tiocarbonato de *O,O*-dipiridin-2-ilo (0,285 g, 1,23 mmol) a una solución de 1-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-piridin-4-ilmetanamina (0,230 g, 0,818 mmol) en diclorometano (18 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se diluyó con diclorometano (20 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *al vacío* para dar 0,252 g (95% de rendimiento) del compuesto del título. MS (ESI) m/z 324 $[M+1]^+$.

Ejemplo 78

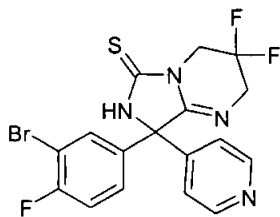
1,3-Tiazolidina-2,5-ditiona-4-(3-bromo-4-fluorobencil)piridina



Se añadió gota a gota una mezcla de 4-[(3-bromo-4-fluorofenil)(isotiocianato)metil]piridina (0,252 g, 0,77 mmol) y disulfuro de carbono (0,1 mL, 1,64 mmol) en tetrahidrofurano seco (6,1 mL) a -78°C a una solución en agitación *tert*-butoxido de potasio (0,138 g, 1,23 mmol) en tetrahidrofurano seco (6 mL). Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente mientras se agitaba durante toda la noche. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en cloroformo-acetato de etilo (1:1, 30 mL), se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *al vacío*. Se purificó por cromatografía en columna utilizando metanol (0-10%) en cloroformo, para dar 0,230 g (70% de rendimiento) del compuesto del título. MS (ES) m/z 400 $[M+1]^+$.

Ejemplo 79

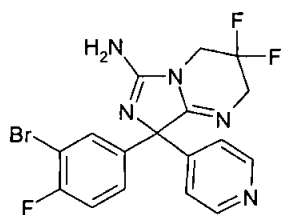
3,3-Difluoro-3,4,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidina-6(2H)-tione-4-(3-bromo-4-fluorobencil)piridina



Se disolvieron 1,3-tiazolidina-2,5-ditiona-4-(3-bromo-4-fluorobencil)piridina (0,230 g, 0,58 mmol), diclorhidrato de 2,2-difluoropropano-1,3-diamina crudo (0,63 mmol, descrito en Nanjappan, P. et al. *Tetrahedron*, 1994, 50 (29), 8617-8632) y diisopropiletilamina (0,84 mL, 4,9 mmol) en etanol (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 70 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se concentró, se volvió a disolver en diclorometano (30 mL), se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *al vacío*. Se purificó por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo (0-100%) en heptano dando 0,167 g (65% de rendimiento) del compuesto del título. MS (ES) m/z 442 $[M+1]^+$.

Ejemplo 80

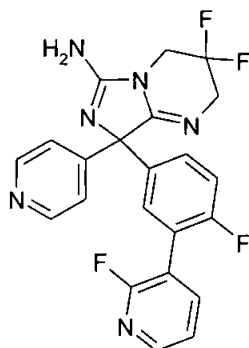
3,3-Difluoro-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina-4-(3-bromo-4-fluorobencil)piridina



Se añadió hidróperóxido de *tert*-butilo (70% en solución acuosa, 0,9 mL, 5,6 mmol) a una solución de 3,3-difluoro-3,4,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidina-6(2*H*)-tione-4-(3-bromo-4-fluorobencil)piridina (0,167 g, 0,38 mmol) y amoníaco (30% en solución acuosa, 1,7 mL) en metanol (10 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después la mezcla se concentró y el residuo se volvió a disolver en diclorometano (30 mL), se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó por cromatografía en columna usando metanol (0,1% 7 N en amoníaco) en diclorometano (0-10%) dando 0,086 g (54%) del compuesto del título. MS (ES) m/z 425 $[M+1]^+$.

Ejemplo 81

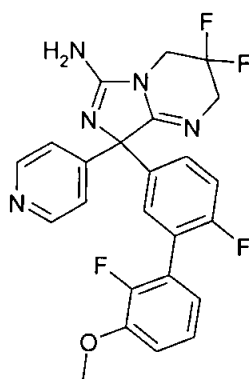
Acetato de 3,3-difluoro-8-[4-fluoro-3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina



Una mezcla de 3,3-difluoro-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina-4-(3-bromo-4-fluorobencil)piridina (0,020 g, 0,047 mmol), ácido 2-fluoropiridin-3-borónico (0,009 g, 0,061 mmol), aducto de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y
 5 diclorometano (0,004 g, 0,005 mmol) y carbonato de cesio (0,046 g, 0,141 mmol) en 1,2-dimetoxietano:agua:etanol (6:3:1, 1,5 mL) se calentó en un microondas a 130 °C durante 15 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se concentró, se disolvió en diclorometano (10 mL), se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *al vacío*. Se purificó por HPLC preparativa
 10 dando 0,017 g (82%) del compuesto del título. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8.49 (dd, *J*=4.52, 1.51 Hz, 2 H), 8.31 (d, *J*=4.27 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.72 - 7.61 (m, 2 H), 7.51 - 7.45 (m, 3 H), 7.32 (t, *J*=9.41 Hz, 1 H), 3.99 (t, *J*=12.42 Hz, 2 H), 3.82 (t, *J*=13.05 Hz, 2 H), 1.90 (s, 3 H); MS (ES) *m/z* 441 [M+1]⁺.

15 Ejemplo 82

Acetato de 3,3-difluoro-8-(2',6-difluoro-3'-metoxibifenil-3-*i*)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina

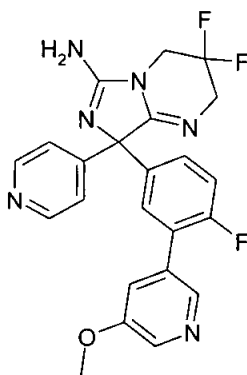


107

El compuesto del título se sintetizó tal como se describió en el ejemplo 81 con 86% de rendimiento, partiendo de ácido 2-fluoro-3-metoxi-bencenoborónico. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.50 (d, $J=6.02$ Hz, 2 H), 7.69 - 7.56 (m, 2 H), 7.48 (d, $J=6.02$ Hz, 2 H), 7.31 - 7.21 (m, 3 H), 6.95 - 6.80 (m, 1 H), 4.01 (t, $J=12.30$ Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.83 (t, $J=13.05$ Hz, 2 H), 1.90 (s, 3 H); MS (ES) m/z 470 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 83

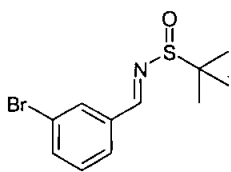
0,5 Acetato de 3,3-difluoro-8-[4-fluoro-3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina



