



Organización y
Digitalización CSA Ltda



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-133437

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO "AMINO-IMIDAZOLES Y SU USO COMO UN
MEDICAMENTO PARA TRATAR DISCAPACIDAD 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. 16 DIC 2008

202099.

(FORMA P 10)

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-133437- -00000-0000

Fecha: 2008-12-16 16:08:09 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

FORMULARIO UNICO 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 LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5°, 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; SEHGELMEBLE, Fernando y EK, Maria.

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

Nacionalidad o Domicilio: Suecia.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2007/000574

Fecha: 12/06/07

Publicación Internacional No. WO 2007/145571 A1

Fecha: 21/12/07

⑥

Título (54) "AMINO-IMIDAZOLES Y SU USO COMO UN MEDICAMENTO PARA TRATAR DISCAPACIDAD 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
US

14/06/06
26/03/07

60/813,539
60/896,984

⑨

Comprobante de Pago No. 08 -94,690

Fecha: Diciembre 5 de 2008

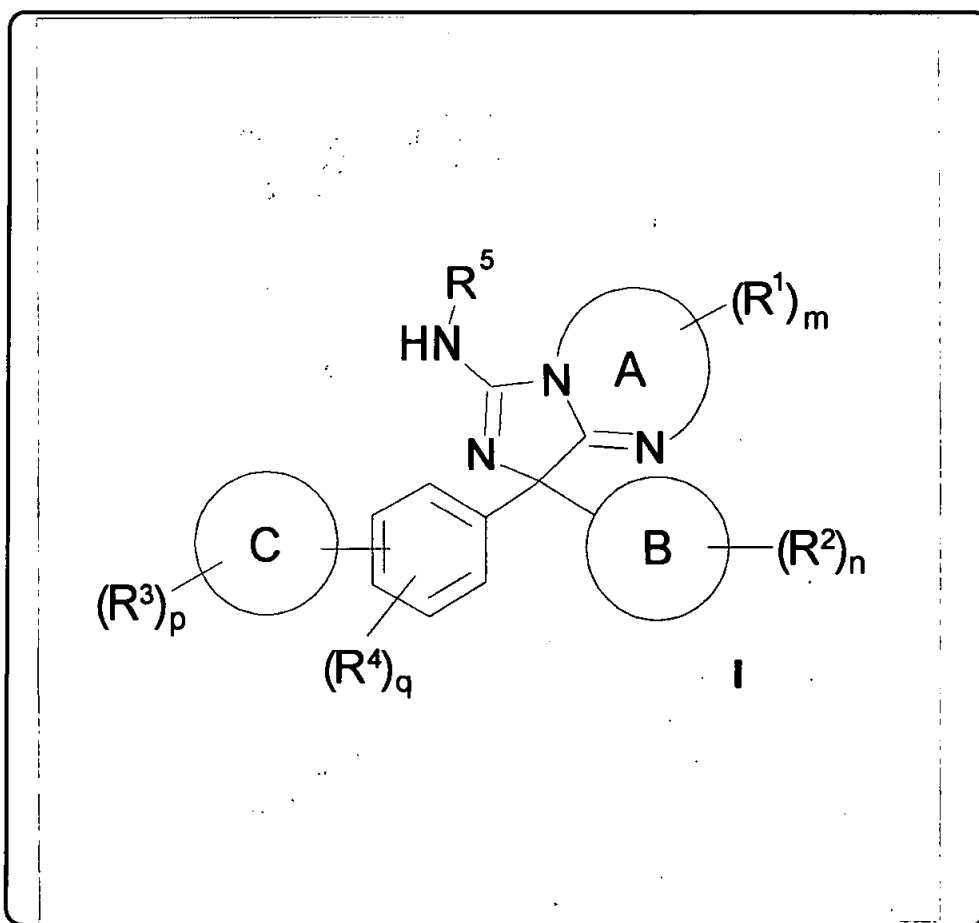
10

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 reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por 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.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

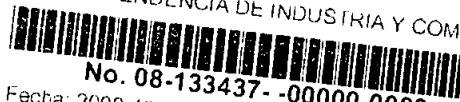
NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-133437- -00000-0000

Fecha: 2008-12-16 16:08:09 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 94,690
FECHA : DICIEMBRE 5 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDY 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 Lucía 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

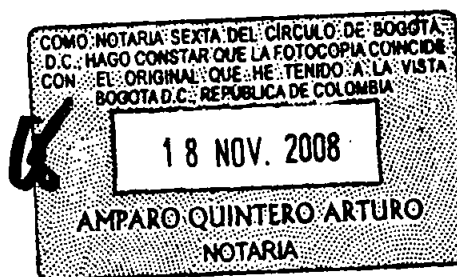
Certificación Notarial

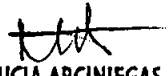
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[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

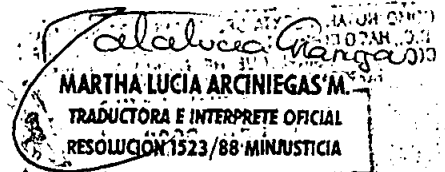
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

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**

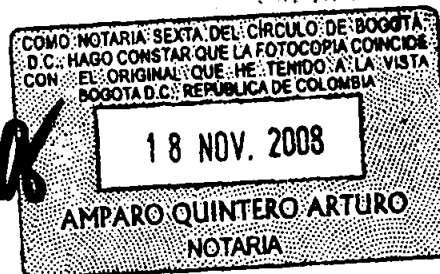
Certificado

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

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



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.

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

domiciled at

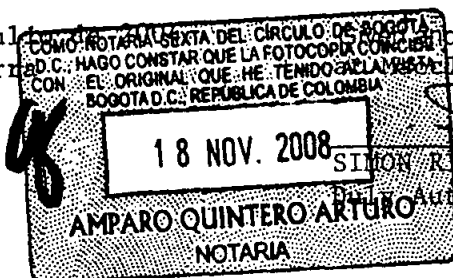
SE-15185 Sodertalje
Sweden

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 of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004, and signed this 22nd day of July 2004
en Macclesfield, Inglaterra, Macclesfield, England



SIMON RICHARD REEVES
Authorized Signatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{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).

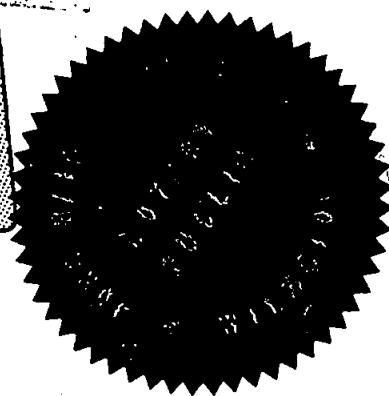
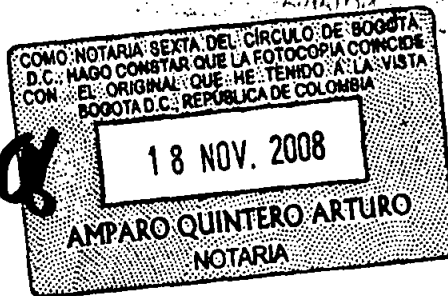
On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation 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

K. Hsiao
Shanghai
China



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**

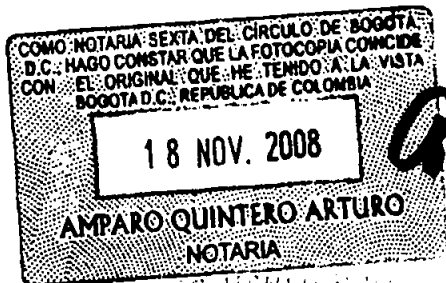
9. Stamp:
timbre:

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.

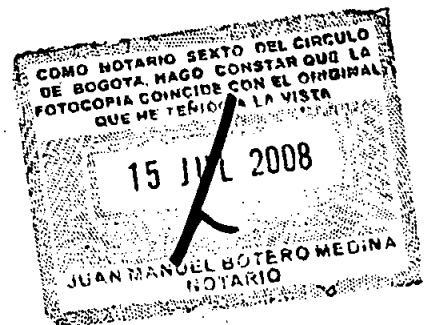
Certificado Notarial (Sociedad), documento escrito en inglés y en español.

(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
- Este documento público
2. ha sido firmado Peter Coleman Fletcher
3. actuando como Notario Público
4. 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.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177-89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



Los abajo firmados,

Astex Therapeutics Ltd

con domicilio en

43C 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 creyeran 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.

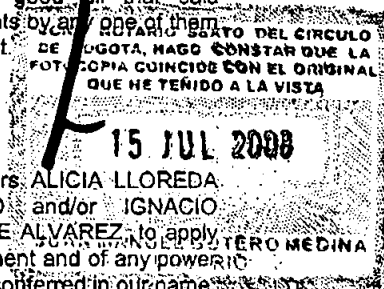
domiciled at

43b 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

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

Harren Jhoti, CEO

No

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 Astex 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
período 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.

Notary Public (Notario Público)

[Signature]

ROGER COERMAN REESTER

Notary Public in and for

Cambridge City

My Commission expires at *[Signature]*



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 Astex Thera-
peutics Ltd., the company named

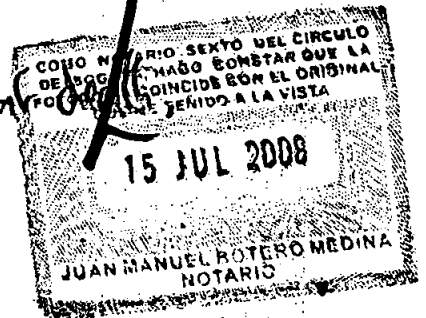
within, a Corporation organized and existing under
the laws of England
domiciled at the City of Cambridge

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.



LLOREDA & CIA. S.A.

ABOGADOS

CALLE 72 No. 5 - 83 5o. 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/SE2007/000574

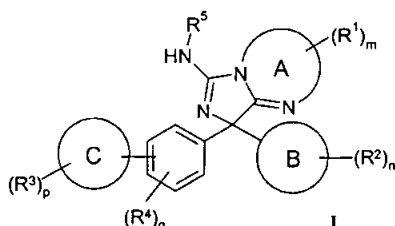
ARTE FINAL (1)

(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	(72) Inventor(es) BERG, Stefan; HOLENZ, Jörg; HÖGDIN, Katharina; KOLMODIN, Karin; PLOBECK, Niklas; ROTTICCI, Didier; SEHGELMEBLE, Fernando y EK, Maria.		
	60/813,539	14/06/06	US	(74) Apoderado: ALICIA LLORED A RICAURTE		
	60/896,984	26/03/07	US			
(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 2007/145571 A1	
	No. de solicitud PCT/SE2007/000574					
(54) Titulo: "AMINO-IMIDAZOLES Y SU USO COMO UN MEDICAMENTO PARA TRATAR DISCAPACIDAD 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 fenilo o 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 independientemente de halógeno, ciano, nitro, OR⁶, alqueno C₂-₆, alquino C₂-₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-₆, cicloalqueno C₃-₆, cicloalquino C₃-₆, 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 dichos alqueno C₂-₆, alquino C₂-₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-₆, cicloalqueno C₃-₆, cicloalquino C₃-₆ y heterociclilo C₃-₆ pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más D;

R², R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente de halógeno, ciano, nitro, OR⁶, alquilo C₁-₆, alqueno C₂-₆, alquino C₂-₆, alquilarilo C₀-₆, alquilheteroarilo C₀-₆, alquilC₀-₆ cicloalquilo C₃-₆, alquilC₀-₆ cicloalqueno C₃-₆, alquilC₀-₆ cicloalquino 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 dichos alquilo C₁-₆, alqueno C₂-₆, alquino C₂-₆, alquilarilo C₀-₆, alquilheteroarilo C₀-₆, alquil C₀-₆ cicloalquilo C₃-₆, alquil C₀-₆ cicloalqueno C₃-₆, alquil C₀-₆ cicloalquino C₃-₆ y alquil C₀-₆ heterociclilo C₃-₆, pueden estar opcionalmente sustituidos 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 dichos 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 pueden estar opcionalmente sustituidos 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 dichos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquilarilo C₀₋₆, heteroarilo C₀₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquenilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquinilo C₃₋₆, o alquilheterociclilo C₀₋₆ pueden estar opcionalmente sustituidos 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, 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 y trifluorometilo; o

R⁶ y 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 = 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 DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

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; SEHGELMEBLE, Fernando y EK, Maria**

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

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

(32)

Fecha

(33) **País**

60/813,539

14-06-06

US

60/896,984

26-03-07

US

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

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

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

No. De solicitud **PCT/SE2007/000574**

(87) Publicación internacional

Fecha: 21-12-07

N° publicación: **WO 2007145571 A1**

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



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA

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; SEHGELMEBLE, Fernando y EK, Maria

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

60/813,539

14-06-06

US

60/896,984

26-03-07

US

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

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

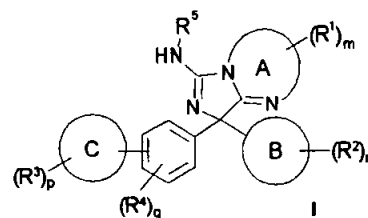
Fecha de presentación de la solicitud: 12-06-07

No. de solicitud PCT/SE2007/000574

(87) Publicación internacional:

Fecha: 21-12-07

No. Publicación: WO 2007/145571 A1

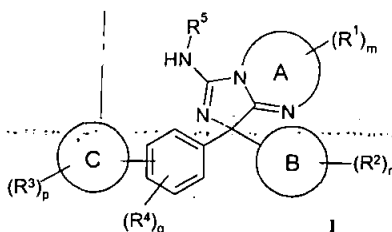


(54) Título: "AMINO-IMIDAZOLES Y SU USO COMO UN MEDICAMENTO PARA TRATAR DISCAPACIDAD COGNITIVA, ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, NEURODEGENERACIÓN Y DEMENCIA"

(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 fenilo o 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 independientemente de halógeno, ciano, nitro, OR⁶, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₃₋₆, cicloalquino C₃₋₆, heterocíclico C₃₋₆, NR⁶R⁷, CONR⁶R⁷, NR⁶(CO)R⁷, O(CO)R⁶, CO₂R⁶, COR⁶, (SO₂)NR⁶R⁷, NR⁶(SO₂)R⁷, SO₂R⁶, SOR⁶, OSO₂R⁶ y SO₃R⁶ en donde dichos alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₃₋₆, cicloalquino C₃₋₆ y heterocíclico C₃₋₆ pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más D;

R², R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente de halógeno, ciano, nitro, OR⁶, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alquilarilo C₀₋₆, alquilheteroarilo C₀₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalqueno C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquino C₃₋₆, alquil C₀₋₆ heterocíclico C₃₋₆, NR⁶R⁷, CONR⁶R⁷, NR⁶(CO)R⁷, O(CO)R⁶, CO₂R⁶, COR⁶, (SO₂)NR⁶R⁷, NR⁶(SO₂)R⁷, SO₂R⁶, SOR⁶, OSO₂R⁶ y SO₃R⁶, en donde dichos alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alquilarilo C₀₋₆, alquilheteroarilo C₀₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalqueno C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquino C₃₋₆ y alquil C₀₋₆ heterocíclico C₃₋₆, pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más D;

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, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alquilarilo C₀₋₆, alquilheteroarilo C₀₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalqueno C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquino C₃₋₆, alquil C₀₋₆ heterocíclico C₃₋₆, CONR⁶R⁷, CO₂R⁶, COR⁶, SO₂R⁶ y SO₃R⁶ en donde dichos alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alquilarilo C₀₋₆, alquilheteroarilo C₀₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalqueno C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquino C₃₋₆ y alquil C₀₋₆ heterocíclico C₃₋₆ pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más D;

D se selecciona independientemente de halógeno nitro, CN, OR⁶, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alquilarilo C₀₋₆, alquilheteroarilo C₀₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalqueno C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquino C₃₋₆, alquilheterocíclico 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 dichos alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alquilarilo C₀₋₆, heteroarilo C₀₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalqueno C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquino C₃₋₆, o alquilheterocíclico C₀₋₆ pueden estar opcionalmente sustituidos 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, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alquilarilo C₀₋₆, alquilheteroarilo C₀₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalqueno C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquino C₃₋₆, alquilheterocíclico C₀₋₆, fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo; o

R⁶ y 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 = 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000574

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.: 26-32
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 26-32 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/SE2007/000574

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2007/000574

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.
X	US 20050282826 A1 (M.S. MALAMAS ET AL), 22 December 2005 (22.12.2005), claims --	1-32
P,X	WO 2006076284 A2 (WYETH), 20 July 2006 (20.07.2006) -- -----	1-32

☐ 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

17 October 2007

Date of mailing of the international search report

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

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 **LSQDEHYHQM**.

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/SE2007/000574

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

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

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 2007/145571 A1(51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE).
EK, Maria [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje,
S-151 85 Södertälje (SE).(21) International Application Number:
PCT/SE2007/000574(74) Agent: ASTRAZENECA AB; Global Intellectual Prop-
erty, S-151 85 Södertälje (SE).

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/813,539 14 June 2006 (14.06.2006) US
60/896,984 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).

(72) Inventors; and

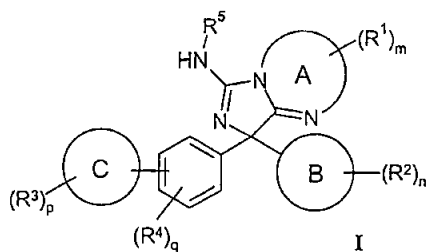
(75) Inventors/Applicants (for US only): BERG, Stefan
[SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85
Södertälje (SE). HOLENZ, Jörg [DE/SE]; AstraZeneca
R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). HÖGDIN,
Katharina [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje,
S-151 85 Södertälje (SE). KOLMODIN, Karin [SE/SE];
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
Södertälje (SE). SEHGELMEBLE, Fernando [SE/SE];(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, 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.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, 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).

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

WO 2007/145571 A1

BLA

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year) 17 October 2008 (17.10.2008)		To:													
Applicant's or agent's file reference 102320-1 WO		ASTRAZENECA AB Global Intellectual Property S-151 85 Södertälje SUÈDE													
International application No. PCT/SE2007/000574		<table border="1"> <tr> <th>CODE</th> <th>DATE</th> <th>NTD</th> </tr> <tr> <td></td> <td>28 OKT. 2008</td> <td>GIPS</td> </tr> <tr> <td colspan="3">DATA ENTERED</td> </tr> <tr> <td colspan="3">FINAL CHECK</td> </tr> </table>		CODE	DATE	NTD		28 OKT. 2008	GIPS	DATA ENTERED			FINAL CHECK		
CODE	DATE	NTD													
	28 OKT. 2008	GIPS													
DATA ENTERED															
FINAL CHECK															
		IMPORTANT NOTIFICATION													
		International filing date (day/month/year) 12 June 2007 (12.06.2007)													

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant

 ☒ the inventor

 ☐ the agent

 ☐ the common representative

Name and Address WIRSTAM, Maria AstraZeneca R & D Södertälje S-151 85 Södertälje Sweden	State of Nationality SE	State of Residence SE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person

 ☒ the name

 ☐ the address

 ☐ the nationality

 ☐ the residence

Name and Address EK, Maria AstraZeneca R & D Södertälje S-151 85 Södertälje Sweden	State of Nationality SE	State of Residence SE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☐ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Ulhaq Faizan e-mail pt11.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 11
---	--

Facsimile No. +41 22 338 70 80

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

AstraZeneca AB
Global Intellectual Property
151 85 Södertälje
Sverige

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year)

19-10-2007

Applicant's or agent's file reference

102320-1 WO

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.

PCT/SE2007/000574

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

Facsimile No. +46 8 667 72 88

Authorized officer

Carolina Gómez Lagerlöf / MRO

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/SE2007/000574

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/SE2007/000574

Box No. I 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/SE2007/000574

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/SE2007/000574

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. 26-32

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 26-32
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/SE2007/000574

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	1-25	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-25	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-25	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 m in the structure of the claimed compounds must be 1 or more.