El compuesto del título se sintetizó con tal como se describió en el ejemplo 81 con 79% de rendimiento, partiendo de ácido 5-metoxipiridina-3-borónico. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.49 (d, $J=4.90$ Hz, 2 H), 8.34 (d, $J=2.45$ Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.76 - 7.68 (m, 1 H), 7.63 - 7.53 (m, 1 H), 7.48 (d, $J=5.21$ Hz, 2 H), 7.43 (br. s., 1 H), 7.30 (t, $J=9.50$ Hz, 1 H), 4.00 (t, $J=12.10$ Hz, 2 H), 3.72 - 3.91 (m, 5 H), 1.88 (s, 2 H); MS (ES) m/z 453 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 84

N-tert-butanosulfinil 3-bromofenil-aldimina

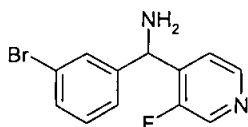


Se calentó una mezcla de 3-bromo-benzaldehído (3,7 g, 20 mmol), N-tert-butanosulfinamida (2,4 g, 20 mmol) y tetraetóxido de titanio (9,1 g, 40 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) a 65 °C durante 12 h. La evaporación del solvente sobre gel de sílice y la purificación por cromatografía usando un gradiente de acetato de etilo en

heptano (0-100%) como eluyente produjo 4,9 g (84%) del compuesto del título. MS m/z (ES) 290 $[M+1]^+$.

Ejemplo 85

5 1-(3-Bromofenil)-1-(3-fluoropiridin-4-il)metanamina

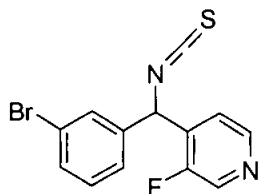


Se diluyó diisopropilamida de litio (2 M en tetrahidrofurano, 2,5 mL, 5,0 mmol) con tetrahidrofurano seco (10 mL) y se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota 3-fluoropiridina (0,43 mL, 5,0 mmol) en tetrahidrofurano seco (1 mL) y la
10 solución se agitó durante 30 minutos a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ antes de la adición de N-tert-butanosulfinil-3-bromofenil aldimina (0,91 g, 3,1 mmol) en tetrahidrofurano seco (1 mL). Después de 5 minutos la reacción se enfrió rápidamente por adición de cloruro de amonio acuoso. El tratamiento acuoso y la extracción con acetato de etilo, seguida de purificación por cromatografía en sílice usando acetato de etilo/en heptano (1:1) como eluyente, dio la
15 sulfinamida intermedia (0,9 g, 2,33 mmol). El tratamiento con ácido clorhídrico (1 M en éter dietílico, 3 equivalentes) en metanol/éter dietílico (5 mL) durante 10 minutos, la concentración *al vacío*, la extracción entre acetato de etilo y carbonato de potasio acuoso, el secado sobre carbonato de potasio y la evaporación *al vacío* dieron 0,60 g (43%) del compuesto del título. MS m/z (APCI) 282 $[M+1]^+$.

20

Ejemplo 86

4-[(3-Bromofenil)(isotiocianato)metil]-3-fluoropiridina



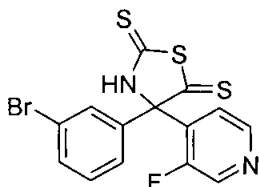
Se añadió en porciones tiocarbonildiiimidazol (0,37 g, 2,1 mmol) a una solución en
25 agitación de 1-(3-bromofenil)-1-(3-fluoropiridin-4-il)metanamina (0,60 g, 2,1 mmol) en diclorometano a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de agitar durante 2h, la solución se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó,

109

produciendo 0.70 g de el compuesto del título con rendimiento cuantitativo. MS m/z (APCI) 324 $[M+1]^+$.

Ejemplo 87

5 4-(3-Bromofenil)-4-(3-fluoropiridin-4-il)-1,3-tiazolidina-2,5-ditiona

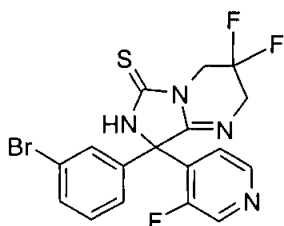


Se añadió gota a gota una mezcla de 4-[(3-bromofenil)(isotiocianato)metil]-3-fluoropiridina (0,70 g, 2,1 mmol) y disulfuro de carbono (0,27 mL, 4,4 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 mL) a una solución en agitación de *tert*-butóxido de potasio (0,33 g, 2,9 mmol) en tetrahidrofurano seco (25 mL) a -78°C . Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente en 30 minutos. La concentración *al vacío*, la extracción entre acetato de etilo y solución saturada de cloruro de sodio, el secado sobre sulfato de sodio y la evaporación *al vacío* dieron 0,80 g (95%) del compuesto del título. MS m/z (APCI) 400 $[M+1]^+$.

15

Ejemplo 88

8-(3-Bromofenil)-3,3-difluoro-8-(3-fluoropiridin-4-il)-3,4,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6(2*H*)-tione



20 Se mezclaron 4-(3-bromofenil)-4-(3-fluoropiridin-4-il)-1,3-tiazolidina-2,5-ditiona (0,80 g, 2,0 mmol), clorhidrato de 2,2'-difluoro-1,3-diaminopropano (0,38 g, 2,1 mmol) y trietilamina (0,73 mL, 5,2 mmol) en etanol (10 mL) y se calentaron a 70°C durante 12 h. La mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó primero con carbonato de sodio acuoso y luego con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente. Se purificó por

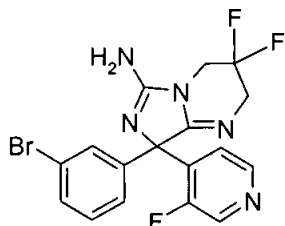
25

110

cromatografía en sílice usando acetato de etilo en heptano (0-100%) dando 0,50 g (56%) del compuesto del título. MS m/z (APCI) 443 $[M+1]^+$.

Ejemplo 89

5 8-(3-Bromofenil)-3,3-difluoro-8-(3-fluoropiridin-4-il)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-
a]pirimidin-6-amina

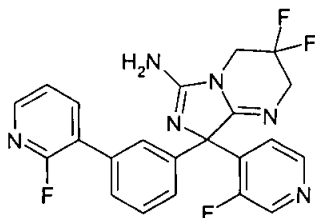


Se disolvió 8-(3-bromofenil)-3,3-difluoro-8-(3-fluoropiridin-4-il)-3,4,7,8-
tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidina-6(2H)-tione (0,50 g, 1,1 mmol) en metanol (10 mL) y
10 se añadieron hidróxido de amonio (30% en solución acuosa, 5 mL) e hidroperóxido de tert-
butilo (70% en solución acuosa, 3,1 mL, 23 mmol). La reacción se calentó a 40 °C durante
12 h. La concentración *al vacío*, la extracción entre acetato de etilo y agua, el secado sobre
sulfato de sodio y la evaporación del solvente *al vacío* produjeron 0,45 g (93%) del
compuesto del título. MS m/z (APCI) 426 $[M+1]^+$.