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 1-25 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/SE2007/000574

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-IMIDAZOLES Y SU USO COMO UN MEDICAMENTO PARA TRATAR
DISCAPACIDAD COGNITIVA, ENFERMEDAD DE ALZHEIMER,
NEURODEGENERACIÓN Y DEMENCIA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos que tienen la fórmula estructural I y con sus sales farmacéuticamente aceptables, composiciones y métodos de uso. Estos nuevos compuestos proporcionan un tratamiento o profilaxis para la deficiencia cognitiva, la enfermedad de Alzheimer, la neurodegeneración y la demencia.

AMINO-IMIDAZOLES Y SU USO COMO UN MEDICAMENTO PARA TRATAR
DISCAPACIDAD 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, por ejemplo, pero no exclusivamente, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deficiencia cognitiva,
10 por ejemplo, pero no exclusivamente, 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
15 de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal.

Antecedentes de la invención

Varios grupos han identificado y aislado aspartato-proteinasas que tienen actividad de β -secretasa (Hussain et al., 1999; Lin et al., 2000; Yan et al., 1999; Sinha et al., 1999 y Vassar
20 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 enzima BACE se identificó usando varios métodos experimentales como el análisis de bases de
25 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 tres
30 métodos 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, 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.

5 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, 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
10 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 principal 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
15 de la enfermedad de Alzheimer, y en el desarrollo de medicamentos como un tratamiento para la enfermedad de Alzheimer.

$A\beta$ o proteína 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
20 peptídico 39-42 formado por la escisión específica de una proteína transmembrana 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 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 $A\beta$.

25 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 Alzheimer es una demencia progresiva en la cual se acumulan depósitos macizos de productos de descomposición proteica agregados - placas amiloides y ovillos
30 neurofibrilares en el cerebro. Se piensa que las placas amiloides son responsables de la declinación mental que se observa en los pacientes con Alzheimer.

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 mucho 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 a 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 retardar la formación de placas amiloides y el avance de la EA u otras enfermedades que implican el depósito de A β o de sus fragmentos (Yankner, 1996; De Strooper y Konig, 1999). Por consiguiente, la enzima 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, por ejemplo, pero no exclusivamente, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con

deficiencia cognitiva, por ejemplo, pero no exclusivamente, 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
5 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 A β y sus porciones inhibiendo la enzima BACE a través de inhibidores como los compuestos que se estipulan aquí.

10

El potencial terapéutico de inhibir el depósito de A β motivó a muchos grupos a aislar y caracterizar enzimas secretasas e identificar sus posibles inhibidores (*consulte, por ejemplo*, WO01/23533 A2, EP0855444, WO00/17369, WO00/58479, WO00/47618, WO00/77030, WO01/00665, WO01/00663, WO01/29563, WO02/25276, US5,942,400,
15 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,
20 WO06/076284, US20070004786, US20070004730, WO07/011833, WO07/011810, US20070099875, US20070099898, WO07/049532).

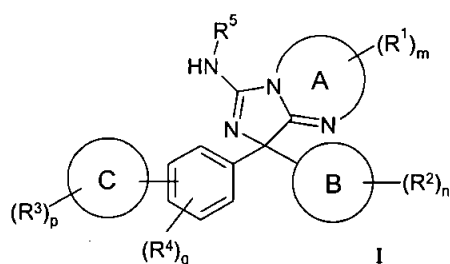
25

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:

5



donde

A se selecciona independientemente entre un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros

5 opcionalmente sustituido con uno o más R¹;

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

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

R¹ se selecciona independientemente entre halógeno, ciano, nitro, OR⁶, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, arilo, heteroarilo, C₃₋₆cicloalquilo, C₃₋₆cicloalquenilo, C₃₋₆cicloalquinilo, C₃₋₆heterociclilo, NR⁶R⁷, CONR⁶R⁷, NR⁶(CO)R⁷, O(CO)R⁶, CO₂R⁶, COR⁶, (SO₂)NR⁶R⁷, NR⁶(SO₂)R⁷, SO₂R⁶, SOR⁶, OSO₂R⁶ y SO₃R⁶ donde dichos C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, arilo, heteroarilo, C₃₋₆cicloalquilo C₃₋₆cicloalquenilo, C₃₋₆cicloalquinilo y C₃₋₆heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más D;

20 R², R³ y R⁴ cada uno se selecciona independientemente entre halógeno, ciano, nitro, OR⁶, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₀₋₆alquilarilo, C₀₋₆alquilheteroarilo, C₀₋₆alquilC₃₋₆cicloalquilo, C₀₋₆alquilC₃₋₆cicloalquenilo, C₀₋₆alquilC₃₋₆cicloalquinilo, C₀₋₆alquilC₃₋₆heterociclilo, NR⁶R⁷, CONR⁶R⁷, NR⁶(CO)R⁷, O(CO)R⁶, CO₂R⁶, COR⁶, (SO₂)NR⁶R⁷, NR⁶(SO₂)R⁷, SO₂R⁶, SOR⁶, OSO₂R⁶ y SO₃R⁶ donde dichos C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₀₋₆alquilarilo, C₀₋₆alquilheteroarilo, C₀₋₆alquilC₃₋₆cicloalquilo, C₀₋₆alquilC₃₋₆cicloalquenilo, C₀₋₆alquilC₃₋₆cicloalquinilo y C₀₋₆alquilC₃₋₆heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos 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 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 dichos 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 pueden estar opcionalmente sustituidos 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 dichos C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{0-6} alquilarilo, C_{0-6} heteroarilo, 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 o pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, nitro, ciano, OR^6 , C_{1-6} alquilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi;

R^6 y R^7 cada uno se selecciona independientemente entre hidrógeno, 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 y trifluorometilo; o

R^6 y 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;

$m = 1, 2 \text{ ó } 3$;

$n = 0, 1, 2 \text{ ó } 3$;

p = 0, 1, 2 ó 3;

q = 0, 1, 2 ó 3;

como una base libre o una de sus sales, solvatos o solvatos de una sal farmacéuticamente
5 aceptables.

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

10

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.

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

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

20

En un aspecto de la invención, se estipula un compuesto de fórmula I, donde

A representa un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros sustituido con uno o más R¹;

B representa fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente
sustituido con uno o más R²;

25 C representa fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente
sustituido con uno o más R³;

R¹ se selecciona independientemente entre halógeno, ciano, nitro, OR⁶, C₂₋₆alquenilo,

C₂₋₆alquinilo, arilo, heteroarilo, C₃₋₆cicloalquilo, C₃₋₆cicloalquenilo, C₃₋₆cicloalquinilo,

C₃₋₆heterociclilo, NR⁶R⁷, CONR⁶R⁷, NR⁶(CO)R⁷, O(CO)R⁶, CO₂R⁶, COR⁶, (SO₂)NR⁶R⁷,

30 NR⁶(SO₂)R⁷, SO₂R⁶, SOR⁶, OSO₂R⁶ y SO₃R⁶ donde dichos C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo,
arilo, heteroarilo, C₃₋₆cicloalquilo C₃₋₆cicloalquenilo, C₃₋₆cicloalquinilo y C₃₋₆heterociclilo
pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más D;

R^2 , R^3 y R^4 cada uno se selecciona independientemente 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 , $(SO_2)NR^6R^7$, $NR^6(SO_2)R^7$, SO_2R^6 , SOR^6 , OSO_2R^6 y SO_3R^6 donde dichos 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 pueden estar opcionalmente sustituidos 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 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 dichos 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 pueden estar opcionalmente sustituidos 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 dichos C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{0-6} alquilarilo, C_{0-6} heteroarilo, 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 o pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, nitro, ciano, OR^6 , C_{1-6} alquilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi;

R^6 y R^7 cada uno se selecciona independientemente entre hidrógeno, 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 y trifluorometilo; o

R^6 y 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;

$m = 1, 2 \text{ ó } 3$;

$n = 0, 1, 2 \text{ ó } 3$;

5 $p = 0, 1, 2 \text{ ó } 3$;

$q = 0, 1, 2 \text{ ó } 3$;

como una base libre o una de sus sales, solvatos o solvatos de una sal farmacéuticamente aceptables.

10 En otro aspecto de la invención, se estipula un compuesto de fórmula I, donde A representa un anillo heterocíclico de 6 miembros sustituido con uno o más R^1 .

En otro aspecto de la invención, se estipula un compuesto de fórmula I, donde R^1 se selecciona independientemente entre halógeno, ciano, OR^6 , $NR^6(CO)R^7$, CO_2R^6 ,
15 $NR^6(SO_2)R^7$ y SO_2R^6 .

En otro aspecto de la invención, se estipula un compuesto de fórmula I, donde R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y C_{1-6} alquilo.

20 En otro aspecto de la invención, se estipula un compuesto de fórmula I, donde m es 1 ó 2.

En otro aspecto de la invención, se estipula un compuesto de fórmula I, donde B representa fenilo o un anillo heteroaromático de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^2 .

25

En otro aspecto de la invención, se estipula un compuesto de fórmula I, donde B representa fenilo, n es 1 y donde R^2 representa OR^6 .

En otro aspecto de la invención, se estipula un compuesto de fórmula I, donde B representa
30 un anillo heteroaromático de 6 miembros y n es 0.

En otro aspecto de la invención, se estipula un compuesto de fórmula I, donde C representa fenilo o un anillo heteroaromático de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^3 .

- 5 En otro aspecto de la invención, se estipula un compuesto de fórmula I, donde C representa fenilo, sustituido con uno o dos R^3 , donde R^3 se selecciona independientemente entre halógeno y OR^6 , donde R^6 es C_{1-6} alquilo.

- 10 En otro aspecto de la invención, se estipula un compuesto de fórmula I, donde C representa un anillo heteroaromático de 6 miembros opcionalmente sustituido con un R^3 , donde R^3 se selecciona independientemente entre halógeno y OR^6 , donde R^6 es C_{1-6} alquilo.

En otro aspecto de la invención, se estipula un compuesto de fórmula I, donde q es 0.

- 15 En otro aspecto de la invención, se estipula un compuesto de fórmula I, donde R^5 es hidrógeno.

- En otro aspecto de la invención, se estipula un compuesto de fórmula I, donde A representa un anillo heterocíclico de 6 miembros sustituido con uno o más R^1 ; B representa fenilo, o
20 un anillo heteroaromático de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^2 ; C representa fenilo o un anillo heteroaromático de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^3 ;

- R^1 se selecciona independientemente entre halógeno, ciano, OR^6 , $NR^6(CO)R^7$, CO_2R^6 , $NR^6(SO_2)R^7$ y SO_2R^6 ; R^2 y R^3 cada uno se selecciona independientemente entre halógeno,
25 y OR^6 ; R^5 es hidrógeno; R^6 y R^7 se selecciona independientemente entre hidrógeno y C_{1-6} alquilo; m es 1 ó 2; n es 0 ó 1; p es 0, 1 ó 2; y q es 0.

- En otro aspecto de la invención, se estipula un compuesto de fórmula I, donde A representa un anillo heterocíclico de 6 miembros sustituido con uno o más R^1 ; B representa fenilo, o
30 un anillo heteroaromático de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^2 ; C representa fenilo o un anillo heteroaromático de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^3 ;

R¹ es halógeno; R² se selecciona independientemente entre halógeno, OR⁶, C₁₋₆alquilo y CONR⁶R⁷; R³ se selecciona independientemente entre halógeno y OR⁶; R⁴ es halógeno; R⁵ es hidrógeno; R⁶ y R⁷ son C₁₋₆alquilo; m es 2; n es 0, 1 ó 2; p es 0, 1 ó 2; y q es 0 ó 1.

- 5 En otro aspecto de la invención, se estipula un compuesto de fórmula I, donde dicho compuesto es:
- 2,0 Acetato de 8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-8-(4-metoxifenil)-3-(metilsulfonil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*] pirimidin-6-amina;
- 2,0 Acetato de 8-(4-metoxifenil)-3-(metilsulfonil)-8-(3-pirimidin-5-ilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 10 6-Amino-8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-8-(4-metoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-3-ol;
- 6-Amino-8-(4-metoxifenil)-8-(3-pirimidin-5-ilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-3-ol;
- 15 8-(3',5'-Diclorobifenil-3-il)-3-metoxi-8-(4-metoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 3-Metoxi-8-(4-metoxifenil)-8-(3-pirimidin-5-ilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 6-Amino-8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-8-(4-metoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidina-3-carbonitrilo;
- 20 Ácido 6-amino-8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-8-(4-metoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidina-3-carboxílico;
- N*-[6-amino-8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-8-(4-metoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo [1,5-*a*]pirimidin-3-il]acetamida;
- 25 *N*-[6-Amino-8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-8-(4-metoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-3-il] metanosulfonamida;
- Ácido (4*S*)-6-amino-8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-8-(4-metoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidina-4-carboxílico;
- 0,75 Acetato de 8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-3,3-difluoro-8-(4-metoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 30 0,75 Acetato de 3,3-difluoro-8-(4-metoxifenil)-8-(3-pirimidin-5-ilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;

- 0,75 Acetato de 3,3-difluoro-8-(4-metoxifenil)-8-(3-piridin-3-ilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 0,75 Acetato de 3,3-difluoro-8-(4-metoxifenil)-8-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- 5 0,75 Acetato de 3,3-difluoro-8-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-8-(4-metoxifenil)-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;
- 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;
- 10 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;
- 15 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;
- 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;
- 1,5 Acetato de 8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-3-fluoro-8-(4-metoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina; y
- 20 4,0 Acetato de 3-fluoro-8-(4-metoxifenil)-8-(3-pirimidin-5-ilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;
- como una base libre o una de sus sales, solvatos o solvatos de una sal farmacéuticamente aceptables.

25

En otro aspecto de la invención, se estipula un compuesto de fórmula I, donde dicho compuesto es:

- 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;
- 30 3,3-Difluoro-8-(3-fluoropiridin-4-il)-8-(3-pirimidin-5-ilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina;

3-{6-Amino-3,3-difluoro-8-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-8-il}-N,N-dimetilbenzamida;

4-{6-Amino-3,3-difluoro-8-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-8-il}-N,N-dimetilbenzamida;

5 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;

10 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;

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

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

20 3,3-Difluoro-8-[4-fluoro-3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-8-(4-metoxi-3-metilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina; y

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 de sus sales, solvatos o solvatos de una sal farmacéuticamente aceptables.

25

En otro aspecto de la invención, se estipula un compuesto de fórmula I, donde dicho compuesto es:

6-Amino-8-(4-metoxifenil)-8-(3-pirimidin-5-ilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo;

30 6-Amino-8-(4-metoxifenil)-N-metil-8-(3-pirimidin-5-ilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a] pirimidina-3-carboxamida; y

N-[6-Amino-8-(4-metoxifenil)-8-(3-pirimidin-5-ilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-3-il] acetamida;

como una base libre o una de sus sales, solvatos o solvatos de una sal farmacéuticamente aceptables.

5

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.

10

La presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula I definidos precedentemente 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.

15

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

20
25
30

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 algunas otras realizaciones, las patologías relacionadas con A β incluyen síndrome de Down y angiopatía β -amiloide, por ejemplo, pero no exclusivamente, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deficiencia cognitiva, por ejemplo, pero no exclusivamente, 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.

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 constituye la principal actividad β -secretasa, y se considera que es el paso limitante de la velocidad en la producción de proteína β -amiloide (A β). Por lo tanto, la inhibición de BACE a través de inhibidores como los compuestos estipulados aquí sería útil para inhibir el depósito de A β y sus porciones. Debido a que el depósito de A β y sus porciones está vinculado a 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 β como síndrome de Down y angiopatía β -amiloide, por ejemplo, pero no exclusivamente, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deficiencia cognitiva, por ejemplo, pero no exclusivamente, 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.

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, por ejemplo, pero no exclusivamente, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deficiencia cognitiva, por ejemplo, pero no exclusivamente, 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, 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.

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, por ejemplo, pero no exclusivamente, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deficiencia cognitiva, por ejemplo, pero no exclusivamente, 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, 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.

En algunas realizaciones, la presente invención estipula un método para tratar o prevenir patologías relacionadas con $A\beta$ como síndrome de Down y angiopatía β -amiloide, por ejemplo, pero no exclusivamente, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deficiencia cognitiva, por ejemplo, pero no
5 exclusivamente, 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
10 supranuclear progresiva o degeneración corticobasal, mediante la administración a un mamífero (incluido un ser humano) de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o de una de sus sales, tautómeros o precursores hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente aceptables y de un agente de mejoramiento cognitivo y/o de la memoria. Los agentes de mejoramiento cognitivo, los agentes de mejoramiento de la
15 memoria y los inhibidores de la colinesterasa incluyen, pero no exclusivamente, onepezil (Aricept), galantamina (Reminil o Razadine), rivastigmina (Exelon), tacrina (Cognex) y memantina (Namenda, Axura o Ebixa).

En algunas realizaciones, la presente invención estipula un método para tratar o prevenir
20 patologías relacionadas con $A\beta$ como síndrome de Down y angiopatía β -amiloide, por ejemplo, pero no exclusivamente, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditaria, trastornos asociados con deficiencia cognitiva, por ejemplo, pero no exclusivamente, DCL (“deficiencia cognitiva leve”), enfermedad de Alzheimer, pérdida de la memoria, síntomas de déficit de atención asociados con la enfermedad de Alzheimer,
25 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, mediante la administración a un mamífero (incluido un ser humano) de un compuesto de fórmula I o de una de sus sales,
30 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.

En algunas realizaciones, la presente invención estipula un método para tratar o prevenir patologías relacionadas con $A\beta$ como síndrome de Down y angiopatía β -amiloide, por ejemplo, pero no exclusivamente, angiopatía amiloide cerebral, hemorragia cerebral

5 hereditaria, trastornos asociados con deficiencia cognitiva, por ejemplo, pero no exclusivamente, 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

10 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, 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 exclusivamente, Olanzapina (comercializada

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

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

25 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.

Las definiciones establecidas en esta solicitud tienen la intención de aclarar los términos

30 usados en toda esta solicitud. El término "aquí" significa toda la solicitud.

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
5 mezclas de éstos, que quedan cubiertos por el alcance de esta invención. Otros átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en un sustituyente como un grupo alquilo. Se tiene la intención de incluir en esta invención todos esos isómeros, así como sus mezclas. Los compuestos que se describen aquí pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente sustituido se pueden
10 aislar en sus formas ópticamente activas o racémicas. Los técnicos con experiencia saben bien cómo preparar formas ópticamente activas, por ejemplo mediante resolución de las formas racémicas, mediante síntesis a partir de 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.
15 También pueden estar presentes muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N y similares en los compuestos descritos aquí, y todos esos 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
20 quirales, diastereoisoméricas, racémicas y todos los isómeros geométricos de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o la forma isomérica específicas.

Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos
25 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
30 combinaciones originan compuestos estables.

La expresión "opcionalmente sustituido", según se usa en esta solicitud, significa que la sustitución es opcional y por lo tanto es posible que el átomo o la porción designados no estén sustituidos. En el caso de que se desee una sustitución entonces dicha sustitución significa que cualquier cantidad de hidrógenos del átomo o la porción designados es

5 reemplazada por una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo o la porción designados 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 exclusivamente: halógeno, CN, NH₂, OH, SO, SO₂, COOH, OC₁₋

10 ₆alquilo, CH₂OH, SO₂H, C₁₋₆alquilo, OC₁₋₆alquilo, C(=O)C₁₋₆alquilo, C(=O)OC₁₋₆alquilo, C(=O)NH₂, C(=O)NHC₁₋₆alquilo, C(=O)N(C₁₋₆alquil)₂, SO₂C₁₋₆alquilo, SO₂NHC₁₋₆alquilo, SO₂N(C₁₋₆alquil)₂, NH(C₁₋₆alquil), N(C₁₋₆alquil)₂, NHC(=O)C₁₋₆alquilo, NC(=O)(C₁₋₆alquil)₂, C₅₋₆arilo, OC₅₋₆arilo, C(=O)C₅₋₆arilo, C(=O)OC₅₋₆arilo, C(=O)NHC₅₋₆arilo, C(=O)N(C₅₋₆aril)₂, SO₂C₅₋₆arilo, SO₂NHC₅₋₆arilo,

15 SO₂N(C₅₋₆aril)₂, NH(C₅₋₆aril), N(C₅₋₆aril)₂, NC(=O)C₅₋₆aril, NC(=O)(C₅₋₆aril)₂, C₅₋₆heterociclilo, OC₅₋₆heterociclilo, C(=O)C₅₋₆heterociclilo, C(=O)OC₅₋₆heterociclilo, C(=O)NHC₅₋₆heterociclilo, C(=O)N(C₅₋₆heterocicilil)₂, SO₂C₅₋₆heterociclilo, SO₂NHC₅₋₆heterociclilo, SO₂N(C₅₋₆heterocicilil)₂, NH(C₅₋₆heterocicilil), N(C₅₋₆heterocicilil)₂, NC(=O)C₅₋₆heterociclilo, NC(=O)(C₅₋₆heterocicilil)₂.

20

Según se usa aquí, "alquilo", solo o como sufijo o prefijo, tiene la intención de incluir 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

25 alquilo que tiene 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero no exclusivamente, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y hexilo. En el caso en 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.

30

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 "C₂₋₆ alquenilo" se refiere a un alquenilo que tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero no exclusivamente, 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 alquilenos 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 "C₂₋₆ alquinilo" se refiere a un alquinilo que tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquinilo incluyen, pero no exclusivamente, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, -pentinilo, 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 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 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 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 disustituídos 1,2-, 1,3- y 1,4-, respectivamente. Por ejemplo, los nombres 1,2-dimetilbenceno y orto-dimetilbenceno son sinónimos.

5

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 carbonos en la estructura de anillo. Por ejemplo, "C₃₋₆ cicloalquilo" se refiere a grupos como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

10

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 átomos de carbono.

15

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.

20

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.

25

Según se usa aquí, el término "heterociclilo" o "heterocíclico" o "heterociclo" se refiere a 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 reemplazado opcionalmente por un -C(O)-; y donde a menos que se indique lo 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;

30

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 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 exclusivamente, piperidinilo, *N*-acetilpiperidinilo, *N*-metilpiperidinilo, *N*-formilpiperazinilo, *N*-mesilpiperazinilo, homopiperazinilo, piperazinilo, azetidinilo, oxetanilo, morfolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, indolinilo, tetrahidropiranilo, dihidro-2*H*-piranilo, tetrahidrofuranilo y 2,5-dioxoimidazolidinilo.

Según se usa aquí, “heteroarilo” o “heteroaromático” se refiere a un heterociclo aromático que tiene al menos un heteroátomo en el 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 exclusivamente, 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, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, fluorenonilo, bencimidazolilo, 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.

30

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 fue tratado en (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M: *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a ed.; Wiley: Nueva York, 5 1999).

Según se usa aquí, “farmacéuticamente aceptable” se emplea para referirse a esos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, según el juicio médico razonable, adecuados para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y 10 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 15 ácidas o básicas. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no exclusivamente, 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 20 ejemplo, a partir de ácidos atóxicos orgánicos o inorgánicos. Por ejemplo, dichas sales atóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a 25 partir del compuesto original que contiene una porción básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar el ácido o la base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiados en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se usan medios no acuosos como éter dietílico, acetato de etilo, etanol, 30 isopropanol o acetonitrilo.

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.

5

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.

10

Los compuestos de la invención incluyen además los 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 por 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 exclusivamente, ^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 y ^{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 antidemencia 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, agentes de mejoramiento cognitivo y/o de la memoria o antipsicóticos atípicos.

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

10

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.

15

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.

20

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.

25

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.

30

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.

- 5 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.
- 10 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 allí, por ejemplo, agitando. La mezcla homogénea fundida se vierte luego en moldes de tamaños convenientes y se deja enfriar y solidificar.
- 15 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
20 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 corriente como una composición farmacéutica.

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

30 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
5 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
10 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
15 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 formas farmacéuticas. De ese modo, la composición se fracciona en unidades de dosificación que contienen cantidades apropiadas
20 del principio activo. La forma farmacéutica puede ser una preparación envasada, donde el envase contiene cantidades discretas de las preparaciones, por ejemplo, comprimidos y cápsulas acondicionados en envases y polvos en viales o ampollas. La forma farmacéutica 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.

25 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,
30 intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural). Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en formas farmacéuticas 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, amortiguadores 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 farmacéuticas 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.

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 esas sales están dentro del alcance de esta invención, y las referencias a los compuestos incluyen las sales de los compuestos.

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.

5

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.

10 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.

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

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

Los compuestos pueden existir en una serie de isómeros geométricos y tautómeros diferentes y las referencias a los compuestos los incluyen a todos. Para evitar dudas, cuando un compuesto puede existir en uno de varios isómeros geométricos o tautómeros y
30 sólo se describe o se muestra específicamente uno, todos los otros están, no obstante, comprendidos por el alcance de esta invención.

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 en el tema podrá determinar fácilmente la cantidad de compuesto y aditivos, vehículos, y/o portador opcionales en las composiciones que se van a administrar en los métodos de la invención.

- Se ha demostrado que los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de la 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 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 β 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 agentes de mejoramiento cognitivo.

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 comprendida por 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* por T.W. Greene, P.G.M Wutz, 3ª

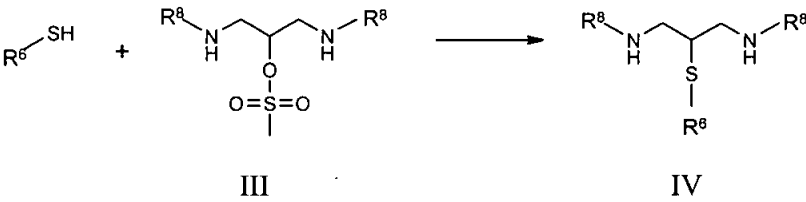
edición, Wiley-Interscience, Nueva York, 1999. Se sobreentiende que se pueden utilizar microondas para el calentamiento de las mezclas de reacción.

5

Preparación de productos intermedios

El proceso, en el que A, B, C, D, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷, a menos que se especifique lo contrario, son los definidos precedentemente, comprende,

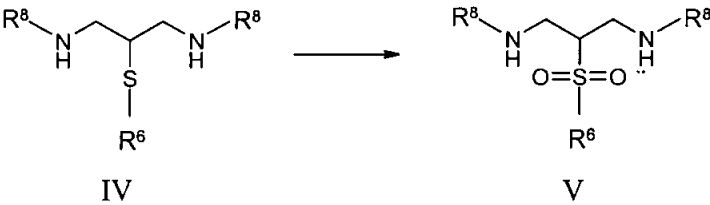
- 10 (i) la reacción de un compuesto de fórmula II y un compuesto de fórmula III, para obtener un compuesto de fórmula IV, donde R⁸ es hidrógeno o un grupo protector adecuado como *tert*-butoxicarbonilo.



La reacción se puede llevar a cabo tratando un compuesto de fórmula III con un tiolato apropiado o un tiol apropiado con una base adecuada como hidruro de sodio, trietilamina o hidróxido de sodio. Las reacciones se pueden realizar en un solvente adecuado como etanol, N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano a una temperatura entre 0 °C y la

20 temperatura de reflujo.

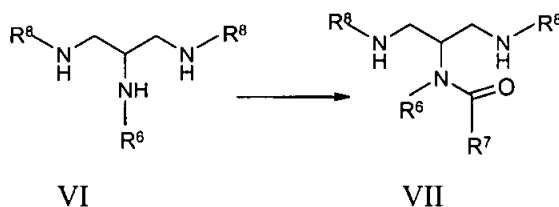
- (ii) la oxidación de un compuesto de fórmula IV para obtener un compuesto de fórmula V, donde R⁸ se define como en (i) precedentemente.



La reacción se puede llevar a cabo mediante oxidación usando un oxidante apropiado como el ácido 3-cloroperoxibenzoico o peróxido hidrógeno. Las reacciones se pueden

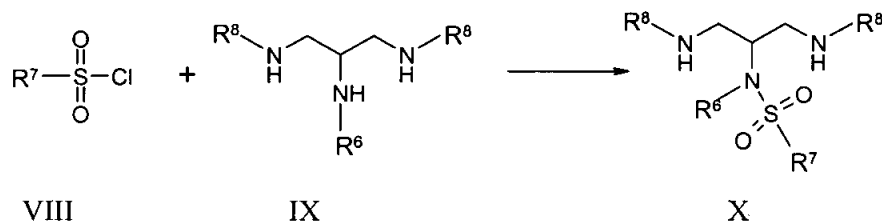
realizar en un solvente adecuado como diclorometano, N,N-dimetilformamida o ácido acético, a una temperatura entre 0 °C y la temperatura de reflujo.

- (iii) la reacción de un compuesto de fórmula VI para obtener un compuesto de fórmula VII donde R⁸ se define como en (i) precedentemente



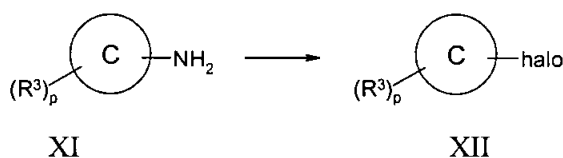
La reacción se puede llevar a cabo tratando un compuesto de fórmula VI con un reactivo acilante adecuado como un anhídrido, por ejemplo, anhídrido acético o un cloruro de ácido, por ejemplo, cloruro de acetilo, en un solvente adecuado como éter dietílico, diclorometano, acetato de etilo o tolueno a una temperatura entre -20 °C y la temperatura de reflujo. La reacción se efectúa de manera ventajosa en presencia de una base. Una base adecuada puede ser piridina, carbonato de potasio o hidróxido de potasio.

- (iv) la reacción de un compuesto de fórmula VIII con un compuesto de fórmula IX, para obtener un compuesto de fórmula X donde R⁸ se define como en (i) anterior



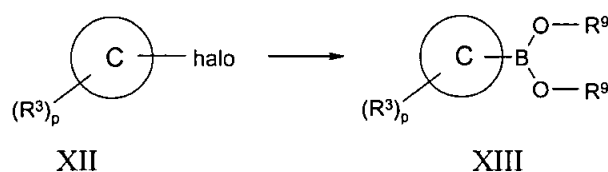
La reacción se puede llevar a cabo tratando un compuesto de fórmula IX con un cloruro de sulfonilo apropiado como un compuesto de fórmula VIII con una base adecuada como trietilamina, piridina o hidróxido de sodio. Las reacciones se pueden realizar en un solvente adecuado como éter dietílico, tetrahidrofurano o diclorometano a una temperatura entre - 50 °C y la temperatura de reflujo.

- (v) la diazotación de un compuesto de fórmula XI para obtener un compuesto de fórmula XII, donde halo representa bromo o cloro.



La mezcla de reacción se puede llevar a cabo tratando una amina apropiada con ácido
 5 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 °C y la temperatura de reflujo.

- 10 (vi) la borilación de un compuesto de fórmula XII, donde halo representa halógeno como
 bromo o cloro, para obtener un compuesto de fórmula XIII, donde R⁹ representa hidrógeno,
 alquilo, arilo o dos R⁹ pueden formar un éster borónico cíclico.

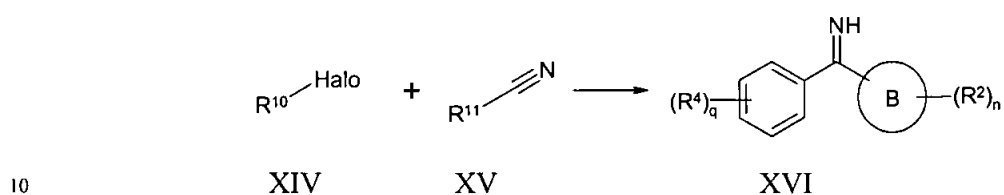


La reacción se puede llevar a cabo mediante:

- 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
 20 adecuado como tetrahidrofurano, hexano o diclorometano en un rango de temperatura entre
 -78 °C y +20 °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
 25 paladio adecuado como tris(dibencilidenacetona)paladio(0), cloruro de [1,1'-
 bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio(II), tetrakis(difenilfosfina) de paladio(0), dicloruro de
 difenilfosfinaferroceno paladio o acetato de paladio, con o sin un ligando adecuado como
 triciclohexilfosfina o 2-(diciclohexilfosfina)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 °C y + 160 °C.

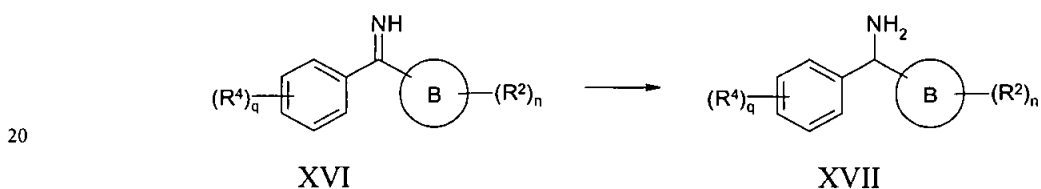
- 5 (vii) la reacción de un compuesto de fórmula XIV donde halo representa halógeno, por ejemplo, bromuro, R^{10} es arilo o heteroarilo, y un compuesto de fórmula XV donde R^{11} es arilo o heteroarilo, para obtener un compuesto de fórmula XVI.



La reacción se puede llevar a cabo tratando un compuesto de fórmula XIV como un alquillitio, como butillitio, o magnesio seguido de la adición de un compuesto de fórmula XV. 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.

15

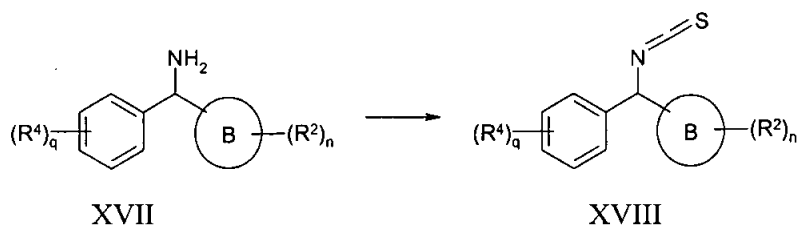
- (viii) la reacción de un compuesto de fórmula XVI para obtener un compuesto de fórmula XVII



La reacción se puede llevar a cabo por reducción usando un reductor apropiado como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio 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.

25

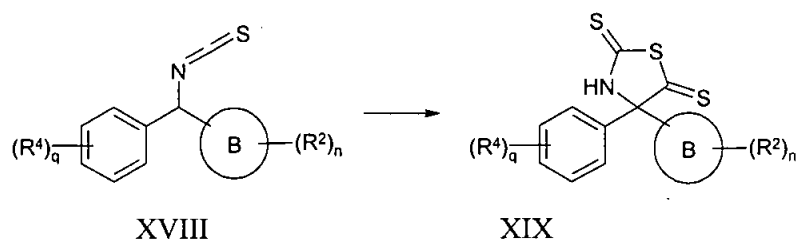
(xi) la reacción de un compuesto de fórmula XVII para obtener un compuesto de fórmula XVIII



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

10

(x) la reacción de un compuesto de fórmula XVIII para obtener un compuesto de fórmula XIX

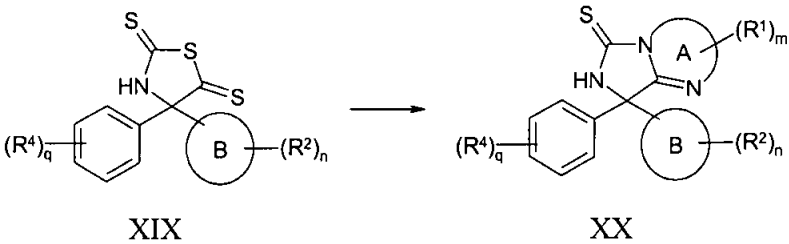


La reacción se puede llevar a cabo tratando El isocianato apropiado como un compuesto de fórmula XVIII y disulfuro de carbono con una base adecuada como terc-butóxido de potasio en un solvente adecuado como tetrahidrofurano o éter dietílico a una temperatura entre - 78 °C y la temperatura de reflujo.

20

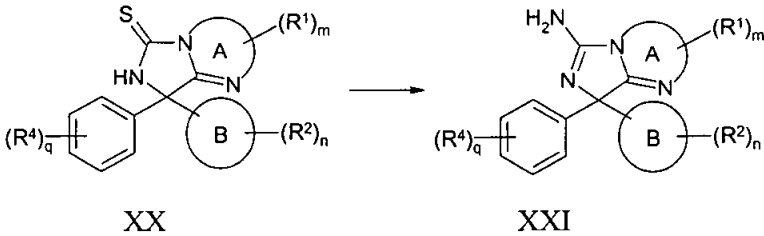
(xi) la reacción de un compuesto de fórmula XIX para obtener un compuesto de fórmula XX

25



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

10 (xii) la reacción de un compuesto de fórmula XX para obtener un compuesto de fórmula
XXI.

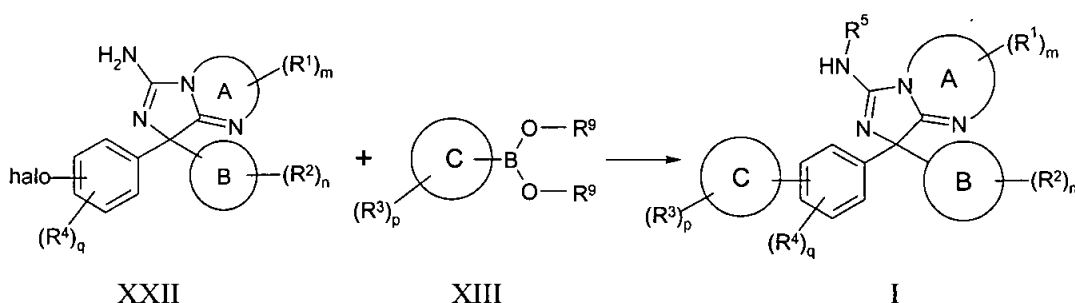


15 La reacción se puede llevar a cabo tratando la tiona apropiada como un compuesto de
fórmula XX con un oxidante apropiado como hidroperóxido de terc-butilo y amoníaco
acuoso. La reacción se puede realizar en un solvente adecuado como metanol a una
temperatura entre 0 °C y la temperatura de reflujo.

20 Métodos de preparación de los productos finales
Otro objetivo de la invención es el proceso para la preparación de 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
25 ácido, se puede tratar la base libre con un ácido como un hidrácido, por ejemplo ácido
clorhídrico, en un solvente adecuado como tetrahidrofurano, éter dietílico, metanol, etanol,

cloroformo o diclorometano o sus mezclas y la reacción puede producirse entre $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $+50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

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



- 10 La reacción se puede llevar a cabo mediante acoplamiento de un compuesto adecuado como un compuesto de fórmula XXII con un ácido o éster arilborónico apropiado de fórmula XIII donde R^9 representa hidrógeno, alquilo, arilo, o dos R^9 puede 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),
- 15 tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), dicloruro de difenilfosfinoferroceno paladio, acetato de paladio(II) o bis(dibencilidenacetona) paladio (0), junto con, o sin, un ligando adecuado como trifenilfosfina, tri-*terc*-butilfosfina o 2-(díciclohexilfosfino)bifenilo, o usando un catalizador de níquel sobre carbón activado o dicloruro de 1,2-
- 20 bis(difenilfosfino)etanoníquel junto con cinc y 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 $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $+160\text{ }^{\circ}\text{C}$, en un solvente adecuado como tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, agua, etanol o *N,N*-
- 25 dimetilformamida, o sus mezclas.