15

Ejemplo 90

3,3-Difluoro-8-(3-fluoropiridin-4-il)-8-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-2,3,4,8-
tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina



20 Se disolvió 8-(3-Bromofenil)-3,3-difluoro-8-(3-fluoropiridin-4-il)-2,3,4,8-
tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina (0.10 g, 0.24 mmol) en 1,2-
dimetoiyetano:agua:
etanol (6:3:1, 3 mL), y se añadieron ácido 2-fluoro-3-piridilborónico (0.067 g, 0.48 mmol)
y carbonato de cesio (0.23 g, 0.71 mmol). Se borboteó nitrógeno en la solución durante 5

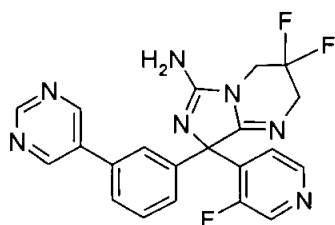
AAA

minutos. Se añadió cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,020 g, 0,02 mmol) y la reacción se calentó a 130 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1 h en un horno de microondas. La concentración al vacío, el tratamiento acuoso con acetato de etilo y agua y la evaporación del solvente *al vacío* seguida de purificación por HPLC preparativa,

5 produjeron 0,009 g (9%) del compuesto del título. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8.43 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8.18 (m, 1 H), 8.04 (m, 1 H), 7.79 (m, 1 H), 7.62 (m, 2 H), 7.53 (m, 1 H), 7.41 (m, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 4.13 – 3.95 (m, 2 H), 3.91 – 3.69 (m, 2 H). MS *m/z* (APCI) 441 [M+1]⁺.

10 Ejemplo 91

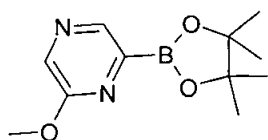
3,3-Difluoro-8-(3-fluoropiridin-4-il)-8-(3-pirimidin-5-ilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina



El compuesto del título se sintetizó tal como se describió en el ejemplo 90 con 6% de
15 rendimiento, partiendo de ácido pirimidina-5-borónico excepto que el tiempo de reacción fue de 30 minutos. ¹H RMN (CD₃OD) δ 9.16 (s, 1 H), 9.07 (s, 2 H), 8.42 (m, 2 H), 7.89 (s, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.61 (m, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 4.16 – 3.97 (m, 2 H), 3.95 – 3.74 (m, 2 H); MS *m/z* (APCI) 424 [M+1]⁺.

20 Ejemplo 92

2-Metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazina

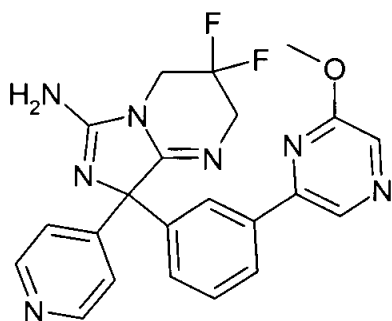


Se dejó reaccionar una mezcla de 2-cloro-6-metoxipirazina (0,50 g, 3,46 mmol),
bis(pinacolato)diboro (0,966 g, 3,80 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,095 g,
25 0,10 mmol), triciclohexil fosfina (0,116 g, 0,42 mmol) y acetato de potasio (0,509 g, 5,19

mmol) en 1,2-dimetoxietano (10 mL) durante 3 h a 150 °C en un microondas en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se particionó entre agua y éter dietílico, y las fases orgánicas se juntaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar 1,15 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título que se usó en el siguiente paso de reacción sin purificación posterior. MS (CI) m/z 237.

Ejemplo 93

Acetato de 3,3-difluoro-8-[3-(6-metoxipirazin-2-il)fenil]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina



El compuesto del título se sintetizó tal como se describió en el ejemplo 67 con 78% de rendimiento, partiendo de 2-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazine. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.68 (s, 1 H), 8.49 (d, $J=5.02$ Hz, 2 H), 8.27 (d, $J=14.05$ Hz, 2 H), 7.97 (d, $J=7.53$ Hz, 1 H), 7.59 - 7.49 (m, 3 H), 7.44 (t, $J=7.65$ Hz, 1 H), 4.10 - 3.93 (m, 5 H), 3.84 (t, $J=12.67$ Hz, 2 H), 1.89 (s, 2 H); MS (ES) m/z 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ensayos

Los compuestos se probaron en al menos uno de los siguientes ensayos:

β - Enzima Secretasa

La enzima usada en los ensayos de Escisión IGEN, Fluorescente, TR-FRET y BiaCore se describe de la manera siguiente:

La parte soluble de la β -secretasa humana (AA 1 – AA 460) se clonó en el vector de expresión de mamífero ASP2-Fc10-1-IRES-GFP-neoK. El gen se fusionó al dominio de Fc de IgG1 (marcador de afinidad) y se clonó establemente en células HEK 293. sBACE-Fc

purificada se almacena en solución reguladora de Tris, a pH 9,2 y tiene una pureza de 95 %.

Ensayo de escisión IGEN

5 Se diluyó la enzima hasta 43 µg/mL en MES 40 mM a pH 5,0. El sustrato IGEN se diluyó hasta 12 µM en MES 40 mM a pH 5,0. Los compuestos se diluyeron hasta la concentración deseada en dimetilsulfóxido (la concentración final de dimetilsulfóxido en el ensayo es 5 %). El ensayo se realizó en una placa de PCR de 96 pocillos de Greiner (N° 650201). Se agregaron a la placa el compuesto en dimetilsulfóxido (3 µL) y la enzima (27
10 µL) y se preincubaron durante 10 min. La reacción se comenzó con sustrato (30 µL). La dilución final de la enzima fue 20 µg/ml y la concentración final del sustrato fue 6 µM. Después de 20 minutos de reacción a temperatura ambiente (TA), la reacción se detuvo extrayendo 10 µL de la mezcla de reacción y diluyéndolos 1:25 en Trizma-HCl 0,2 M a pH 8,0. El producto se cuantificó agregando 50 µL de una dilución 1:5000 del anticuerpo del
15 neoepítipo a 50 µL de la dilución 1:25 de la mezcla de reacción (todos los anticuerpos y las perlas recubiertas de estreptavidina se diluyeron en PBS que contenía BSA al 0,5 % y Tween 20 al 0,5 %). Después, se agregaron 100 µL de perlas recubiertas con estreptavidina 0,2 mg/mL (Dynabeads M-280) y se añadió una dilución 1:5.000 de anticuerpo de cabra anti-conejo rutenilado (Ru-GαR). Se midió la electroquimioluminiscencia de la mezcla en
20 un analizador BioVeris M8 después de 2 horas de incubación con agitación a TA. El control de dimetilsulfóxido definió el nivel de 100 % de actividad y el 0 % de actividad se definió por exclusión de la enzima (usando en su lugar solución reguladora MES 40 mM a pH 5,0).