Métodos generales

Los materiales de partida utilizados se obtienen de fuentes comerciales, o se pueden preparar según procedimientos bibliográficos.

5 Los espectros ^1H NMR se registraron en el solvente deuterado indicado, usando un espectrómetro de NMR Bruker DPX400 operando a 400 MHz para ^1H , equipado con una sonda de 4 núcleos con gradientes Z o un espectrómetro de NMR Bruker av400 operando a 400 MHz para ^1H , equipado con un flujo de 3 mm de inyección, sonda SEI $^1\text{H}/\text{D}-^{13}\text{C}$ con
10 gradientes Z, usando un dispositivo de manejo de líquidos BEST 215 para la inyección de la muestra. Los desplazamientos químicos se informan en ppm. Las multiplicidades de resonancia se indican s, d, t, q, m y br para singulete, doblete, triplete, cuartete, multiplete y ancho respectivamente.

15 Los análisis de LC-MS se realizaron en un sistema LC-MS que consiste en un HPLC Waters Alliance 2795, un detector de arreglo de diodos 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
20 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 barrió entre m/z 100-600 con un tiempo de barrido de 0,7 s. El detector de arreglo de diodos barrió 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
25 100% 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 consta de un HPLC Waters
30 Alliance 2795, un detector de arreglo de diodos Waters PDA 2996, un detector ELS (evaporativo de dispersión de la luz) 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 barrió entre m/z 100-700 con un tiempo de barrido de 0,3 s. El detector de arreglo de diodos barrió de 200-400 nm. La temperatura del detector ELS se ajustó a 40 °C y la presión se puede fijar a 1,9 bar. La separación se realizó en una columna X-Terra MS C8, 3,0 mm x 50 mm, 3,5 μ m (Waters) funcionando a una velocidad de flujo de 1 mL/min. Se aplicó un gradiente lineal comenzando con 100 % de A (A: acetato de amonio 10 mM en 5% de acetonitrilo o ácido fórmico 8 mM en 5 % de acetonitrilo) 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 arreglo de diodos Waters PDA 2996, un detector ELS (evaporativo de dispersión de la luz) 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 barrió entre m/z 100-700 con un tiempo de barrido de 0,3 s. El detector de arreglo de diodos barrió 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 columna X-Terra MS C8, 3,0 mm x 50 mm, 3,5 μ m (Waters) funcionando a una velocidad de flujo de 1 mL/min. Se aplicó un gradiente lineal comenzando con 100 % de A (A: acetato de amonio 10 mM en 5% de acetonitrilo o ácido fórmico 8 mM en 5% de acetonitrilo) y terminando con 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 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 arreglo de diodos Waters PDA 2996 y un detector ELS Sedex 85. El espectrómetro de masas se configuró con una fuente de iones de ionización química a presión atmosférica (APCI) y luego se equipó con un dispositivo de fotoionización a presión atmosférica (APPI). El espectrómetro de masas barrió 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 APCI y APPI. La separación se realizó usando una columna Gemini C18, 3,0 mm x 50 mm, 3 µm, (Phenomenex) y trabajando a una velocidad de flujo de 1 ml/min. Se usó un gradiente lineal comenzando con 100 % de 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 los análisis de LC-MS 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 arreglo de diodos 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 barrió 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 arreglo de diodos barrió 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 o ácido fórmico 8 mM en 5 % de acetonitrilo) 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) que se usó a una velocidad de flujo de 1 ml/min. La temperatura del horno de columna se fijó a 40 °C o los análisis de LC-MS se realizaron en un Waters LCMS 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 con un solo cuadrupolo 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 espectrómetro de masas se barrió 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% de ácido fórmico (acuoso)) terminando con 100% de B (acetonitrilo) en cinco minutos. Velocidad de flujo: 2,0 mL/min.

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 15m, 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 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. Espectrómetro de masas barrió entre m/z 50-500 y la velocidad de barrido se fijó a 3,25 barridos/s, o la identificación de compuestos 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 (DIP) de inserción directa 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 barrió 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 arreglo de diodos. 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. Alternativamente, 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. Alternativamente, 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.

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 2.450 MHz.

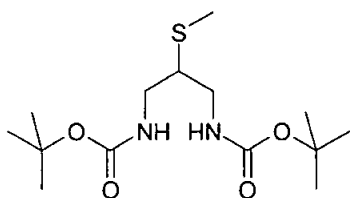
- 5 La cromatografía en capa fina (TLC) se realizó en placas de TLC Merck (Gel de sílice 60 F₂₅₄) y visualizado ultravioleta de las manchas. La cromatografía en columna se realizó en un Combi Flash[®] Companion[™] usando columnas the vaporización instantánea de fase normal RediSep[™] o usando gel de sílice Merck 60 (0,040-0,063 mm).
- 10 Los compuestos se nombraron usando o el software ACD/Name, versión 9.0, de Advanced Chemistry Development, Inc. (ACD/Labs), Toronto ON, Canadá, www.acdlabs.com, 2005.

EJEMPLOS

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

Ejemplo 1

- 20 [2-(Metiltio)propano-1,3-diil]biscarbamato de di-*terc*-butilo



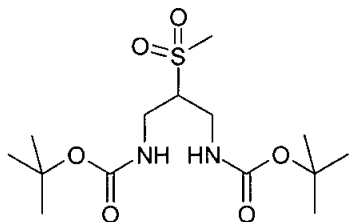
Se calentó una solución de metanosulfonato de 2-[(*terc*-butiloxycarbonil)amino]-1-[(*terc*-butiloxycarbonil)amino]metil}etilo (254 mg, 0,7 mmol, descrita en Ramalingam, K. et al. *Tetrahedron*, **1995**, 51(10), 2875-2894) en N,N-dimetilformamida (50 mL) a 40 °C.

- 25 Después se agregó en una porción metiltiolato de sodio (97 mg, 1,38 mmol) y la mezcla obtenida se agitó durante 1 h a esta temperatura. Después que se enfrió a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con diclorometano (50 mL), se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua, se

secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para producir el compuesto del título crudo, 220 mg (100% de rendimiento). MS (ES) m/z 321 $[M+1]^+$.

Ejemplo 2

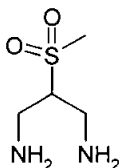
5 [2-(Metilsulfonil)propano-1,3-diil]biscarbamato de di-*terc*-butilo



Se calentó una solución de [2-(metiltio)propano-1,3-diil]biscarbamato de di-*terc*-butilo (220 mg, 0,68 mmol) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (380 mg, 2,2 mmol) en N, N-dimetilformamida (5 mL) a 50 °C y se agitó durante 1 h. Después la mezcla se enfrió
10 rápidamente agregando solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10-15 mL) y el producto se extrajo con tolueno (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título crudo 100 mg (41% de rendimiento). MS (ES) m/z 352 $[M+1]^+$.

Ejemplo 3

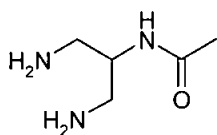
Bis(trifluoroacetato) de 2-(metilsulfonil)propano-1,3-diamina



Agregó ácido trifluoroacético (5 mL) a una solución de [2-(metilsulfonil)propano-1,3-diil]biscarbamato de di-*terc*-butilo (100 mg, 0,28 mmol) en diclorometano (5 mL). La
20 mezcla obtenida se agitó durante 30 minutos y después se concentró al vacío y se evaporó conjuntamente con etanol (5-10 mL) dos veces para dar 107 mg (100% de rendimiento) del compuesto del título. MS (ES) m/z 153 $[M+1]^+$.

Ejemplo 4

25 Bis(trifluoroacetato) de N-[2-amino-1-(aminometil)etil]acetamida

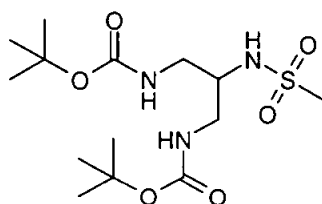


Se disolvió (2-aminopropano-1,3-diil) biscalbamato de di-terc-butilo (78 mg, 0,27 mmol, descrito en Ramalingam, K. et al. *Tetrahedron*, **1995**, 51(10), 2875-2894) en piridina (1 mL) y se agregó anhídrido acético (38 μ L, 0,40 mmol) a 0 °C. Después de agitar 2 h a 25 °C, el solvente se evaporó al vacío. Se logró la desprotección de *terc*-butoxicarbonilo agregando ácido trifluoroacético (1,5 mL) en diclorometano (1,5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La evaporación al vacío dio 100 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título que se usó sin purificación posterior:

MS (AP) m/z 132 $[M+1]^+$.

Ejemplo 5

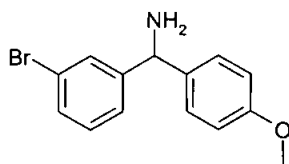
{2-[(Metilsulfonil)amino]propano-1,3-diil}biscalbamato de di-*terc*-butilo



Se disolvió (2-aminopropano-1,3-diil) biscalbamato de di-terc-butilo (100 mg, 0,34 mmol, descrito en Ramalingam, K. et al. *Tetrahedron*, **1995**, 51(10), 2875-2894) en tetrahidrofurano (2 mL) y trietilamina (71 μ L, 0,51 mmol). Se agregó cloruro de metanosulfonilo (31 μ L, 0,40 mmol) a 0 °C y se agitó de forma continua durante 2 h a 25 °C. Se agregaron agua y acetato de etilo y la fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y la evaporación del solvente al vacío dio 120 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título: MS (AP) m/z 368 $[M+1]^+$.

Ejemplo 6

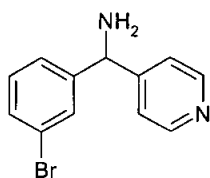
1-(3-Bromofenil)-1-(4-metoxifenil)metanamina



Se agregó gota a gota 4-bromoanisol (5,3 g, 28,4 mmol) en tetrahidrofurano seco (25 mL) a una mezcla de magnesio (0,69 g, 28,4 mmol) y un cristal de yoduro en tetrahidrofurano seco (25 mL) a 50 °C. La mezcla se agitó durante 5 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó gota a gota 3-bromobenzonitrilo (3,5 g, 19 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 mL) en el transcurso de 30 min y la mezcla se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregó metanol seco (25 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante otros 45 min. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se agregó en porciones borohidruro de sodio (1,4 g, 38 mmol) en el transcurso de 15 min, después se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Se agregó cloruro de amonio acuoso saturado y se eliminó la mayor parte de los solventes orgánicos al vacío. El residuo se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. La purificación por cromatografía en columna, usando acetato de etilo, de 10 - 35% en n-heptano como eluyente, produjo 4,5 g (81% de rendimiento) del compuesto del título ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7,59 - 7,57 (m, 1 H); 7,37 - 7,33 (m, 2 H); 7,30 - 7,26 (m, 2 H); 7,25 - 7,20 (m, 1 H); 6,86 - 6,82 (m, 2 H); 5,03 (s, 1 H); 3,70 (s, 3 H); 2,31 (br s, 2 H); MS *m/z* (CI) 291, 293 [M+1]⁺.

Ejemplo 7

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

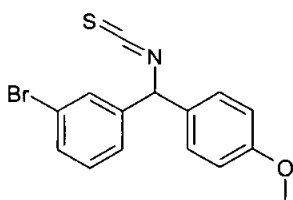


Se agregó Butillitio (2,5 M en hexanos, 10,20 mL, 25,40 mmol) a una solución enfriada (-78 °C) the 1,3-dibromo-benceno (6 g, 25,40 mmol) en éter dietílico seco (60 mL), en atmósfera de argón. La mezcla obtenida se agitó durante 1 h a -78 °C. Se agregó 4-cianopiridina (2,64 g, 25,40 mmol) en éter dietílico seco (45 mL) y la agitación se continuó durante 20 min a -78 °C. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura

ambiente y se agregó metanol seco (30 mL) y la mezcla resultante se agitó durante otros 45 min. La solución se enfrió hasta 0 °C, se agregó borohidruro de sodio (1,3 g, 34,0 mmol) y la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se agregó con cuidado cloruro de amonio acuoso saturado (40 mL) y la mezcla se concentró. La fase acuosa se
5 extrajo dos veces con diclorometano (40 mL), la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y el producto se purificó por cromatografía en columna usando gradiente de cloroformo:metanol 0-10% como eluyente, para dar 4,22 g (63 % de rendimiento) del compuesto del título: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,56 (dd, *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
10 (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 8

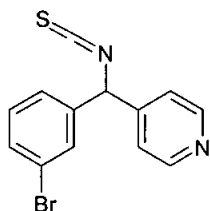
1-Bromo-3-[isotiocianato(4-metoxifenil)metil]benceno



15 Se agregó tiofosgeno en porciones (1,3 mL, 17 mmol) a una solución en agitación de 1-(3-bromofenil)-1-(4-metoxifenil)metanamina (4,5 g, 15,4 mmol) en diclorometano (70 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (40 mL) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Se recogieron las capas orgánicas y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se
20 secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 5,02 g (98 % de rendimiento) del compuesto del título: ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7,57 - 7,52 (m, 2 H); 7,41 - 7,37 (m, 2 H); 7,34 - 7,30 (m, 2 H); 6,99 - 6,95 (m, 2 H); 6,48 (s, 1 H); 3,75 (s, 3 H).

Ejemplo 9

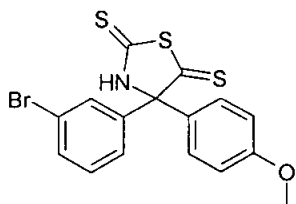
25 4-[(3-Bromofenil)(isotiocianato)metil]piridina



Se agregó tiocarbonato de *O,O*-dipiridin-2-ilo (183 mg, 0,79 mmol), en una porción, a una solución de 1-(3-bromofenil)-1-piridin-4-il metanamina (100 mg, 0,38 mmol) en diclorometano (2 mL). La mezcla se agitó durante 30 min y después se diluyó con
 5 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 $[M+1]^+$.

Ejemplo 10

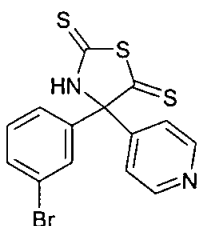
10 4-(3-Bromofenil)-4-(4-metoxifenil)-1,3-tiazolidina-2,5-ditiona



Se agregó gota a gota 1-bromo-3-[isotiocianato(4-metoxifenil)metil]benceno (8,7 g, 26 mmol) y disulfuro de carbono (3,1 mL, 52 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 mL) a una mezcla en agitación de terc-butoxido de potasio (4,2 g, 37 mmol) en tetrahidrofurano seco
 15 (80 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 y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para dar 10,5 g (98% de rendimiento) del
 20 producto del título: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,48 - 7,43 (m, 1 H); 7,41 - 7,39 (m, 1 H); 7,31 - 7,24 (m, 2 H); 7,22 - 7,18 (m, 2 H); 6,89 - 6,85 (m, 2 H); 3,74 (s, 3 H).

Ejemplo 11

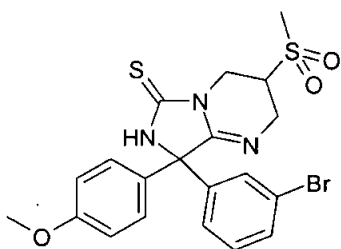
4-(3-Bromofenil)-4-piridin-4-il-tiazolidina-2,5-ditiona



El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo 10 con 85% de rendimiento, comenzando a partir de 4-[(3-bromofenil)(isotiocianato)metil]piridina. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, usando gradiente de cloroformo:metanol 0-10% como eluyente: MS (ES) m/z 382, 383 $[M+1]^+$.

Ejemplo 12

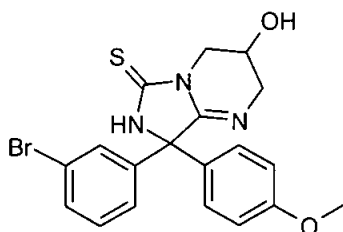
8-(3-Bromofenil)-8-(4-metoxifenil)-3-(metilsulfonil)-3,4,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidina-6(2H)-tione



Una mezcla de bis(trifluoroacetato) de 2-(metilsulfonil)propano-1,3-diamina (107 mg, 0,28 mmol), 4-(3-bromofenil)-4-(4-metoxifenil)-1,3-tiadiazolidina-2,5-ditona (253 mg, 0,57 mmol) y trietilamina (0,4 mL, 2,87 mmol) en etanol (10 mL) se agitó durante toda la noche a 70 °C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se volvió a disolver en acetato de etilo:agua (3:1, 40 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La purificación por cromatografía en columna usando un eluyente como acetato de etilo en heptano (0-80%) dio 120 mg (85%) del compuesto del título. MS (ES) m/z 495 $[M+1]^+$.

Ejemplo 13

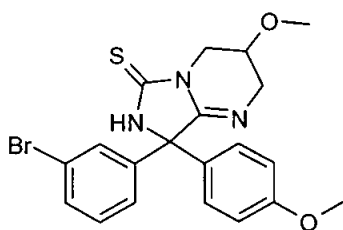
8-(3-Bromofenil)-3-hidroxi-8-(4-metoxifenil)-3,4,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6(2H)-tione



Se calentaron 4-(3-bromofenil)-4-(4-metoxifenil)-1,3-tiazolidina-2,5-ditiona (82 mg, 0,20 mmol), 1,3-diaminopropan-2-ol (54 mg, 0,60 mmol) y trietilamina (139 μ L, 1 mmol), a 70 °C en etanol (2 mL) durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con carbonato de sodio acuoso y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando un eluyente como acetato de etilo en heptano (0-100%) para dar 83 mg (96% de rendimiento): MS (AP) m/z 433 $[M+1]^+$.

Ejemplo 14

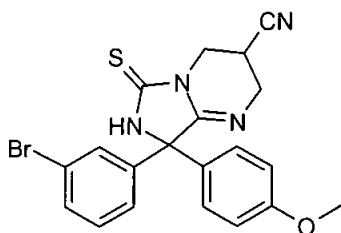
8-(3-Bromofenil)-3-metoxi-8-(4-metoxifenil)-3,4,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidina-6(2H)-tione



Se calentaron 4-(3-bromofenil)-4-(4-metoxifenil)-1,3-tiazolidina-2,5-ditiona (200 mg, 0,48 mmol), 2-metoxipropano-1,3-diamina (92 mg, 0,88 mmol, descrita en Ramalingam, K. et al. *Tetrahedron*, **1995**, 51(10), 2875-2894) y trietilamina (0,36 mL, 2,6 mmol), a 70 °C en etanol (5 mL) durante 12 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con carbonato de sodio acuoso y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto crudo se usó sin purificación posterior: MS (ES) m/z 446, 448 $[M+1]^+$.

Ejemplo 15

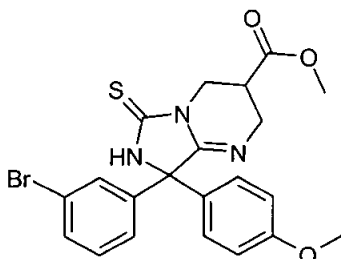
8-(3-Bromofenil)-8-(4-metoxifenil)-6-tioxo-2,3,4,6,7,8-hexahidroimidazo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo



- 5 Se calentaron 4-(3-bromofenil)-4-(4-metoxifenil)-1,3-tiazolidina-2,5-ditiona (41 mg, 0,10 mmol), 3-amino-2-(aminometil)propanonitrilo (10 mg, 0,10 mmol, descrito en Ramalingam, K. et al. *Tetrahedron*, **1995**, *51*(10), 2875-2894) y trietilamina (139 μ L, 1,0 mmol), a 70 °C en etanol (5 mL) durante 2 días. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con carbonato de sodio acuoso y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El
10 producto crudo se usó sin purificación posterior: MS (AP) m/z 442 $[M+1]^+$.

Ejemplo 16

8-(3-Bromofenil)-8-(4-metoxifenil)-6-tioxo-2,3,4,6,7,8-hexahidroimidazo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de metilo

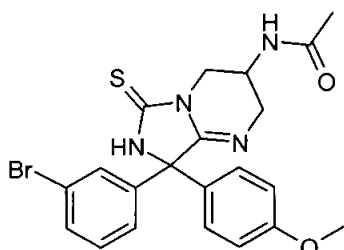


- Se calentaron 4-(3-bromofenil)-4-(4-metoxifenil)-1,3-tiazolidina-2,5-ditiona (100 mg, 0,24 mmol), 3-amino-2-(aminometil)propanoato de metilo (32 mg, 0,24 mmol, descrito en Nanjappan, P. et al. *Tetrahedron*, 1994, *50*(29), 8617-8632) y trietilamina (139 μ L, 1 mmol), a 70 °C en etanol (5 mL) durante 12 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando un eluyente con acetato de etilo en heptano (0-100%) para dar 45 mg (39% de rendimiento): MS (AP) m/z 475 $[M+1]^+$.
20

Ejemplo 17

N-[8-(3-Bromofenil)-8-(4-metoxifenil)-6-tioxo-2,3,4,6,7,8-hexahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-3-il]acetamida

5

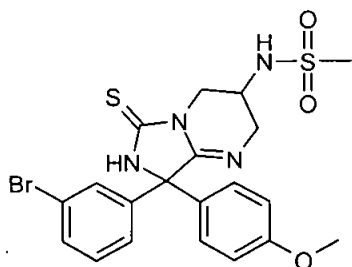


El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo 16 con 47% de rendimiento, comenzando a partir de bis(trifluoroacetato) de N-[2-amino-1-(aminometil)etil]acetamida: MS (AP) m/z 472, 474 $[M+1]^+$.

10

Ejemplo 18

N-[8-(3-bromofenil)-8-(4-metoxifenil)-6-tioxo-2,3,4,6,7,8-hexahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-3-il]metanosulfonamida

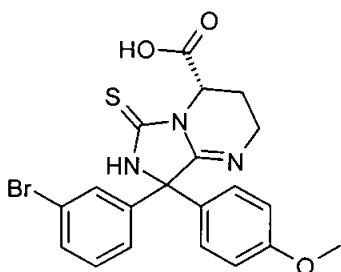


- 15 Se logró la desprotección de *tert*-butoxicarbonilo agregando ácido trifluoroacético (1,5 mL) en diclorometano (1,5 mL) a {2-[(metilsulfonil)amino]propano-1,3-diil} biscarbamato de di *tert*-butilo (122 mg, 0,33 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de la evaporación al vacío la ciclización se realizó agregando 4-(3-bromofenil)-4-(4-metoxifenil)-1,3-tiazolidina-2,5-ditona (136 mg, 0,33 mmol),
- 20 trietilamina (0,18 mL, 1,32 mmol) y etanol (5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 12 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con carbonato de sodio acuoso y solución saturada de cloruro de sodio, se

secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto crudo (160 mg) se usó sin purificación posterior: MS (AP) m/z 508, 510 $[M+1]^+$.

Ejemplo 19

5 Ácido (4S)-8-(3-bromofenil)-8-(4-metoxifenil)-6-tioxo-2,3,4,6,7,8-hexahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-4-carboxílico



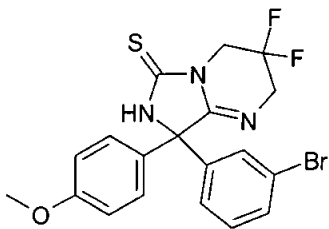
Se calentaron 4-(3-bromofenil)-4-(4-metoxifenil)-1,3-tiazolidina-2,5-ditona (0,94 mg, 0,23 mmol), ácido (2S)-2-amino-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]butanoico (50 mg, 0,23 mmol) y trietilamina (32 μ L, 0,23 mmol) a 70 °C en etanol (5 mL) durante 12 h. El solvente se concentró al vacío.

Se logró la desprotección del *terc*-butoxicarbonilo agregando ácido trifluoroacético en diclorometano (1:1, 3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h.

Después de la evaporación al vacío se agregó etanol (5 mL) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 12 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con carbonato de sodio acuoso y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto crudo se usó sin purificación posterior: MS (AP) m/z 459, 461 $[M+1]^+$.

20 Ejemplo 20

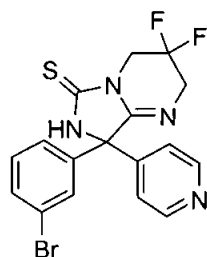
8-(3-Bromofenil)-3,3-difluoro-8-(4-metoxifenil)-3,4,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidina-6(2H)-tione



Se calentó una solución de 4-(3-bromofenil)-4-(4-metoxifenil)-1,3-tiazolidina-2,5-ditiona (2 g, 5 mmol), 2,2-difluoropropano-1,3-diamina (0,79 g, 7,2 mmol, descritas en Nanjappan, P. et al. *Tetrahedron*, **1994**, 50(29), 8617-8632) y trietilamina (3,5 mL, 25 mmol), en etanol (50 mL) a 70 °C y se agitó durante toda la noche. Después la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró y se volvió a disolver en mezcla de acetato de etilo:agua (3:1, 200 mL). Después la capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente con acetato de etilo en n-heptano 0-100% como eluyente, para dar el compuesto del título, 1,13 g (50% de rendimiento): MS (ES) m/z 453 $[M+1]^+$.

Ejemplo 21

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

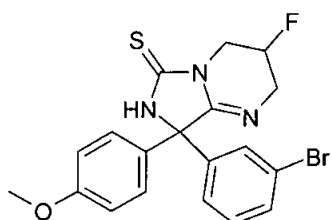


Se dispersaron 4-(3-bromofenil)-4-piridin-4-il-tiazolidina-2,5-ditiona (1,76 g, 4,61 mmol) y clorhidrato de 2,2-difluoropropano-1,3-diamina crudo (4,75 g, 6,84 mmol, descritos en Nanjappan, P. et al. *Tetrahedron*, **1994**, 50(29), 8617-8632) en etanol (55 mL). Se agregó trietilamina (15,5 mL) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C con un baño de aceite y se agitó durante 16 h, se dejó que se enfriara hasta temperatura ambiente y el solvente se evaporó. El residuo se volvió a disolver en acetato de etilo (300 mL) y agua (100 mL), y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con agua (100 mL). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con 100 mL 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 $[M+1]^+$

Ejemplo 22

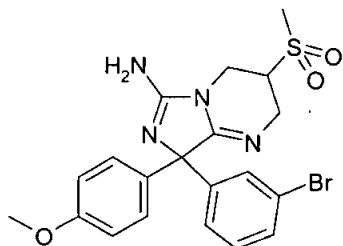
8-(3-Bromofenil)-3-fluoro-8-(4-metoxifenil)-3,4,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidina-6(2*H*)-tione



El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo 20 con 60% de rendimiento, comenzando a partir de 2-fluoropropano-1,3-diamina (descrita en Nanjappan, P. et al. *Tetrahedron*, **1994**, 50(29), 8617-8632): MS (ES) m/z 436 $[M+1]^+$.

Ejemplo 23

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

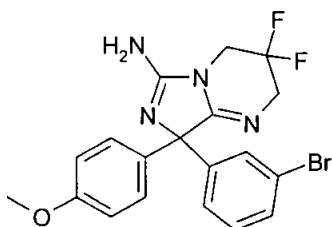


Se agregó hidroperóxido de t-butilo acuoso (70%, 0,5 mL, 3,6 mmol) a una solución de 8-(3-bromofenil)-8-(4-metoxifenil)-3-(metilsulfonil)-3,4,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidina-6(2*H*)-tione (120 mg, 0,24 mmol) y amoníaco acuoso (30%, 0,97 mL) en metanol (3 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después la mezcla se concentró y el residuo se volvió a disolver en diclorometano (20 mL), se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La purificación por cromatografía en columna usando diclorometano con

0,05% de amoníaco en metanol (7 N) y metanol de 0-10% como eluyente, dio 72 mg (62% de rendimiento) del compuesto del título. MS (ES) m/z 478 $[M+1]^+$.

Ejemplo 24

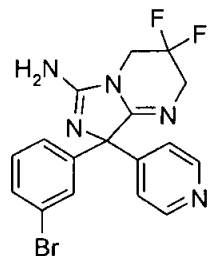
5 8-(3-Bromofenil)-3,3-difluoro-8-(4-metoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-
a]pirimidin-6-amina



El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo 23 con 90% de rendimiento, comenzando a partir de 8-(3-bromofenil)-3,3-difluoro-8-(4-metoxifenil)-
10 3,4,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidina-6(2*H*)-tione: MS (ES) m/z 436 $[M+1]^+$.

Ejemplo 25

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



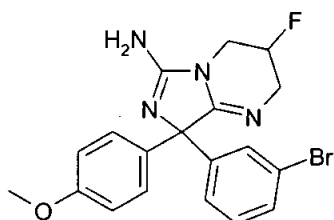
15

Se agregó hidropéroxido de *terc*-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*)-
tione (1,41 g, 3,33 mmol), metanol (20 mL) y amoníaco acuoso (25%, 10 mL). La reacción
20 se agitó a temperatura ambiente 21 h y después se evaporó al vacío. El residuo se volvió a disolver en diclorometano (50 mL), se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (50 mL) se 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 (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 $[M+1]^+$

Ejemplo 26

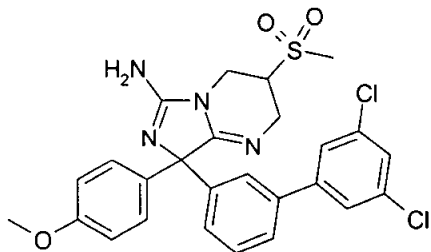
5 8-(3-Bromofenil)-3-fluoro-8-(4-metoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-
amina



El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo 23 con 89% de
rendimiento, comenzando a partir de 8-(3-bromofenil)-3-fluoro-8-(4-metoxifenil)-3,4,7,8-
10 tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidina-6(2*H*)-tione: MS (ES) m/z 418 $[M+1]^+$.

Ejemplo 27

2,0 Acetato de 8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-8-(4-metoxifenil)-3-(metilsulfonil)-2,3,4,8-
tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina

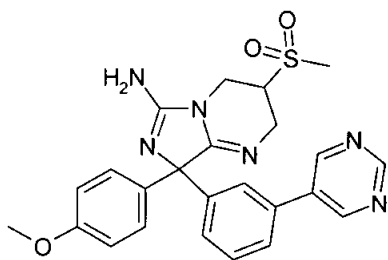


15 Una mezcla de 8-(3-bromofenil)-8-(4-metoxifenil)-3-(metilsulfonil)-2,3,4,8-
tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina (36 mg, 75 μ mol), ácido (3,5-
diclorofenil)borónico (19 mg, 98 μ mol), aducto de cloruro de[1,1'-
bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y diclorometano (7 mg, 7,5 μ mol) y carbonato de
20 cesio (74 mg, 226 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 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 el producto se purificó por HPLC

preparativa, para dar el compuesto del título (25 mg, 61% de rendimiento) como una mezcla 1:1 de los dos diastereoisómeros. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,95 - 7,87 (m, 1 H); 7,86 - 7,79 (m, 1 H); 7,63 - 7,53 (m, 10 H); 7,48 - 7,34 (m, 6 H); 6,94 - 6,74 (m, 4 H); 5,10 - 4,88 (m, 2 H); 3,80 (q, $J = 9,50$ Hz, 2 H); 3,70 (s, 6 H); 3,69 - 3,61 (m, 2 H); 3,56 - 3,36 (m, 4 H); 3,07 (s, 6 H); 1,90 (s, 6 H); MS (ES) m/z 544 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 28

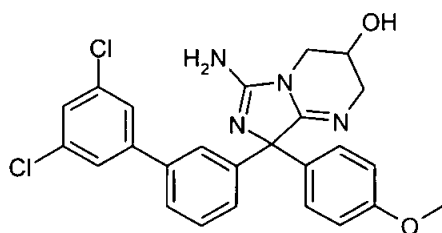
2,0 Acetato de 8-(4-metoxifenil)-3-(metilsulfonil)-8-(3-pirimidin-5-ilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina



El compuesto del título se sintetizó (45% de rendimiento) como una mezcla 1:1 de los dos diastereoisómeros como los descritos en el ejemplo 27, comenzando a partir de ácido pirimidin-5-ilborónico: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,19 (br s, 2 H); 9,02 (s, 2 H); 9,00 (s, 2 H); 7,95 (s, 1 H); 7,88 (s, 1 H); 7,67 - 7,57 (m, 4 H); 7,51 - 7,41 (m, 6 H); 6,89 - 6,77 (m, 4 H); 5,09 - 4,94 (m, 2 H); 3,87 - 3,75 (m, 2 H); 3,70 (d, 6 H); 3,68 - 3,60 (m, 2 H); 3,57 - 3,35 (m, 4 H); 3,07 (s, 3 H); 3,04 (s, 3 H); 1,88 (s, 7 H); MS (ES) m/z 477 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 29

6-Amino-8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-8-(4-metoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-3-ol



Se disolvió 8-(3-bromofenil)-3-hidroxi-8-(4-metoxifenil)-3,4,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidina-6(2*H*)-tione (86 mg, 0,20 mmol) en metanol:amoniaco acuoso (25%, 2:1, 6 mL) e hidroperóxido de *tert*-butilo acuoso (70%, 0,55 mL, 4,0 mmol). La reacción se calentó a 40 °C durante 12 h. Se agregaron agua y acetato de etilo y la fase orgánica, se recogió, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío.

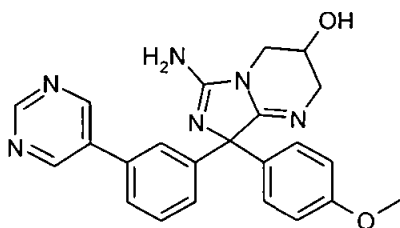
Se agregaron 1,2-dimetoxietano:agua (2:1,3 mL), ácido (3,5-diclorofenil)borónico (76 mg, 0,40 mmol) y carbonato de potasio (83 mg, 0,60 mmol). Se hizo burbujear nitrógeno a través de la solución durante 5 min, se agregó aducto de cloruro de [1,1'-

bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y diclorometano (29 mg, 0,04 mmol) y se selló el

vial. La reacción se calentó en un horno de microondas durante 15 min a 130 °C. Se agregaron agua y acetato de etilo, se recogió la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio, y la evaporación del solvente al vacío seguida de purificación por HPLC preparativa dio 17 mg (15% de rendimiento) del producto del título como una mezcla 1:1 de los diastereoisómeros: ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7,73 - 7,61 (m, 2 H); 7,58 (m, 2 H); 7,53 - 7,46 (m, 2 H); 7,44 - 7,40 (m, 2 H); 7,36 - 7,29 (m, 2 H); 6,97 - 6,90 (m, 2 H); 4,27 (m, 1 H); 3,87 - 3,73 (m, 2 H); 3,80, 3,79 (2s, 3 H); 3,72 - 3,65 (m, 1 H); 3,59 - 3,51 (m, 1 H); MS (AP) *m/z* 481 [M+1]⁺.

Ejemplo 30

6-Amino-8-(4-metoxifenil)-8-(3-pirimidin-5-ilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-3-ol

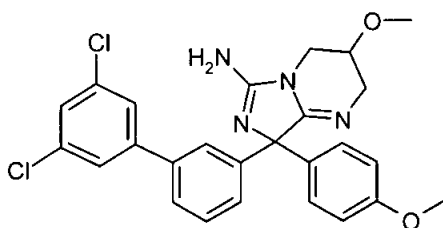


Se disolvió 8-(3-bromofenil)-3-hidroxi-8-(4-metoxifenil)-3,4,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidina-6(2*H*)-tione (86 mg, 0,20 mmol) en metanol:amoniaco acuoso (25%, 2:1, 6 mL) e hidroperóxido de *tert*-butilo acuoso (70%, 0,55mL, 4,0 mmol). La reacción se calentó a 40 °C durante 12 h. Se agregaron agua y acetato de etilo y se recogió la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó al vacío. Se agregaron dioxano seco (3 mL), ácido pirimidin-5-ilborónico (49 mg, 0,40 mmol) y carbonato de

potasio (83 mg, 0,60 mmol). Se hizo burbujear nitrógeno a través de la solución durante 5 min, se agregó aducto de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y diclorometano (29 mg, 0,04 mmol) y se selló el vial. La reacción se calentó a 100 °C durante 5 días. Se agregaron agua y acetato de etilo, se recogió la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio, y la evaporación del solvente al vacío seguida de purificación por HPLC preparativa dio 2 mg (2% de rendimiento) del producto del título como una mezcla 2:1 de los diastereoisómeros: ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.13, 9.12 (2s, 1 H); 9.05, 9.04 (2s, 2 H); 7.82, 7.75 - 7.69 (2m, 2 H); 7.60 - 7.50, 7.45 (2m, 2 H); 7.36 - 7.29 (m, 2 H); 6.95 - 6.88 (m, 2 H); 4.25 (m, 1 H); 3.82 - 3.77 (m, 1 H); 3.80, 3.78 (2s, 3 H); 3.73 (m, 1 H); 3.64 (m, 1 H); 3.51 (m, 1 H); MS (ES) *m/z* 415 [M+1]⁺.

Ejemplo 31

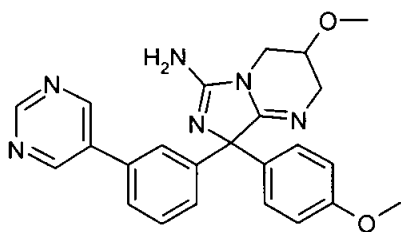
8-(3',5'-Diclorobifenil-3-il)-3-metoxi-8-(4-metoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina



El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo 30 con un 1% de rendimiento, comenzando a partir de 8-(3-bromofenil)-3-metoxi-8-(4-metoxifenil)-3,4,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidina-6(2*H*)-tione y ácido (3,5-diclorofenil)borónico. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 12 h para dar el producto como una mezcla 3:2 de los diastereoisómeros: ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7,65 - 7,55 (m, 4 H); 7,52 - 7,42 (m, 3 H); 7,36 - 7,21 (m, 2 H); 4,01 (m, 1 H); 3,87 (m, 2 H); 3,80; 3,79 (2s, 3 H); 3,71 (m, 1 H); 3,49 - 3,43 (m, 1 H); 3,47, 3,46 (2s, 3 H); MS (ES) *m/z* 496 [M+1]⁺.

Ejemplo 32

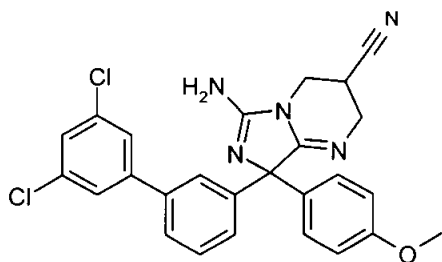
3-Metoxi-8-(4-metoxifenil)-8-(3-pirimidin-5-ilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina



El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo 30 con 15% de rendimiento, comenzando a partir de 8-(3-bromofenil)-3-metoxi-8-(4-metoxifenil)-3,4,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidina-6(2*H*)-tione. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 días para dar el producto como una mezcla 3:2 de los diastereoisómeros: ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9,14, 9,13 (2s, 1 H); 9,06, 9,05 (2s, 2 H); 7,75 (m, 2 H); 7,62 - 7,53 (m, 2 H); 7,43 (m, 1 H); 7,37 (m, 1 H); 7,28 (m, 1 H); 6,93 (m, 2 H); 4,05 (m, 1 H); 3,94 - 3,86 (m, 2 H); 3,80, 3,79 (2s, 3 H); 3,78 - 3,72 (m, 1 H); 3,57 - 3,48 (m, 1 H); 3,46, 3,43 (2s, 3 H). MS (ES) *m/z* 429 [M+1]⁺.