25 *Ensayo fluorescente*

Se diluyó la enzima hasta 52 µg/mL en MES 40 mM a pH 5,0. El sustrato (Dabcyl-Edans) se diluyó hasta 30 µM en MES 40 mM a pH 5,0. Los compuestos se diluyeron hasta la concentración deseada en dimetilsulfóxido (la concentración final de dimetilsulfóxido en el ensayo es 5 %). El ensayo se realizó en una placa Corning de 384 pocillos, de fondo
30 redondo, de bajo volumen, de superficie no adherente (Corning N° 3676). Se añadió la enzima (9 µL) junto con 1 µL de compuesto en dimetilsulfóxido a la placa que se preincubó durante 10 min. Se añadió el sustrato (10 µL) y la reacción procedió en la

oscuridad a TA durante 25 min. La dilución final de la enzima fue de 23 µg/ml y la concentración final de sustrato fue 15 µM (Km de 25 µM). La fluorescencia del producto se midió en un lector de placas Victor II con una longitud de onda de excitación de 360 nm y una longitud de onda de emisión de 485 nm usando un protocolo para el péptido de Edans marcado. El control de dimetilsulfóxido definió el nivel de 100 % de actividad y el 0 % de actividad se definió por exclusión de la enzima (usando en su lugar solución reguladora MES 40 mM a pH 5,0).

Ensayo TR-FRET

La enzima se diluyó hasta 6 µg/mL y el sustrato (Europium) CEVNLDAEFK (Qsy7) hasta 200 nM en solución reguladora de reacción (acetato de sodio, triton x-100, EDTA pH 4,5). Los compuestos se diluyeron hasta la concentración deseada en dimetilsulfóxido (la concentración final de dimetilsulfóxido en el ensayo es 5 %). El ensayo se realizó en una placa Costar de 384 pocillos, de fondo redondo, de bajo volumen, de superficie no adherente (Corning N° 3676). Se agregaron la enzima (9 µL) y 1 µL del compuesto en dimetilsulfóxido a la placa, se mezclaron y se preincubaron durante 10 min. Se añadió el sustrato (10 µL) y la reacción procedió en la oscuridad a TA durante 15 min. La reacción se detuvo por adición de 7 µL de acetato de sodio a pH 9. La fluorescencia del producto se midió en un lector de placas Victor II con una longitud de onda de excitación de 340 nm y una longitud de onda de emisión de 615 nm. La concentración final de la enzima fue de 2,7 µg/ml y la concentración final del sustrato fue 100 nM (Km de 290 nM). El control de dimetilsulfóxido definió el nivel de 100 % de actividad y el 0 % de actividad se definió por exclusión de la enzima (usando en su lugar solución reguladora de reacción).

Preparación del chip sensor de BACE Biacore

Se analizó BACE en un instrumento Biacore 3000 uniendo un isómero del estado de transición peptídico (TSI) o una versión mezclada del TSI peptídico a la superficie de un chip sensor CM5 Biacore. La superficie del chip sensor CM5 tiene 4 canales diferentes que se pueden usar para acoplar los péptidos. El péptido mezclado KFES-estatina-ETIAEVENV se acopló al canal 1 y el inhibidor de TSI KTEEISEVN-estatina-VAEF se acopló al canal 2 del mismo chip. Los dos péptidos se disolvieron a 0,2 mg/mL en acetato de sodio 20 mM a pH 4,5 y después las soluciones se centrifugaron a 14K rpm para

115

eliminar todas las partículas. Los grupos carboxilo de la capa de dextrano se activaron inyectando una mezcla uno a uno de N-etil-N' (3-dimetilaminopropil)-carbodiimida 0,5 M y N-hidroxisuccinimida 0,5 M a 5 µL/min durante 7 min. Después la solución madre del péptido de control se inyectó en el canal 1 durante 7 min a 5 µL/min y después los
5 restantes grupos carboxilo activados se bloquearon por inyección de etanolamina 1 M durante 7 min a 5 µL/min.

Protocolo del ensayo de BACE Biacore

El ensayo de BACE Biacore se hizo por dilución de BACE a 0,5 µM en solución reguladora de acetato de sodio a pH 4,5 (la solución reguladora de análisis menos dimetilsulfóxido). La enzima BACE diluida se mezcló con dimetilsulfóxido o el
10 compuesto se diluyó en dimetilsulfóxido a una concentración final de 5 % de dimetilsulfóxido. La mezcla BACE/inhibidor se incubó durante 30 minutos a TA antes de inyectarse sobre los canales 1 y 2 del chip CM5 de Biacore a una velocidad de 20 µL/min.
15 Como BACE se unió al chip la señal se midió en unidades de respuesta (UR). La unión de BACE al inhibidor de TSI en el canal 2 dio una cierta señal. La presencia de un inhibidor de BACE redujo la señal al unirse a BACE e inhibir la interacción con el TSI peptídico en el chip. Cualquier unión al canal 1 fue no específica y se restó de las respuestas del canal 2. El control de dimetilsulfóxido se definió como el 100 % y el efecto del compuesto se
20 informó como porcentaje de inhibición del control de dimetilsulfóxido.

Ensayos de células enteras de beta-secretasa

Generación de HEK293-APP695

El plásmido pcDNA3.1 que codifica el ADNc del APP695 humano de tamaño normal se
25 transfectó establemente en células HEK 293 usando el reactivo de transfección Lipofectamina según el protocolo del fabricante (Invitrogen). Las colonias se seleccionaron con 0,1-0,5 mg/mL de zeocina. Se realizó clonación de dilución limitada para generar líneas celulares homogéneas. Los clones se caracterizaron por los niveles de expresión de APP y Aβ secretada en los medios acondicionados usando un ensayo de
30 ELISA desarrollado internamente.

Cultivo de células para HEK293-APP695

MB

Las células HEK293 que expresan establemente APP (HEK293-APP695) humana tipo silvestre se cultivaron a 37 °C, con 5 % de CO₂ en DMEM que contenía glucosa 4.500 g/L, GlutaMAX y piruvato de sodio complementado con 10 % de FBS, 1 % de aminoácidos no esenciales y 0,1 mg/mL del antibiótico de selección zeocina.

5

Ensayo de liberación de A β 40

Se cosecharon las células HEK293-APP695 a una confluencia de 80-90 % y se sembraron a una concentración de $0,2 \times 10^6$ células/mL, 100 mL de suspensión de células/pocillo, sobre una placa recubierta de poli-D-lisina de 96 pocillos y fondo negro transparente.

- 10 Después de la incubación durante toda la noche a 37 °C, 5 % de CO₂, el medio celular se reemplazó con medio de cultivo celular con penicilina y estreptomina (100 U/mL, 100 μ g/mL, respectivamente) que contenía los compuestos de prueba en una concentración final de dimetilsulfóxido de 1 %. Las células se expusieron a los compuestos de prueba durante 24 h a 37 °C, 5 % de CO₂. Para cuantificar la cantidad de A β liberada, se
- 15 transfirieron 100 μ L de medio celular a una placa de polipropileno de 96 pocillos de fondo redondo (placa de ensayo). La placa de células se guardó para el ensayo de ATP, según se describe más adelante. A la placa de ensayo, se le agregaron 50 μ L de la solución de detección primaria que contenía 0,5 μ g/mL de anticuerpo de conejo anti-A β 40 y 0,5 μ g/mL del anticuerpo 6E10 monoclonal de ratón biotinilado en DPBS con 0,5 % de BSA y
- 20 0,5 % de Tween-20 por pocillo y se incubó durante toda la noche a 4 °C. Después, se agregaron 50 μ L de la solución de detección secundaria que contenía 0,5 μ g/mL de un anticuerpo de cabra anti-conejo rutenilado y 0,2 mg/mL de perlas recubiertas de estreptavidina (Dynabeads M-280) por pocillo. La placa se agitó vigorosamente a TA durante 1-2 horas. Después se midió la electroquimioluminiscencia de la placa en un
- 25 Analizador BioVeris M8.

Cultivo celular para SH-SY5Y

Se cultivaron células SH-SY5Y a 37 °C con 5% de CO₂ en DMEM/F-12 1:1 que contenía GlutaMAX complementado con HEPES 1 mM, 10 % de FBS y 1 % de aminoácidos no

30 esenciales.

M7

Ensayo de liberación de sAPP β

Se cosecharon células SH-SY5Y a 80-90 % de confluencia y se sembraron a una concentración de $1,5 \times 10^6$ células/mL, 100 mL de suspensión/pocillo, sobre una placa de cultivo tisular de 96 pocillos de fondo plano, negra transparente. Después de 7 horas de incubación a 37 °C, 5 % de CO₂, el medio celular se reemplazó con 90 μ L de medio de cultivo de células con penicilina y estreptomicina (100 U/mL, 100 μ g/mL, respectivamente) que contenía los compuestos de prueba en una concentración final de dimetilsulfóxido de 1 %. Las células se expusieron a los compuestos de prueba durante 18 h a 37 °C, 5 % de CO₂. Para medir la sAPP β liberada en el medio celular, se usaron microplacas de sAPP β de Meso Scale Discovery (MSD) y el ensayo se realizó según el protocolo del fabricante. En resumen, se transfirieron 25 μ L del medio celular a una microplaca de MSD sAPP β bloqueada previamente. La placa de células se guardó para el ensayo de ATP, según se describe más adelante. El sAPP β se capturó durante la agitación a TA durante 1 hora, mediante anticuerpos salpicados en los pocillos de la microplaca. Después de múltiples lavados, se añadió el anticuerpo de detección marcado SULFO-TAG (25 μ L/pocillo, concentración final 1 nM) a la placa de ensayo y la placa se incubó con agitación a TA durante 1 hora. Después de múltiples lavados, se agregaron 150 μ L/pocillo de solución reguladora T Read a la placa. Después de 10 minutos a TA se leyó la electroquimioluminiscencia de la placa en el SECTOR™ Imager.

Ensayo de ATP

Como se indicó antes, después de transferir el medio para análisis de A β 40 o sAPP β de la placa de células, la placa se usó para analizar la citotoxicidad usando un juego de reactivos de proliferación celular/citotoxicidad ViaLight™ Plus de Cambrex BioScience que mide el ATP celular total. El ensayo se realizó según el protocolo del fabricante. En resumen, se agregaron 50 μ L de reactivo de lisis celular por pocillo. Las placas se incubaron a TA durante 10 min. Dos minutos después del agregado de 100 μ L de reactivo para ATP ViaLight™ Plus reconstituido, se midió la luminiscencia en un contador multietiqueta Wallac Victor² 1420.

Ensayo de hERG

Cultivo celular

Las células K1 (CHO) de ovario de hámster chino que expresan hERG (descritas por Persson, Carlsson, Duker, & Jacobson, 2005) se cultivaron hasta semi confluencia a 37 °C en un ambiente humedecido (5% de CO₂) en medio F-12 Ham que contenía L-glutamina, 10% de suero de feto de ternero (FCS, por sus siglas en inglés) y 0,6 mg/ml de higromicina (todos de Sigma-Aldrich). Antes de usarla, se lavó la monocapa usando una alícuota calentada previamente (37 °C) de 3 ml de Versene 1:5.000 (Invitrogen). Después de la aspiración de esta solución, el matraz se incubó a 37 °C en una estufa con otros 2 mL de Versene 1:5.000 durante un período 6 minutos. Después las células se desprendieron de la parte inferior del matraz golpeando suavemente y después se agregaron al matraz 10 mL de solución salina amortiguada con fosfato de Dulbecco que contenía calcio (0,9 mM) y magnesio (0,5 mM) (PBS; Invitrogen) y se aspiraron al interior de un tubo de centrifuga de 15 mL antes de la centrifugación (50 g, durante 4 min). Se desechó el sobrenadante resultante y el sedimento se volvió a suspender con cuidado en 3 mL de PBS. Se extrajo una alícuota de 0,5 mL de la suspensión de células y se determinó el número de células viables (basado en la exclusión de azul de tripano) en un lector automático (Cedex; Innovatis) de modo que el volumen de la resuspensión de células se pudiera ajustar con PBS para dar la concentración final deseada de células. Es la concentración de células en este punto del ensayo la que se cita cuando se hace referencia a este parámetro. Las células CHO-Kv1.5, que se usaron para ajustar el desplazamiento del voltaje en el IonWorks™ HT, se mantuvieron y se prepararon para usar, de la misma manera.

Electrofisiología

Los principios y el funcionamiento de este dispositivo fueron descritos por Shroeder, Neagle, Trezise & Worley, 2003. En resumen, la tecnología se basa en una placa de 384 pocillos (PatchPlate™) en la que se intenta un registro en cada pocillo usando succión para colocar y mantener una célula en un orificio pequeño que separa dos cámaras de fluido aisladas. Una vez que ha tenido lugar el sellado, la solución de la parte inferior de la PatchPlate™ se cambia por una que contiene anfotericina B. Ésta permeabiliza el parche de la membrana celular cubriendo el orificio de cada pocillo y permite, en efecto, que se haga un registro de pinzado de parche perforado de toda la célula.