Ejemplo 33

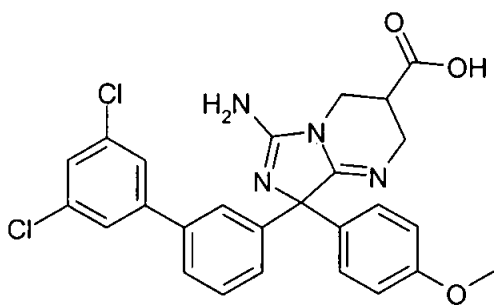
6-Amino-8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-8-(4-metoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidina-3-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo 30 con 26 % de rendimiento, comenzando a partir de 8-(3-bromofenil)-8-(4-metoxifenil)-6-tioxo-2,3,4,6,7,8-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidina-3-carbonitrilo y ácido (3,5-diclorofenil)borónico. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 días para dar el producto como una mezcla desconocida de los diastereoisómeros: ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7,73 (m, 1 H); 7,68 - 7,48 (m, 5 H); 7,46 - 7,34 (m, 2 H); 6,95 (m, 2 H); 6,84 (s, 1 H); 6,73 (s, 2 H); 4,13 (m, 1 H); 3,79 (s, 3 H); 3,74 (m, 1 H); 3,61 (m, 1 H); 2,98 (m, 2 H); MS (AP) *m/z* 491 [M+1]⁺.

Ejemplo 34

Ácido 6-amino-8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-8-(4-metoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico



5

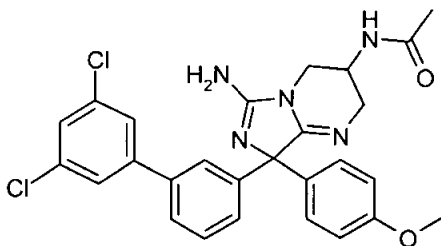
El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo 29 con 6% de rendimiento, comenzando a partir de 8-(3-bromofenil)-8-(4-metoxifenil)-6-tioxo-2,3,4,6,7,8-hexahidroimidazo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de metilo. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 días para dar el producto como una mezcla 1:1 de los diastereoisómeros: ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7,68 – 7,59 (m, 2 H); 7,57 (m, 2 H); 7,54 - 7,45 (m, 2 H); 7,44 - 7,40 (m, 1 H); 7,32 (m, 1 H); 7,24 (m, 1 H); 6,92 (m, 2 H); 3,97 - 3,84 (m, 2 H); 3,83 - 3,68 (m, 2 H); 3,80, 3,78 (2s, 3 H); 2,88 (m, 1 H); MS (ES) *m/z* 510 [M+1]⁺.

10

Ejemplo 35

N-[6-amino-8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-8-(4-metoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-3-il]acetamida

15



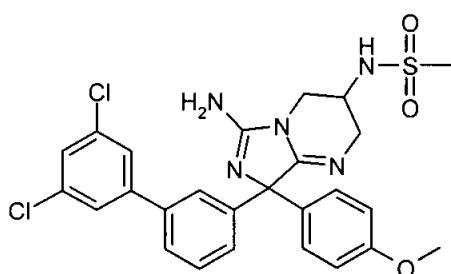
20

El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo 29 con 10% de rendimiento, comenzando a partir de *N*-[8-(3-bromofenil)-8-(4-metoxifenil)-6-tioxo-2,3,4,6,7,8-hexahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-3-il]acetamida. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 12 h para dar el producto como una mezcla 1:1 de los diastereoisómeros: ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7,66 (m, 1 H); 7,64 - 7,60 (m, 1 H); 7,57 (m, 2

H); 7,54 - 7,50 (m, 1 H); 7,33 (m, 2 H); 6,94 (m, 2 H); 4,18 (m, 1 H); 3,96 (m, 1 H); 3,80, 3,79 (2s, 3 H); 3,78 - 3,60 (m, 3 H); 1,96, 1,89 (2s, 3 H); MS (ES) m/z 522, 524 $[M+1]^+$.

Ejemplo 36

5 *N*-[6-Amino-8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-8-(4-metoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5- α]pirimidin-3-il]metanosulfonamida

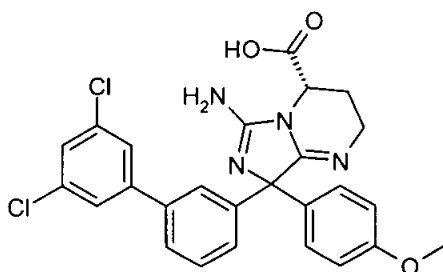


El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo 29 con 5% de rendimiento, comenzando a partir de *N*-[8-(3-bromofenil)-8-(4-metoxifenil)-6-tioxo-2,3,4,6,7,8-hexahidroimidazo[1,5- α]pirimidin-3-il]metanosulfonamida y ácido (3,5-diclorofenil)borónico para dar el producto como una mezcla 7:3 de los diastereoisómeros: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,67 - 7,47 (m, 6 H); 7,42 (m, 1 H); 7,34 - 7,28 (m, 2 H); 6,94 (m, 2 H); 4,04 - 3,85 (m, 2 H); 3,82 - 3,69 (m, 2 H); 3,80, 3,79 (2s, 3 H); 3,55 (m, 1 H); 3,01, 2,98 (2s, 3 H); MS (ES) m/z 558, 560 $[M+1]^+$.

15

Ejemplo 37

Ácido (4*S*)-6-amino-8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-8-(4-metoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5- α]pirimidina-4-carboxílico

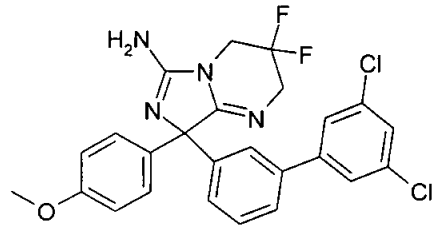


20 El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo 29 con 8% de rendimiento, comenzando a partir de ácido (4*S*)-8-(3-bromofenil)-8-(4-metoxifenil)-6-tioxo-2,3,4,6,7,8-hexahidroimidazo[1,5- α]pirimidina-4-carboxílico. La mezcla de reacción

se calentó a 80 °C durante 3 días para dar el producto como una mezcla 1:1 de los diastereoisómeros: ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7,74, 7,69 (2m, 1 H); 7,62 - 7,50 (m, 5 H); 7,48 - 7,43 (m, 1 H); 7,41 - 7,36 (m, 1 H); 7,32 (m, 1 H); 6,98 (m, 1 H); 6,88 (m, 1 H); 4,61 (m, 1 H); 3,81, 3,76 (2s, 3 H); 3,66 (m, 1 H); 3,49 - 3,35 (m, 1 H); 2,45 (m, 1 H); 1,99 - 1,82 (m, 1 H). MS (ES) *m/z* 510 [M+1]⁺.

Ejemplo 38

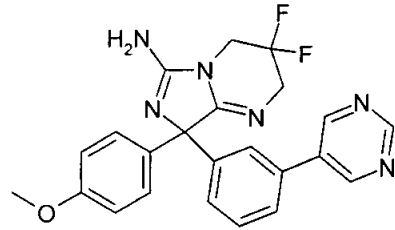
0,75 Acetato de 8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-3,3-difluoro-8-(4-metoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina



El compuesto del título se preparó según se describe en el ejemplo 27 con 47% de rendimiento, comenzando a partir de 8-(3-bromofenil)-3,3-difluoro-8-(4-metoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina: ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7,76 (t, *J* = 1,61 Hz, 1 H); 7,69 - 7,49 (m, 5 H); 7,48 - 7,29 (m, 3 H); 6,96 - 6,74 (m, 2 H); 4,05 - 3,93 (m, 2 H); 3,88 - 3,76 (m, 2 H); 3,71 (s, 3 H); 1,91 (s, 2 H); MS (ES) *m/z* 501 [M+1]⁺.

Ejemplo 39

0,75 Acetato de 3,3-difluoro-8-(4-metoxifenil)-8-(3-pirimidin-5-ilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina

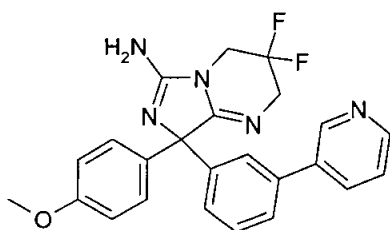


El compuesto del título se sintetizó con 27% de rendimiento según se describe en el ejemplo 27, comenzando a partir de 8-(3-bromofenil)-3,3-difluoro-8-(4-metoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina y ácido pirimidin-5-ilborónico: ¹H

NMR (DMSO- d_6) δ 9,17 (s, 1 H); 8,99 (s, 2 H); 7,82 (s, 1 H); 7,63 (br s, 1 H); 7,54 (br s, 1 H); 7,43 (br s, 3 H); 6,84 (br s, 2 H); 3,99 (br s, 2 H); 3,83 (br s, 2 H); 3,71 (s, 3 H); 1,91 (s, 2 H); MS (ES) m/z 435 $[M+1]^+$.

5 Ejemplo 40

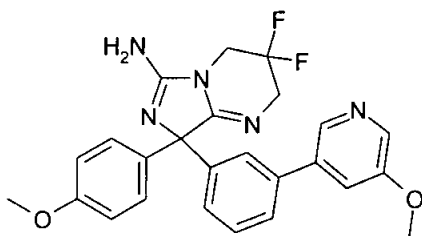
0,75 Acetato de 3,3-difluoro-8-(4-metoxifenil)-8-(3-piridin-3-ilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina



10 El compuesto del título se sintetizó con 65% de rendimiento según se describe en el ejemplo 27, comenzando a partir de 8-(3-bromofenil)-3,3-difluoro-8-(4-metoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina y ácido piridin-3-ilborónico: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,53 (d, $J = 1,99$ Hz, 1 H); 8,35 (dd, $J = 4,75, 1,46$ Hz, 1 H); 7,76 - 7,66 (m, 1 H); 7,56 (t, $J = 1,57$ Hz, 1 H); 7,37 - 7,24 (m, 3 H); 7,23 - 7,14 (m, 3 H); 6,66 - 6,58 (m, 2 H); 3,82 - 3,72 (m, 2 H); 3,64 - 3,54 (m, 2 H); 3,49 (s, 3 H); 1,68 (s, 2 H); MS (ES) m/z 434 $[M+1]^+$.

Ejemplo 41

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



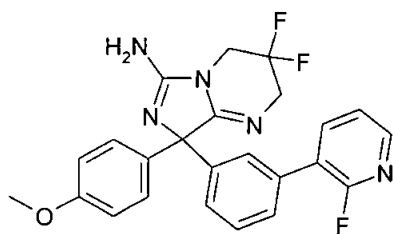
El compuesto del título se sintetizó con 17% de rendimiento según se describe en el ejemplo 27, comenzando a partir de 8-(3-bromofenil)-3,3-difluoro-8-(4-metoxifenil)-

2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina y ácido (5-metoxipiridin-3-il)borónico:
¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,37 - 8,33 (m, 1 H); 8,32 - 8,27 (m, 1 H); 7,81 - 7,76 (m, 1 H);
7,52 - 7,34 (m, 5 H); 7,61 - 7,54 (m, 1 H); 6,88 - 6,81 (m, 2 H); 4,04 - 3,94 (m, 2 H); 3,91
(s, 3 H); 3,87 - 3,77 (m, 2 H); 3,72 (s, 3 H); 1,89 (s, 2 H); MS (ES) *m/z* 464 [M+1]⁺.

5

Ejemplo 42

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



10

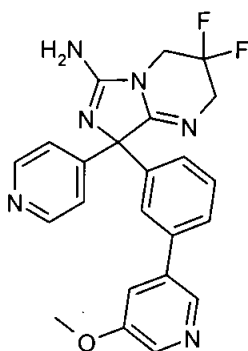
El compuesto del título se sintetizó con 53% de rendimiento según se describe en el
ejemplo 27, comenzando a partir de 8-(3-bromofenil)-3,3-difluoro-8-(4-metoxifenil)-
2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina y ácido (2-fluoropiridin-3-il)borónico:
¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,27 - 8,21 (m, 1 H); 8,04 - 7,95 (m, 1 H); 7,77 - 7,71 (m, 1 H); 7,59
- 7,52 (m, 1 H); 7,50 - 7,39 (m, 5 H); 6,88 - 6,82 (m, 2 H); 4,04 - 3,92 (m, 2 H); 3,86 - 3,74
(m, 2 H); 3,72 (s, 3 H); 1,92 (s, 2 H); MS (ES) *m/z* 452 [M+1]⁺.

15

Ejemplo 43

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

20

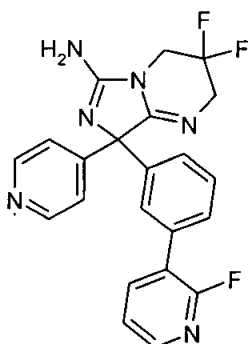


El compuesto del título se sintetizó con 39% de rendimiento según se describe en el ejemplo 27, comenzando a partir de 8-(3-bromofenil)-3,3-difluoro-8-piridin-4-il-2,3,4,8-

- 5 NMR (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 (ESI) m/z 435 $[M+1]^+$.

10 Ejemplo 44

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

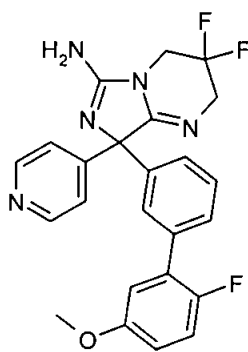


- 15 El compuesto del título se sintetizó con 89% de rendimiento según se describe en el ejemplo 27, comenzando a partir de 8-(3-bromofenil)-3,3-difluoro-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-ilamina y ácido (2-fluoropiridin-3-il)borónico. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,48 (d, $J = 5,02$ 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 (ESI) m/z 423 $[M+1]^+$.

Ejemplo 45

- 5 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

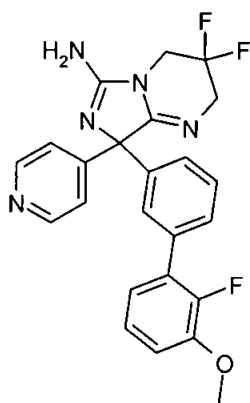


- El compuesto del título se sintetizó con 72% de rendimiento según se describe en el
ejemplo 27, comenzando a partir de 8-(3-bromofenil)-3,3-difluoro-8-piridin-4-il-2,3,4,8-
10 tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-ilamina y ácido (2-fluoro-5-metoxifenil)borónico. ^1H
NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,49 (br 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 (ESI) m/z 452 $[M+1]^+$.

15

Ejemplo 46

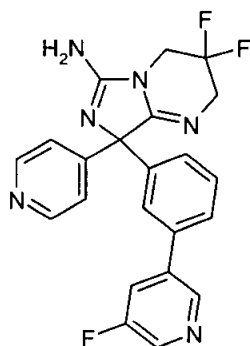
- 0,75 Acetato de 3,3-difluoro-8-(2'-fluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina



El compuesto del título se sintetizó con 70 % de rendimiento según se describe en el ejemplo 27, comenzando a partir de 8-(3-bromofenil)-3,3-difluoro-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-ilamina y ácido (2-fluoro-3-metoxifenil)borónico. ¹H NMR (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 [M+1]⁺.

Ejemplo 47

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

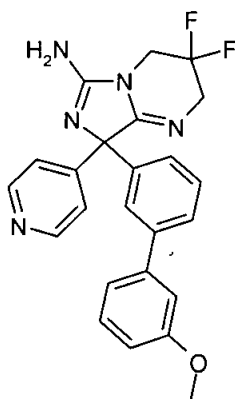


El compuesto del título se sintetizó con 69 % de rendimiento según se describe en el ejemplo 27, comenzando a partir de 8-(3-bromofenil)-3,3-difluoro-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-ilamina y ácido (5-fluoropiridin-3-il)borónico. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,65 (s, 1 H); 8,58 (d, *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 $[M+1]^+$.

Ejemplo 48

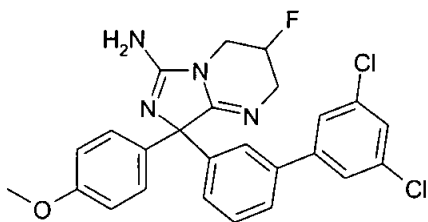
5 1,25 Acetato de 3,3-difluoro-8-(3'-metoxibifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5- α]pirimidin-6-amina



Se agregó [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (23 mg, 27,1 μ mol) a una
10 suspensión en agitación y con nitrógeno burbujeante 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, 807 μ mol) 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
15 mL) y diclorometano (25 mL) y se separaron las fases. La capa 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 NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 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
20 (s, 4 H); MS (ESI) m/z 434 $[M+1]^+$.

Ejemplo 49

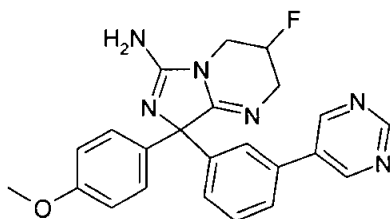
1,5 Acetato de 8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-3-fluoro-8-(4-metoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5- α]pirimidin-6-amina



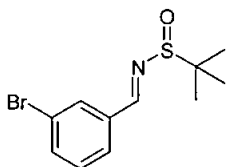
El compuesto del título se sintetizó (31% de rendimiento; mezcla 1:1 de los dos diastereoisómeros) según se describe en el ejemplo 27, comenzando a partir de 8-(3-bromofenil)-3-fluoro-8-(4-metoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-ilamina: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,89 - 7,82 (m, 1 H); 7,70 (t, $J = 1,69$ Hz, 1 H); 7,65 - 7,63 (m, 1 H); 7,63 - 7,61 (m, 1 H); 7,61 - 7,58 (m, 2 H); 7,58 - 7,56 (m, 3 H); 7,56 - 7,54 (m, 3 H); 7,48 - 7,31 (m, 6 H); 6,86 - 6,79 (m, 4 H); 5,28 - 5,20 (m, 1 H); 5,17 - 5,06 (m, 1 H); 4,06 - 3,72 (m, 4 H); 3,71 (s, 3 H); 3,69 (s, 3 H) 3,69 - 3,41 (m, 4 H); 1,90 (s, 5 H); MS (ESI) m/z 484 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 50

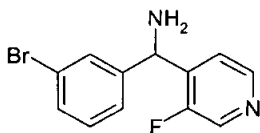
4,0 Acetato de 3-fluoro-8-(4-metoxifenil)-8-(3-pirimidin-5-ilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina



El compuesto del título se sintetizó (36% de rendimiento; mezcla 1:1,2 de los dos diastereoisómeros) según se describe en el ejemplo 27, comenzando a partir de 8-(3-bromofenil)-3-fluoro-8-(4-metoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-ilamina y ácido pirimidin-5-ilborónico. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,18 (d, 2,3 H); 9,00 (s, 2 H); 8,96 (s, 2,6 H); 7,91 (s, 1 H); 7,76 (s, 1,5 H); 7,66 - 7,57 (m, 4 H); 7,51 - 7,35 (m, 10 H); 6,86 - 6,79 (m, 5 H); 5,28 - 5,19 (m, 1,3 H); 5,15 - 5,05 (m, 1 H); 3,97 (m, 4 H); 3,71 (s, 3,9 H); 3,70 (s, 3 H); 3,54 (s, 4 H); 1,88 (s, 12 H); MS (ESI) m/z 417 $[\text{M}+1]^+$.