Se utilizó un instrumento A β -test IonWorks™ HT de Essen. No existe la posibilidad de calentar las soluciones en este dispositivo por consiguiente se opera a temperatura ambiente (~21 °C), de la manera siguiente. Se cargó el depósito de la posición “amortiguador” con 4 mL PBS y el que está en la posición “células” con la suspensión de células CHO- hERG descrita antes. Se colocó una placa de 96 pocillos (de fondo en V, Greiner Bio-one) que contenía los compuestos que se iban a analizar (3 veces más concentrados que su concentración final de prueba) en la posición “placa 1” y se pinzó una PatchPlate™ en la estación PatchPlate™. Cada placa de compuesto se dispuso en 12 columnas para permitir la construcción de 10 curvas de 8 puntos de efecto de la concentración; las dos columnas restantes de la placa se tomaron con vehículo (concentración final 0,33% de DMSO), para definir la línea de base del ensayo y una concentración bloqueante de cisaprida por encima de la máxima (concentración final 10 μ M) para definir el nivel de inhibición del 100%. Las cabezas fluídicas (cabeza-F) del IonWorks™ HT agregaron después 3,5 μ L de PBS a cada pocillo de la PatchPlate™ y se perfundió su parte inferior con solución “interna” que tenía la composición siguiente (en mM): Gluconato de potasio 100, KCl 40, $MgCl_2$ 3.2, EGTA 3 y HEPES 5 (todos de Sigma-Aldrich; pH 7,25-7,30 usando KOH 10 M). Después de cebar y eliminar las burbujas, las cabezas electrónicas (cabeza-E) se desplazaron alrededor de la PatchPlate™ realizando la prueba del orificio (es decir, aplicando un pulso de voltaje para determinar si el orificio de cada pocillo estaba abierto). Después la cabeza-F distribuyó 3,5 μ L de la suspensión de células descrita antes en cada pocillo de la PatchPlate™ y se les dio 200 segundos a las células para que alcanzaran y sellaran el edificio en cada pocillo. A continuación de esto, la cabeza-E se desplazó alrededor de la PatchPlate™ para determinar la resistencia del sello obtenida en cada pocillo. A continuación, la solución de la parte inferior de la PatchPlate™ se cambió a solución “acceso” que tenía la composición siguiente (en mM): KCl 140, EGTA 1, $MgCl_2$ 1 y HEPES 20 (pH 7,25-7,30 usando KOH 10 M) más 100 μ g/ml de anfotericina B (Sigma-Aldrich). Después de dejar 9 minutos para que tuviera lugar la perforación del parche, la cabeza-E se desplazó alrededor de los 48 pocillos de la PatchPlate™ a la vez para obtener una medición de la corriente hERG previa al compuesto. Después la cabeza-F añadió 3,5 μ L de solución de cada pocillo de la placa compuestos a los cuatro pocillos de la PatchPlate™ (la concentración final de DMSO en cada pocillo fue de 0,33%). Esto se logró desplazándose desde el pocillo más diluido al

pocillo más concentrado de la placa de compuestos para minimizar el impacto de cualquier arrastre de compuestos. Después de aproximadamente 3,5 minutos de incubación, la cabeza-E se desplazó alrededor de los 384 pocillos de la PatchPlate™ para obtener mediciones de corriente hERG posteriores a los compuestos. De esta manera, se pudieron

5 producir curvas no acumulativas de efecto de la concentración donde, siempre que se logre el criterio de aceptación en un porcentaje suficiente de los pocillos (consulte a continuación), el efecto de cada concentración de compuesto de prueba se basó en registrar entre 1 y 4 células.

10 La corriente hERG previa y posterior a los compuestos se evocó mediante un único pulso de voltaje que consistió en un periodo de 20 s manteniendo a -70 mV, un paso de 160 ms a -60 mV (para obtener una estimación de la fuga), un paso de 100 ms otra vez hacia atrás a -70 mV, un paso de 1 s a +40 mV, un paso de 2 s a -30 mV y finalmente un paso de 500 ms a -70mV. Entre medio de los pulsos de voltaje previos y posteriores a los compuestos

15 no hubo pinzado del potencial de la membrana. Se sustrajo la fuga de las corrientes basada en la estimación de la corriente evocada durante el paso de +10 mV al comienzo del protocolo de pulso de voltaje. Todas las desviaciones de voltaje en el IonWorks™ HT se ajustaron de una de dos maneras. Al determinar la potencia de un compuesto, se aplicó una rampa de voltaje de despolarización a las células CHO-Kv1.5 y el voltaje se anotó como si

20 hubiera un punto de inflexión en el trazado de la corriente (es decir, el punto en el cual la activación del canal se vio en el protocolo de rampa). El voltaje al cual ocurrió esto había sido determinado previamente usando el mismo comando de voltaje que en electrofisiología convencional y se encontró que era -15 mV (no se muestran los datos); en consecuencia podría haber ingresado un potencial de desnivel en el software del

25 IonWorks™ HT usando este valor como punto de referencia. Al determinar las propiedades electrofisiológicas básicas de hERG, se ajustaron todas las desviaciones determinando el potencial inverso de la corriente de cola de hERG en el IonWorks™ HT, en comparación con los encontrados en electrofisiología convencional (-82 mV) y después haciendo el ajuste necesario de las desviaciones en el software del IonWorks™ HT. Se

30 tomó una muestra de la señal de corriente a 2,5 kHz.

La magnitud de la corriente hERG previa y posterior al barrido la midió automáticamente el software del IonWorks™ de la fuga sustraída de los trazados tomando un promedio de 40 ms de la corriente durante el período de mantenimiento inicial a -70 mV (corriente de base) y sustrayendo esto del pico de la respuesta de la corriente de cola. Los criterios de aceptación para las corrientes evocadas en cada pocillo fueron: resistencia de sellado previa al barrido >60 MΩ, amplitud de la corriente de cola de hERG previa al barrido >150 pA; resistencia de sellado posterior al barrido >60 MΩ. Se evaluó el grado de inhibición de la corriente de hERG dividiendo la corriente hERG posterior al barrido entre la respectiva corriente hERG previa al barrido para cada pocillo.

10

Resultados

Los valores de CI50 típicos para los compuestos de la presente invención están en el rango de aproximadamente 1 a aproximadamente 10.000 nM. Los datos biológicos de los compuestos finales ejemplificados se proporcionan a continuación en la tabla 1.

15

Tabla 1

N° de ejemplo	CI50 en ensayo TR-FRET (nM)
13	353
14	72
15	117
16	53
17	150
18	89
19	74
20	396
21	107
22	418
23	99
24	390
25	5084
26	25
27	66
28	5074
29	87
30	328

122

31	79
32	515
33	265
34	186
35	57
36	267
37	99
43	152
44	656
50	74
51	472
57	3793
63	68
64	247
67	38
68	59
69	29
70	41
71	120
72	68
73	61
74	110
81	49
82	42
83	48
90	290
91	440
93	Sin valor todavia

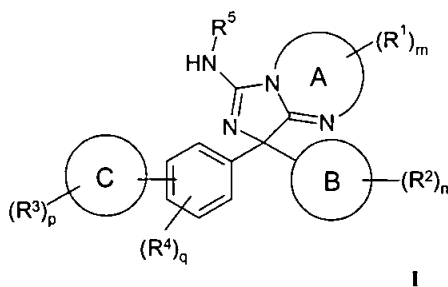
5

10

15

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula I:



en donde

A se selecciona independientemente de un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^1 ;

B se selecciona independientemente de un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^2 ;

C se selecciona independientemente de fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^3 ;

R^1 se selecciona independiente de halógeno, ciano, nitro, OR^6 , alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alquilarilo C_{0-6} , alquilheteroarilo C_{0-6} , alquil C_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquil C_{0-6} cicloalquenilo C_{3-6} , alquil C_{0-6} cicloalquinilo C_{3-6} , alquil C_{0-6} heterociclilo C_{3-6} , NR^6R^7 , $CONR^6R^7$, $NR^6(CO)R^7$, $O(CO)R^6$, CO_2R^6 , COR^6 , $(SO_2)NR^6R^7$, $NR^6(SO_2)R^7$, SOR^6 , SO_2R^6 , OSO_2R^6 y SO_3R^6 , en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alquilarilo C_{0-6} , alquilheteroarilo C_{0-6} , alquil C_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquil C_{0-6} cicloalquenilo C_{3-6} , alquil C_{0-6} cicloalquinilo C_{3-6} y alquil C_{0-6} heterociclilo C_{3-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más D; o

dos sustituyentes R^1 junto con el átomo al cual están unidos pueden formar un anillo cíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más D;

R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de halógeno, ciano, nitro, OR^6 , alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alquilarilo C_{0-6} , alquilheteroarilo C_{0-6} , alquil C_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquil C_{0-6} cicloalquenilo C_{3-6} , alquil C_{0-6} cicloalquinilo C_{3-6} , alquil C_{0-6} heterociclilo C_{3-6} , NR^6R^7 , $CONR^6R^7$, $NR^6(CO)R^7$, $O(CO)R^6$, CO_2R^6 , COR^6 , $(SO_2)NR^6R^7$, $NR^6(SO_2)R^7$, SO_2R^6 , SOR^6 , OSO_2R^6 y SO_3R^6 , en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alquilarilo C_{0-6} , alquilheteroarilo C_{0-6} , alquil C_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquil C_{0-6} cicloalquenilo C_{3-6} , alquil C_{0-6} cicloalquinilo C_{3-6} y alquil C_{0-6} heterociclilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con uno o más D; o

dos sustituyentes R^2 , R^3 o R^4 junto con los átomos a los cuales están unidos pueden formar un anillo cíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más D;

R^5 se selecciona independientemente de hidrógeno, ciano, OR^6 , alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alquilarilo C_{0-6} , alquilheteroarilo C_{0-6} , alquil C_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquil C_{0-6} cicloalquenilo C_{3-6} , alquil C_{0-6} cicloalquinilo C_{3-6} , alquil C_{0-6} heterociclilo C_{3-6} , $CONR^6R^7$, CO_2R^6 , COR^6 , SO_2R^6 y SO_3R^6 , en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alquilarilo C_{0-6} , alquilheteroarilo C_{0-6} , alquil C_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquil C_{0-6} cicloalquenilo C_{3-6} , alquil C_{0-6} cicloalquinilo C_{3-6} y alquil C_{0-6} heterociclilo C_{3-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más D;

D se selecciona independientemente de halógeno nitro, CN, OR^6 , alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alquilarilo C_{0-6} , alquilheteroarilo C_{0-6} , alquil C_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquil C_{0-6} cicloalquenilo C_{3-6} , alquil C_{0-6} cicloalquinilo C_{3-6} , alquilheterociclilo C_{0-6} , fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, NR^6R^7 , $CONR^6R^7$, $NR^6(CO)R^7$, $O(CO)R^6$, CO_2R^6 , COR^6 , $(SO_2)NR^6R^7$, $NR^6SO_2R^7$, SO_2R^6 , SOR^6 , OSO_2R^6 y SO_3R^6 , en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alquilarilo C_{0-6} , alquilheteroarilo C_{0-6} , alquil C_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquil C_{0-6} cicloalquenilo C_{3-6} , alquil C_{0-6} cicloalquinilo C_{3-6} o alquilheterociclilo C_{0-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, OR^6 , alquilo C_{1-6} , fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alquilarilo C_{0-6} , alquilheteroarilo C_{0-6} , alquil C_{0-6} cicloalquilo C_{3-6} , alquil C_{0-6} cicloalquenilo C_{3-6} , alquil C_{0-6} cicloalquinilo C_{3-6} , alquilheterociclilo C_{0-6} ; o

- 5 R^6 and R^7 juntos pueden formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S;

$m = 0, 1, 2 \text{ ó } 3$;

$n = 0, 1, 2 \text{ ó } 3$;

10 $p = 0, 1, 2 \text{ ó } 3$;

$q = 0, 1, 2 \text{ ó } 3$;

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

15

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A es un anillo heterocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^1 .

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde B es un anillo heteroaromático de 6 miembros.

20

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde B es un piridilo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde B es un anillo heteroaromático de 5 miembros.

25

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde B se selecciona de furilo, tienilo y tiazolilo.

30 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^5 es hidrógeno.

126

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde m es 0.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde m es 2.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R¹ es halógeno.
11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde n es 0.
12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde q es 0.
13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde C es fenilo sustituido con uno o más R³.
14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en donde R³ se selecciona independientemente de halógeno, ciano, OR⁶, alquilo C₁₋₆ y OSO₂R⁶ en donde dicho alquilo C₁₋₆ está sustituido con uno o más D; D es halógeno y R⁶ es alquilo C₁₋₆.
15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde C es pirimidilo.
16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde C es piridilo, sustituido con uno o más R³.
17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en donde R³ se selecciona independientemente de halógeno, ciano y OR⁶, y R⁶ es alquilo C₁₋₆.
18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A es un anillo heterocíclico de 6 miembros;

B es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^2 ;

C se selecciona independientemente de fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^3 ;

- 5 R^3 se selecciona independientemente de halógeno, ciano, OR^6 , alquilo C_{1-6} y OSO_2R^6 en donde dicho alquilo C_{1-6} está sustituido con uno o más D;

R^5 es hidrógeno;

D es halógeno;

R^6 es alquilo C_{1-6} ;

- 10 $m=0$;

$n=0$;

$p=0,1$ ó 2 ;

$q=0$.