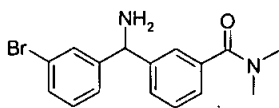
Ejemplo 51N-terc-butanosulfinil 3-bromofenil-aldimina

Se calentó una mezcla de 3-bromo-benzaldehído (3,7 g, 20 mmol), N-terc-
5 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 elución de acetato de etilo
en heptano (0-100%) dio 4,9 g (84%) del compuesto del título. MS m/z (ES) 290 $[M+1]^+$.

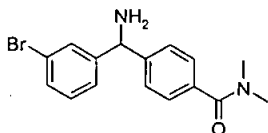
Ejemplo 521-(3-Bromofenil)-1-(3-fluoropiridin-4-il)metanamina

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 °C en atmósfera de nitrógeno. Se agregó
15 gota a gota 3-fluoropiridina (0,43 mL, 5,0 mmol) en tetrahidrofurano seco (1 mL) y la
solución se agitó durante 30 minutos a - 78 °C antes de la adición de N-terc-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
20 cromatografía en sílice usando acetato de etilo/en heptano (1:1) como eluyente, dio la
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 dieron 0,60 g (43%) del compuesto
25 del título. MS m/z (APCI) 282 $[M+1]^+$.

Ejemplo 53

3-[Amino(3-bromofenil)metil]-N,N-dimetilbenzamida

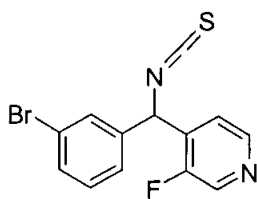
- Se disolvió 3-yodo-N,N-dimetilbenzamida (1,0 g, 3,6 mmol) en tolueno (40 mL) y se agregó cloruro de isopropilmagnesio (1 M en tetrahydrofurano, 4 mL, 4 mmol) a -40°C . La mezcla de reacción se agitó a -40°C durante 1 h, después se agregaron N-terc-butanossulfinil 3-bromofenil-aldehído (1,0 g 3,6 mmol) en tolueno (2 mL) y la reacción se dejó calentar hasta -10°C y se mantuvo esa temperatura durante 3 h. 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 un eluyente con metanol en diclorometano (0-5%) dio la sulfonamida intermedia (1,0 g, 2,2 mmol). El producto intermedio se trató con ácido clorhídrico (1 M en éter dietílico, 3 equivalentes) en metanol/éter dietílico (5 mL) durante 30 minutos seguido de concentración al vacío. El crudo se particionó entre acetato de etilo y carbonato de potasio acuoso, se secó sobre carbonato de potasio y se concentró al vacío para dar 1,0 g (63%) del compuesto del título. MS m/z (APCI) 335 $[M+1]^+$.

Ejemplo 544-[Amino(3-bromofenil)metil]-N,N-dimetilbenzamida

- El compuesto del título se sintetizó con 36% de rendimiento según se describe en el ejemplo 53, comenzando a partir de 4-yodo-N,N-dimetilbenzamida. MS m/z (APCI) 335 $[M+1]^+$.

Ejemplo 55

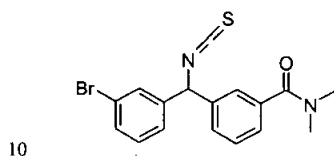
- 4-[(3-Bromofenil)(isotiocianato)metil]-3-fluoropiridina



Se agregó en porciones tiocarbonildiimidazol (0,37 g, 2,1 mmol) a una solución en agitación de 1-(3-bromofenil)-1-(3-fluoropiridin-4-il)metanamina (0,60 g, 2,1 mmol) en diclorometano a 25 °C. Después que se agitó durante 2 h la solución se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó, para dar 0,70 g del compuesto del título con rendimiento cuantitativo. MS m/z (APCI) 324 $[M+1]^+$.

Ejemplo 56

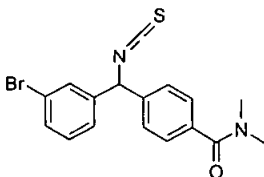
3-[(3-Bromofenil)(isotiocianato)metil]-N,N-dimetilbenzamida



El compuesto del título se sintetizó con rendimiento cuantitativo (0,056 g) según se describe en el ejemplo 55, comenzando a partir de 3-[amino(3-bromofenil)metil]-N,N-dimetilbenzamida. MS m/z (APCI) 377 $[M+1]^+$.

Ejemplo 57

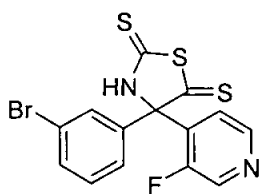
4-[(3-Bromofenil)(isotiocianato)metil]-N,N-dimetilbenzamida



El compuesto del título se sintetizó con rendimiento cuantitativo (0,056 g) según se describe en el ejemplo 55, comenzando a partir de 4-[amino(3-bromofenil)metil]-N,N-dimetilbenzamida. MS m/z (APCI) 377 $[M+1]^+$.

Ejemplo 58

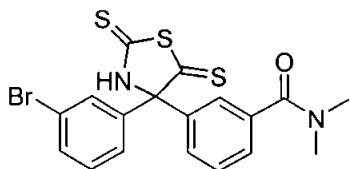
4-(3-Bromofenil)-4-(3-fluoropiridin-4-il)-1,3-tiazolidina-2,5-diona



Se agregó gota a gota una solución 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 terc-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 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 59

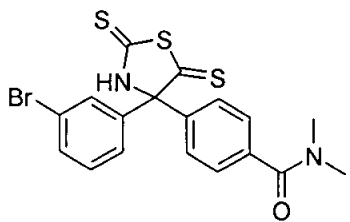
3-[4-(3-Bromofenil)-2,5-ditioxo-1,3-tiazolidin-4-il]-N,N-dimetilbenzamida



El compuesto del título se sintetizó con rendimiento cuantitativo (0,99 g) según se describe en el ejemplo 58, comenzando a partir de 3-[(3-bromofenil)(isotiocianato)metil]-N,N-dimetilbenzamida. MS m/z (APCI) 453 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 60

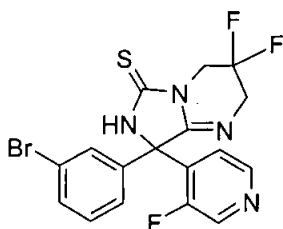
4-[4-(3-Bromofenil)-2,5-ditioxo-1,3-tiazolidina-4-il]-N,N-dimetilbenzamida



El compuesto del título se sintetizó con rendimiento cuantitativo (0,055 g) según se describe en el ejemplo 58, comenzando a partir de 4-[(3-bromofenil)(isotiocianato)metil]-*N,N*-dimetilbenzamida. MS *m/z* (APCI) 453 [M+1]⁺.

5 Ejemplo 61

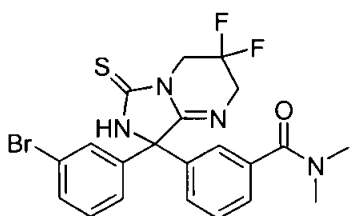
8-(3-Bromofenil)-3,3-difluoro-8-(3-fluoropiridin-4-il)-3,4,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidina-6(2*H*)-tione



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 saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente. La purificación por cromatografía en sílice usando acetato de etilo en heptano (0-100%) dio 0,50 g (56%) del compuesto del título. MS *m/z* (APCI) 443 [M+1]⁺.

Ejemplo 62

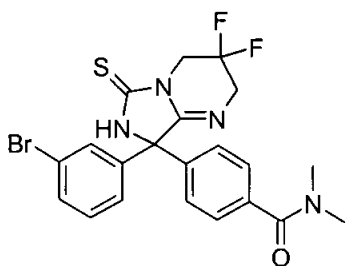
3-[8-(3-Bromofenil)-3,3-difluoro-6-tioxo-2,3,4,6,7,8-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-8-il]-*N,N*-dimetilbenzamida



El compuesto del título se sintetizó con rendimiento cuantitativo (0,21 g) según se describe en el ejemplo 61, comenzando a partir de 3-[4-(3-bromofenil)-2,5-ditioxo-1,3-tiazolidin-4-il]-*N,N*-dimetilformamida. MS *m/z* (APCI) 495 [M+1]⁺.

Ejemplo 63

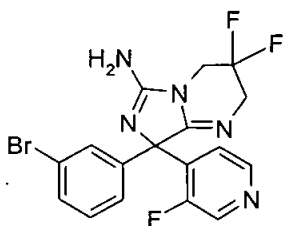
4-[8-(3-Bromofenil)-3,3-difluoro-6-tioxo-2,3,4,6,7,8-hexahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-8-il]-*N,N*-dimetilbenzamida



El compuesto del título se sintetizó con rendimiento cuantitativo (0,060 g) según se describe en el ejemplo 61, comenzando a partir de 4-[4-(3-bromofenil)-2,5-ditioxo-1,3-tiazolidin-4-il]-*N,N*-dimetilbenzamida. MS *m/z* (APCI) 495 [M+1]⁺.

Ejemplo 64

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

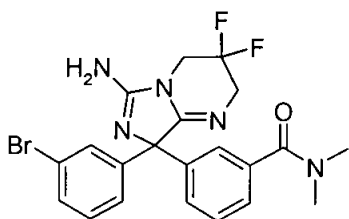


Se disolvió 8-(3-bromofenil)-3,3-difluoro-8-(3-fluoropiridin-4-il)-3,4,7,8-

tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidina-6(2*H*)-tione (0,50 g, 1,1 mmol) en metanol(10 mL) y se agregaron hidróxido de amonio (30% en solución acuosa, 5 mL) e hidropéroxido de terc-butilo (70% en solución acuosa, 3,1 mL, 23 mmol). La mezcla de 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 dieron 0,45 g (93%) del compuesto del título. MS *m/z* (APCI) 426 [M+1]⁺.

Ejemplo 65

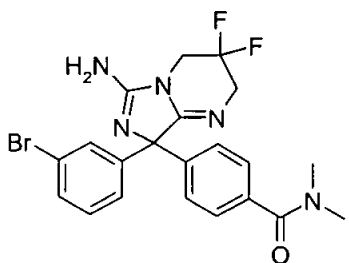
3-[6-Amino-8-(3-bromofenil)-3,3-difluoro-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-8-il]-
N,N-dimetilbenzamida



El compuesto del título se sintetizó con rendimiento cuantitativo (0,21 g) según se describe
5 en el ejemplo 64, comenzando a partir de 3-[8-(3-bromofenil)-3,3-difluoro-6-tioxo-
2,3,4,6,7,8-hexahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-8-il]-N,N-dimetilbenzamida. MS *m/z* (APCI)
478 [M+1]⁺.

Ejemplo 66

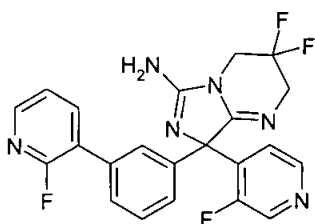
10 4-[6-Amino-8-(3-bromofenil)-3,3-difluoro-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-8-il]-
N,N-dimetilbenzamida



El compuesto del título se sintetizó con rendimiento cuantitativo (0,060 g) según se
describe en el ejemplo 64, comenzando a partir de 3-[8-(3-bromofenil)-3,3-difluoro-6-
15 tioxo-2,3,4,6,7,8-hexahidroimidazo-[1,5-a]pirimidin-8-il]-N,N-dimetilbenzamida. MS *m/z*
(APCI) 478 [M+1]⁺.

Ejemplo 67

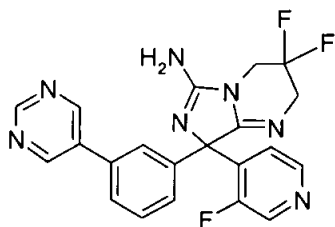
20 3,3-Difluoro-8-(3-fluoropiridin-4-il)-8-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-2,3,4,8-
tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina



Se disolvió 8-(3-bromofenil)-3,3-difluoro-8-(3-fluoropiridin-4-il)-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina (0,10 g, 0,24 mmol) en 1,2-dimetoxietano:agua:etanol (6:3:1,3 mL), y se agregaron ácido 2-fluoro-3-piridilborónico (0,067 g, 0,48 mmol) y carbonato de cesio (0,23 g, 0,71 mmol). Se hizo burbujear nitrógeno a través de la solución durante 5 minutos. Se agregó 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, dieron 0,009 g (9%) del compuesto del título ¹H NMR (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]⁺.

15 Ejemplo 68

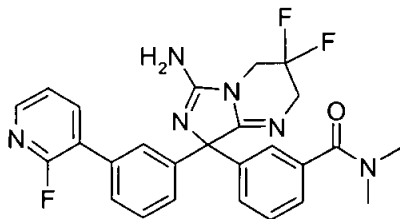
3,3-Difluoro-8-(3-fluoropiridin-4-il)-8-(3-pirimidin-5-ilfenil)-2,3,4,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina



El compuesto del título se sintetizó con 6% de rendimiento según se describe en el ejemplo 67, comenzando a partir de ácido pirimidina-5-borónico excepto que el tiempo de reacción fue de 30 minutos. ¹H NMR (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]⁺.

Ejemplo 69

3-{6-Amino-3,3-difluoro-8-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-8-il}-N,N-dimetilbenzamida

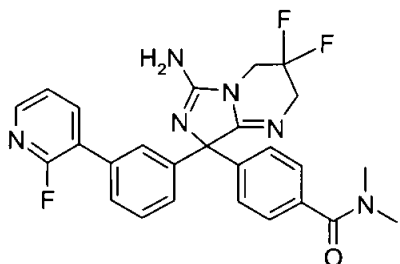


- 5 El compuesto del título se sintetizó con 25% de rendimiento según se describe en el ejemplo 67, comenzando a partir de ácido 2-fluoro-3-piridilborónico excepto que el tiempo reacción fue de 20 minutos: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8,17 (m, 1 H); 8,00 (m, 1 H); 7,59 (m, 1 H); 7,57 – 7,53 (m, 2 H); 7,51 – 7,43 (m, 4 H); 7,42 – 7,36 (m, 2 H); 4,06 (m, 2 H); 3,84 (m, 2 H); 3,07 - 2,94 (m, 6 H). MS m/z (APCI) 493 $[\text{M}+1]^+$.

10

Ejemplo 70

4-{6-Amino-3,3-difluoro-8-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-8-il}-N,N-dimetilbenzamida

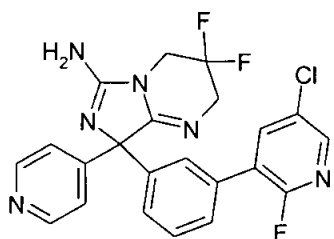


- 15 El compuesto del título se sintetizó con 11% de rendimiento según se describe en el ejemplo 67, comenzando a partir de ácido 2-fluoro-3-piridilborónico excepto el tiempo de reacción fue de 20 minutos. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8,17 (m, 1 H); 8,00 (m, 1 H); 7,59 (m, 1 H); 7,56 (m, 1 H); 7,54 – 7,41 (m, 6 H); 7,39 (m, 1 H); 4,06 (m, 2 H); 3,84 (m, 2 H); 3,09 - 2,99 (m, 6 H); MS m/z (APCI) 493 $[\text{M}+1]^+$.

20

Ejemplo 71

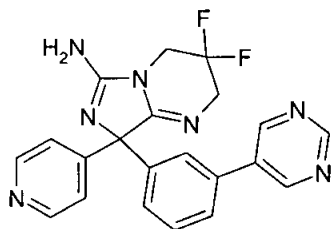
Acetato de 3,3-difluoro-8-[3-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)fenil]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina



El compuesto del título se sintetizó con 73% de rendimiento según se describe en el ejemplo 27, comenzando a partir de 8-(3-bromofenil)-3,3-difluoro-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-ilamina y ácido 2-fluoropiridin-5-cloro-3-borónico. ¹H NMR (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 [M+1]⁺.

Ejemplo 72

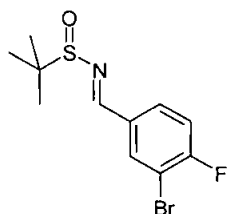
10 Acetato de 3,3-difluoro-8-piridin-4-il-8-(3-pirimidin-5-ilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina



El compuesto del título se sintetizó con 87% de rendimiento según se describe en el ejemplo 27, comenzando a partir de 8-(3-bromofenil)-3,3-difluoro-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-ilamina y ácido (5-metoxipiridin-3-il)borónico y ácido pirimidina-5-borónico. ¹H NMR (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 [M+1]⁺.

Ejemplo 73

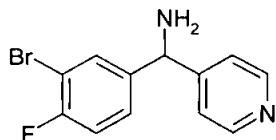
N-terc-butanosulfinil 3-bromo-4-fluorofenil-aldimina



Se calentó una mezcla de 3-bromo-4-fluorofenil-benzaldehído (2,2 g, 11 mmol), N-terc-
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
5 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 74

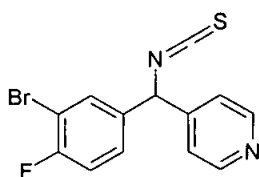
10 1-(3-Bromo-4-fluorofenil)-1-piridin-4-ilmetanamina



Se agregó *tert*-butillitio (1,5 M en pentano, 5 mL, 7,45 mmol) a THF (25 mL) a -105 °C en
atmósfera de argón. Se agregó 4-yodopiridina (0,84 g, 4,09 mmol) en el transcurso de 10
minutos. Se agregó una solución de N-terc-butanossulfinil 3-bromo-4-fluorofenil-aldehído
15 (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 agregando agua (20 mL). La mezcla se particionó entre
agua y acetato de etilo y la capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró. El
residuo se volvió a disolver en metanol (25 mL), se agregó ácido clorhídrico (1 M en éter
dietílico, 3,8 mL) y la mezcla se agitó durante toda la noche. La mezcla se particionó entre
20 bicarbonato de sodio acuoso saturado y diclorometano. La capa orgánica se secó sobre
sulfato de sodio y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía instantánea con
gradiente de elución de metanol (0,1% 7 N en amoníaco) en diclorometano (0-10%)
produjo 0,321 g (31% de rendimiento) del compuesto del título. MS (ESI) m/z 282 [M+1]⁺.

25 Ejemplo 75

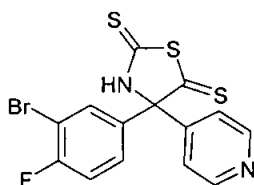
4-[(3-Bromo-4-fluorofenil)(isotiocianato)metil]piridina



Se agregó 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
5 diclorometano (20 mL). La capa 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 76

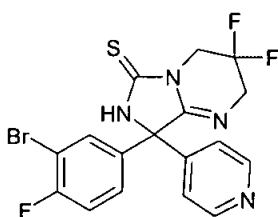
10 1,3-Tiazolidina-2,5-ditiona-4-(3-bromo-4-fluorobencil)piridina



Se agregó 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 de terc-butóxido de potasio (0,138 g, 1,23
15 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. La purificación por cromatografía en columna usando metanol (0-10%) en cloroformo dio 0,230 g (70% de
20 rendimiento) del compuesto del título. MS (ES) m/z 400 $[M+1]^+$.

Ejemplo 77

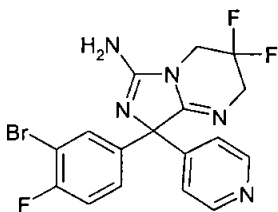
3,3-Difluoro-3,4,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidina-6(2H)-tiona-4-(3-bromo-4-fluorobencil)piridina



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
5 (0,84 mL, 4,9 mmol) en etanol (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 70 °C. Después que se enfrió 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. La purificación por cromatografía en columna usando acetato de etilo (0-100%) en heptano dio 0,167 g (65%
10 de rendimiento) del compuesto del título. MS (ES) m/z 442 $[M+1]^+$.