- 15 19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

A es un anillo heterocíclico de 6 miembros sustituido con uno o más R^1 ;

B es un anillo heteroaromático de 6 miembros;

C es fenilo, o un anillo heteroaromático de 6 miembros sustituido con uno o más R^3 ;

R^1 es halógeno;

- 20 R^3 se selecciona de halógeno y OR^6 ;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es alquilo C_{1-6} ;

$m=2$;

$n=0$;

- 25 $p=1$ ó 2 ;

$q=0$.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

A es un anillo heterocíclico de 6 miembros sustituido con uno o más R^1 ;

- 30 B es un anillo heteroaromático de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^2 ;

C es fenilo, o un anillo heteroaromático de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^3 ;

- R¹ es halógeno;
R² es halógeno;
R³ se selecciona de halógeno y OR⁶;
R⁴ es halógeno;
5 R⁵ es hidrógeno;
R⁶ es alquilo C₁₋₆;
m=2;
n=0 ó 1;
p=0, 1 ó 2;
10 q=0 ó 1.

21. Un compuesto, seleccionado de:
- Clorhidrato de 3'-(6-amino-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-8-il)-
bifenil-3-carbonitrilo;
- 15 0.25 Acetato de 8-(3'-metoxibifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-
a]pirimidin-6-amina;
- 0.25 Acetato de 8-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-
tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;
- 0.25 Acetato de 8-(3'-clorobifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-
20 a]pirimidin-6-amina;
- 0.5 Acetato de 8-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-
a]pirimidin-6-amina;
- 0.25 Acetato de 8-(2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-
tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;
- 25 0.25 Acetato de 8-(2'-fluoro-5'-metoxibifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-
tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;
- 0.25 Acetato de 3'-(6-amino-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-8-il)-
6-fluorobifenil-3-carbonitrilo;
- 0.5 Acetato de 3'-(6-amino-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-8-il)-5-
30 clorobifenil-3-il metanosulfonato;
- 0.25 Acetato de 3'-(6-amino-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-8-il)-
4-fluorobifenil-3-carbonitrilo;

- 0.25 Acetato de 8-(3'-cloro-2'-fluorobifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 0.25 Acetato de 8-piridin-4-il-8-[3'-(trifluorometil)bifenil-3-il]-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 5 0.25 Acetato de 8-[3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 0.25 Acetato de 8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 0.25 Acetato de 8-(3'-cloro-5'-metoxibifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 10 0.25 Acetato de 8-(2',3'-diclorobifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 0.25 Acetato de 8-[3-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)fenil]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 15 0.5 Acetato de 8-(3'-etoxibifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 0.25 Acetato de 8-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 0,25 Acetato de 8-(4'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 20 0.25 Acetato de 8-piridin-4-il-8-(3-pirimidin-5-ilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 0.25 Acetato de 8-[3-(5-fluoropiridin-3-il)fenil]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 25 0.25 Acetato de 3'-(6-amino-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-8-il)-5-metoxibifenil-3-il metanosulfonato;
- 0.25 Acetato de 8-(2',5'-diclorobifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 0.25 Acetato de 8-(3'-cloro-4'-fluorobifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 30 Acetato de 8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-8-(3-furil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;

- Acetato de 8-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-8-(3-furil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- Acetato de 8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-8-(2-furil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 5 Acetato de 8-(2-furil)-8-(3'-metoxibifenil-3-il)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- Acetato de 8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-8-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- Acetato de 8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-8-(3-tienil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 10 Acetato de 8-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-8-(3-tienil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- Acetato de 3,3-difluoro-8-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 15 0.75 Acetato de 3,3-difluoro-8-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 0.25 Acetato de 3,3-difluoro-8-(2'-fluoro-5'-metoxibifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 0.75 Acetato de 3,3-difluoro-8-(2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 20 Acetato de 3,3-difluoro-8-[3-(5-fluoropiridin-3-il)fenil]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina; y
- 1.25 Acetato de 3,3-difluoro-8-(3'-metoxibifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 25 como una base libre o una sal, solvato o solvato de una sal, farmacéuticamente aceptables, del mismo.

22. Un compuesto, seleccionado de:

- Acetato de 3,3-difluoro-8-[3-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)fenil]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 30 Acetato de 3,3-difluoro-8-piridin-4-il-8-(3-pirimidin-5-ilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;

Acetato de 3,3-difluoro-8-[4-fluoro-3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;

Acetato de 3,3-difluoro-8-(2',6-difluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;

5 0.5 Acetato de 3,3-difluoro-8-[4-fluoro-3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;

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

3,3-Difluoro-8-(3-fluoropiridin-4-il)-8-(3-pirimidin-5-ilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina; y

10 Acetato de 3,3-difluoro-8-[3-(6-metoxipirazin-2-il)fenil]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;

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

15

23. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 en asociación con excipientes, portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

20

24. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

25 El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 como un medicamento para tratar o prevenir una patología relacionada con A β .

26. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 como un medicamento para tratar o prevenir una patología relacionada con A β , en donde dicha patología relacionada con A β es síndrome de Down, una angiopatía β -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con deficiencia cognitiva, DCL ("deficiencia cognitiva leve"), enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas de déficit de atención asociados a la enfermedad de Alzheimer,

neurodegeneración asociada a la enfermedad de Alzheimer, demencia de origen vascular mixto, demencia de origen degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal.

5

27. Uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una patología relacionada con $A\beta$.

10

28. Uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una patología relacionada con $A\beta$, en donde dicha patología relacionada con $A\beta$ es síndrome de Down, una angiopatía β -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con deficiencia cognitiva, DCL ("deficiencia cognitiva leve"), enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas de déficit de atención asociados a la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada a la enfermedad de Alzheimer, demencia de origen vascular mixto, demencia de origen degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal.

15

20

29. Un método para inhibir la actividad de BACE que comprende poner en contacto dicha BACE con un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22.

25

30. Un método para tratar o prevenir una patología relacionada con $A\beta$ en un mamífero, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22.

30

31. El método de la reivindicación 30, en donde dicha patología relacionada con $A\beta$ es síndrome de Down, una angiopatía β -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con deficiencia cognitiva, DCL ("deficiencia cognitiva leve"), enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas de déficit de atención asociados a la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada a la enfermedad de Alzheimer, demencia de origen vascular mixto, demencia de origen

degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal.

32. El método de la reivindicación 30, en donde dicho mamífero es un humano.

5

33. Un método para tratar o prevenir una patología relacionada con $A\beta$ en un mamífero, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 y al menos un agente de mejoramiento cognitivo, agente de mejoramiento de memoria, o inhibidor de colina esterasa.

10

34. El método de la reivindicación 33, en donde dicha patología relacionada con $A\beta$ es síndrome de Down, una angiopatía β -amiloide, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, un trastorno asociado con deficiencia cognitiva, DCL ("deficiencia cognitiva leve"), enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas de déficit de atención asociados a la enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada a la enfermedad de Alzheimer, demencia de origen vascular mixto, demencia de origen degenerativo, demencia presenil, demencia senil, demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal.

15

20

35. El método de la reivindicación 33, en donde dicho mamífero es un humano.

25

30



No. 08-133434-00000-0000

Fecha: 2008-12-16 16:06:52 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 134



Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION ☒MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ 29
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒INCOMPLETA ☐DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha

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