Ejemplo 78

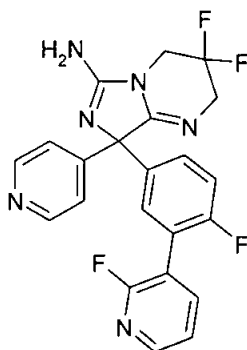
3,3-Difluoro-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina-4-(3-bromo-4-fluorobencil)piridina



Se agregó hidropéroxido de terc-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(2H)-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
15 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. La purificación por cromatografía en columna usando metanol (0,1% 7 N en amoníaco) en diclorometano (0-10%) dio 0,086 g (54%) del
20 compuesto del título. MS (ES) m/z 425 $[M+1]^+$.

Ejemplo 79

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

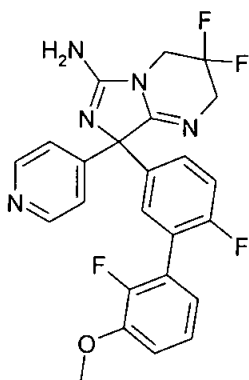


5

Se calentó 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 diclorometano (0,004 g, 0,005 mmol) y
10 carbonato de cesio (0,046 g, 0,141 mmol) en 1,2-dimetoxietano:agua:etanol (6:3:1, 1,5 mL) en un microondas a 130 °C durante 15 minutos. Después que se enfrió hasta temperatura ambiente la mezcla se concentró, se disolvió en diclorometano (10 mL), se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa dio 0,017 g (82%) del
15 compuesto del título. ¹H NMR (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]⁺,

20 Ejemplo 80

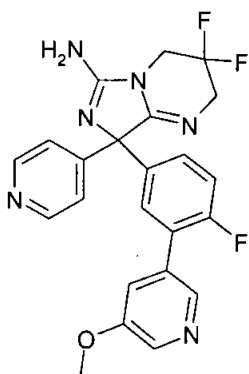
Acetato de 3,3-difluoro-8-(2',6-difluoro-3'-metoxibifenil-3-il)-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina



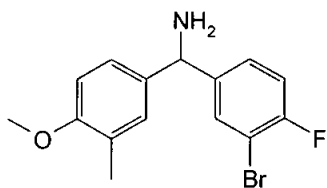
El compuesto del título se sintetizó con 86% de rendimiento según se describe en el ejemplo 79, comenzando a partir de ácido 2-fluoro-3-metoxi-bencenoborónico. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,50 (d, $J=6,02$ Hz, 2 H); 7,69 - 7,56 (m, 2 H); 7,48 (d, $J=6,02$ Hz, 2 H); 7,31 - 7,21 (m, 3 H); 6,95 - 6,80 (m, 1 H); 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 81

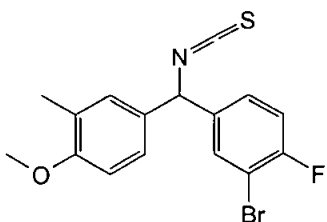
0,5 Acetato de 3,3-difluoro-8-[4-fluoro-3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina



El compuesto del título se sintetizó con 79% de rendimiento según se describe en el ejemplo 79, comenzando a partir de ácido 5-metoxipiridina-3-borónico. ^1H NMR (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 82(3-Bromo-4-fluorofenil)(4-metoxi-3-metilfenil)metanamina

Se agregó gota a gota bromuro de isopropilmagnesio (1M en tetrahidrofurano, 8,87 mL,
5 8,87 mmol) a una solución en agitación de 4-yodo-1-metoxi-2-metilbenceno (2 g, 8,06
mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) a temperatura ambiente y en atmósfera de argón, y la
mezcla se agitó durante 1h. Después se agregó una solución de 3-bromo-4-
fluorobenzonitrilo (1,613 g, 8,06 mmol) en tetrahidrofurano (12 mL) y la reacción se agitó
durante toda la noche a 50 °C. Después que se enfrió hasta temperatura ambiente se le
10 agregó metanol seco (10 mL) y se continuó agitando durante 30-40 min. La mezcla se
enfrió hasta 0 °C y se le agregó en porciones borohidruro de sodio (0,397 g, 10,48 mmol) y
la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se agregó con
cuidado cloruro de amonio acuoso saturado (40 mL), la mezcla se concentró y la capa
acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se
15 concentró, el producto crudo se agregó a una columna de gel de sílice y se eluyó con
metanol (0,1% 7 N en amoníaco) en diclorometano (0-10%) para dar 1,24 g (47%) del
compuesto del título. MS (ES) m/z 324 $[M+1]^+$.

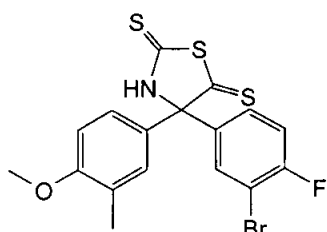
Ejemplo 832-Bromo-1-fluoro-4-(isotiocianato(4-metoxi-3-metilfenil)metil)benceno

Se agregó 1,1'-tiocarbonildiimidazol (0,731 g, 4,10 mmol) a una solución de (3-bromo-4-
fluorofenil)(4-metoxi-3-metilfenil)metanamina (1,245 g, 4,07 mmol) en diclorometano (20
mL). La mezcla obtenida se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de
25 reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con solución saturada de cloruro de sodio

y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se secó a presión reducida. El producto crudo (1,49 g, 94%) se usó sin purificación posterior en el paso siguiente. MS (ES) m/z 365 [M-1].

5 Ejemplo 84

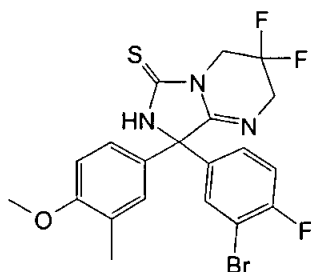
4-(3-Bromo-4-fluorofenil)-4-(4-metoxi-3-metilfenil)thiazolidina-2,5-ditiona



Se agregó gota a gota una solución de 2-bromo-1-fluoro-4-(isotiocianato(4-metoxi-3-metilfenil)metil)-benceno (1,44 g, 3,93 mmol) y disulfuro de carbono (0,473 mL, 7,86 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) a -78 °C a una solución de terc-butoxido de potasio (0,662 g, 5,90 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL). Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente mientras se agitaba durante toda la noche. La mezcla se concentró, se volvió a disolver en cloroformo/acetato de etilo (1:1, 100 mL) y se lavó con solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto crudo (1,7 g, 98%) se secó a presión reducida y se usó sin purificación posterior en el paso siguiente. MS (ES) m/z 441 [M-1].

Ejemplo 85

8-(3-Bromo-4-fluorofenil)-3,3-difluoro-8-(4-metoxi-3-metilfenil)-3,4,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidina-6(2H)-tione

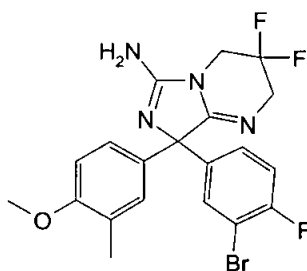


Se disolvieron 4-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-(4-metoxi-3-metilfenil)thiazolidina-2,5-ditiona (1,7 g, 3,84 mmol), diclorhidrato de 2,2-difluoropropano-1,3-diamina crudo (3,84 mmol,

descrito en Nanjappan, P. et al. *Tetrahedron*, **1994**, 50(29), 8617-8632) y N-etildiisopropilamina (3,95 mL, 23,06 mmol) en etanol (140 mL). La mezcla obtenida se agitó a 70 °C durante 16 h. Después que se enfrió hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con diclorometano, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se agregó el producto crudo a una columna de gel de sílice y se diluyó con acetato de etilo en heptano (0-100%) para dar 1,1 g (58%) del compuesto del título. MS (ES) m/z 485 $[M+1]^+$.

Ejemplo 86

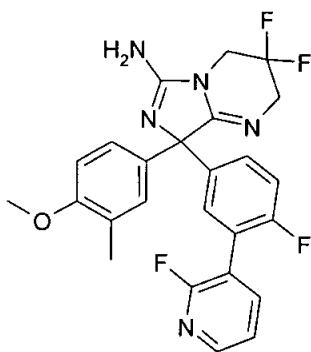
10 8-(3-Bromo-4-fluorofenil)-3,3-difluoro-8-(4-metoxi-3-metilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina



Se agregaron hidróxido de amonio (30% en solución acuosa, 6,00 mL, 45,71 mmol) e hidróperóxido de terc-butilo (70 % en solución acuosa, 3,08 mL, 22,40 mmol) a una solución de 8-(3-bromo-4-fluorofenil)-3,3-difluoro-8-(4-metoxi-3-metilfenil)-3,4,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidina-6(2H)-tione (1,085 g, 2,24 mmol) en metanol (18 mL). Después que se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente la mezcla se concentró y se volvió a disolver en diclorometano (70 mL). La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se agregó el producto crudo a una columna de gel de sílice y se eluyó con metanol (0,3% 7 N en amoníaco) en diclorometano (9:1) para dar 0,87 g (83 %) del compuesto del título. MS (ES) m/z 468 $[M+1]^+$.

25 Ejemplo 87

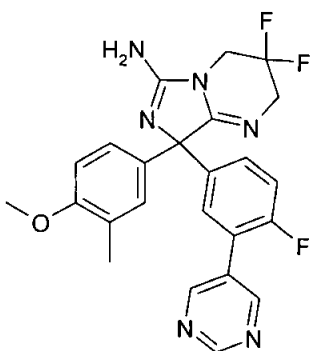
Acetato de 3,3-difluoro-8-(4-fluoro-3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-8-(4-metoxi-3-metilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina



Se calentó una mezcla de 8-(3-bromo-4-fluorofenil)-3,3-difluoro-8-(4-metoxi-3-metilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina (0,050 g, 0,11 mmol), ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (0,020 g, 0,14 mmol), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,009 g, 0,011 mmol) y carbonato de cesio (0,105 g, 0,32 mmol) en 1,2-dimetoxietano:agua:etanol (6:3:1, 3 mL) en un microondas a 130 °C durante 20 minutos. Después que se enfrió hasta temperatura ambiente la mezcla se concentró, se disolvió en diclorometano, se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación por HPLC preparativa dio 0,015 g (29%) del compuesto del título. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,30 (d, *J*=4,29 Hz, 1 H); 8,00 - 7,91 (m, 1 H); 7,63 - 7,55 (m, 2 H); 7,52 - 7,45 (m, 1 H); 7,31 - 7,23 (m, 2 H); 7,20 (d, *J*=1,84 Hz, 1 H); 6,82 (d, *J*=8,58 Hz, 1 H); 4,02 - 3,91 (m, 2 H); 3,82 - 3,74 (m, 2 H); 3,73 (s, 3 H); 2,07 (s, 3 H); 1,90 (s, 3 H); MS (ES) *m/z* 484 [M+1]⁺.

15 Ejemplo 88

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

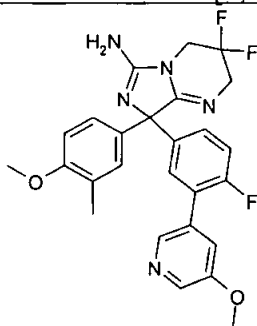


El compuesto del título se sintetizó con 40% de rendimiento según se describe en el ejemplo 87, comenzando a partir de

ácido pirimidin-5-ilborónico. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,22 (s, 1 H); 8,92 (s, 2 H); 7,70 (dd, $J=7,65$, 2,13 Hz, 1 H); 7,62 - 7,51 (m, 1 H); 7,37 - 7,25 (m, 2 H); 7,21 (s, 1 H); 6,83 (d, $J=8,53$ Hz, 1 H); 4,03 - 3,88 (m, 2 H); 3,86 - 3,76 (m, 2 H); 3,73 (s, 3 H); 2,07 (s, 3 H); 1,89 (s, 3 H); MS (ES) m/z 467 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 89

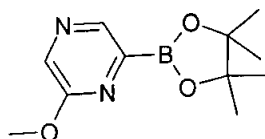
3,3-Difluoro-8-[4-fluoro-3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-8-(4-metoxi-3-metilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina



El compuesto del título se sintetizó con 20% de rendimiento según se describe en el ejemplo 87, comenzando a partir de ácido 5-metoxipiridin-3-ilborónico; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,34 (d, $J=2,76$ Hz, 1 H); 8,24 (s, 1 H); 7,74 - 7,64 (m, 2 H); 7,57 - 7,49 (m, 1 H); 7,43 (br. s., 1 H); 7,34 - 7,20 (m, 2 H); 6,84 (d, $J=8,58$ Hz, 1 H); 3,99 (t, $J=12,10$ Hz, 2 H); 3,89 (s, 3 H); 3,81 (t, $J=12,87$ Hz, 2 H); 3,75 (s, 3 H); 2,09 (s, 3 H); 1,87 (s, 5 H); MS (ES) m/z 496 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 90

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

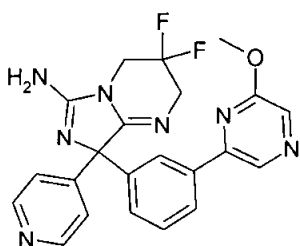


Se dejó reaccionar una mezcla de 2-cloro-6-metoxipirazina (0,50 g, 3,46 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,966 g, 3,80 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,095 g,

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 crudo que se usó en el siguiente paso de reacción sin purificación posterior; MS (CI) m/z 237.

Ejemplo 91

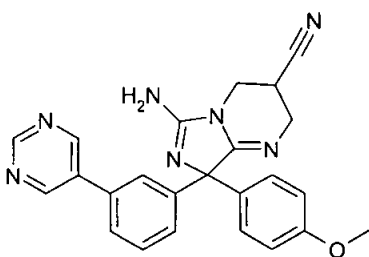
Acetato de 3,3-difluoro-8-[3-(6-metoxipirazin-2-il)fenil]-8-piridin-4-il-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidin-6-amina



El compuesto del título se sintetizó con 78% de rendimiento según se describe en el ejemplo 27, comenzando a partir de 2-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazina; ^1H NMR (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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

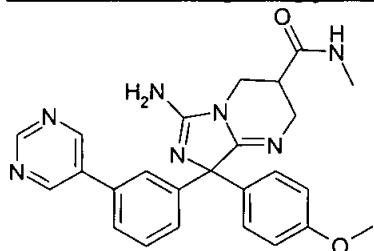
Ejemplo 92 profético

6-Amino-8-(4-metoxifenil)-8-(3-pirimidin-5-ilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-*a*]pirimidina-3-carbonitrilo



Ejemplo 93 profético

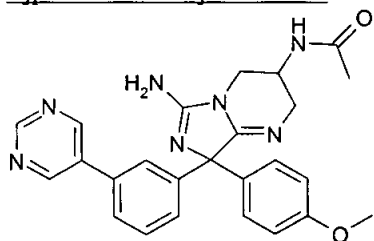
6-Amino-8-(4-metoxifenil)-N-metil-8-(3-pirimidin-5-ilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a] pirimidina-3-carboxamida



5

Ejemplo 94 profético

N-[6-Amino-8-(4-metoxifenil)-8-(3-pirimidin-5-ilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-3-il]acetamida



10

15 Ensayos

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

Enzima β -secretasa

20 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 amortiguadora de Tris de 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 de pH 5,0. El sustrato IGEN se diluyó hasta 12 µM en MES 40 mM de 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 de pH 8,0. El producto se cuantificó agregando 50 µL de una dilución 1:5000 del anticuerpo
15 del 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 agregó 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 amortiguadora MES 40 mM de pH de 5,0).

25 *Ensayo fluorescente*

Se diluyó la enzima hasta 52 µg/mL en MES 40 mM de pH 5,0. El sustrato (Dabcyl-Edans) se diluyó hasta 30 µM en MES 40 mM de 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 348
30 pocillos, de fondo redondo, de bajo volumen, de superficie no adherente (Corning N° 3676). Se agregó la enzima (9 µL) junto con 1 µL de compuesto en dimetilsulfóxido a la placa que se preincubó durante 10 min. Se agregó 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 $\mu\text{g/ml}$ y la concentración final de sustrato fue 15 μM (K_m 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 amortiguadora MES 40 mM de pH de 5,0).

Ensayo TR-FRET

La enzima se diluyó hasta 6 $\mu\text{g/mL}$ y el sustrato (Europium)CEVNLDAEFK(Qsy7) hasta 200 nM en solución amortiguadora 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 348 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 agregó 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 de 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 $\mu\text{g/ml}$ y la concentración final del sustrato fue 100 nM (K_m 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 amortiguadora de reacción).

Preparación del chip sensor de BACE Biacore

Se analizó BACE en un instrumento Biacore 3000 uniendo un isótero 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 de pH 4,5 y después las soluciones se centrifugaron a 14K rpm para

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
10 amortiguadora de acetato de sodio de pH 4,5 (la solución amortiguadora de análisis menos dimetilsulfóxido). La enzima BACE diluida se mezcló con dimetilsulfóxido o el 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

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 x 10⁶ 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 estreptomicina (100 U/mL, 100 µg/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 µL 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 µL de la solución de detección primaria que contenía 0,5 µg/mL de anticuerpo de conejo anti-A β 40 y 0,5 µg/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 µL de la solución de detección secundaria que contenía 0,5 µg/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.

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 agregó 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 amortiguadora T Read a la placa. Después de 10 minutos a TA se leyó la electroquimioluminiscencia de la placa en el SECTORTM 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 ViaLightTM 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 ViaLightTM 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
5 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
10 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 deseó 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
15 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™
20 HT, se mantuvieron y se prepararon para usar, de la misma manera.

Electrofisiología

Los principios y el funcionamiento de este dispositivo fueron descritos por (Schroeder, Neagle, Trezise, & Worley, 2003). En resumen, la tecnología se basa en una placa de 384
25 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
30 un registro de pinzado de parche perforado de toda la célula.

Se utilizó un instrumento 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 fluidicas (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 agregó 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 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 -70 mV. Entre medio de los pulsos de voltaje previos y posteriores a los compuestos 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 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 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 tomó una muestra de la señal de corriente a 2,5 kHz.

30

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
5 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

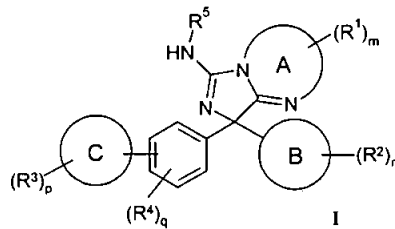
Tabla 1:

Nº de ejemplo	CI50 en ensayo TR-FRET (nM)
27	39
28	253
29	22
30	119
31	41
32	571
33	27
34	34
35	21

36	17
37	159
38	32
39	100
40	76
41	30
42	29
43	41
44	120
45	68
46	34
47	59
48	68
49	34
50	59
67	290
68	440
69	2300
70	2100
71	61
72	110
79	49
80	42
81	48
87	41
88	92
89	Sin valor todavía
91	Sin valor todavía

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula I:



5

en donde

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

10 B se selecciona independientemente de fenilo o 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;

15

R¹ se selecciona independientemente de halógeno, ciano, nitro, OR⁶, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₃₋₆, cicloalquino C₃₋₆, 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 dichos alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₃₋₆, cicloalquino C₃₋₆ y heterociclilo C₃₋₆ pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más D;

20 C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₃₋₆, cicloalquino C₃₋₆ y heterociclilo C₃₋₆ pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más D;

R², R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente de halógeno, ciano, nitro, OR⁶, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alquilarilo C₀₋₆, alquiheteroarilo C₀₋₆, alquilC₀₋₆ cicloalquilo C₃₋₆, alquilC₀₋₆ cicloalqueno C₃₋₆, alquilC₀₋₆ cicloalquino 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 dichos alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alquilarilo C₀₋₆, alquiheteroarilo C₀₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalqueno C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquino C₃₋₆ y alquil C₀₋₆ heterociclilo C₃₋₆, pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más D; o

25 30 estar opcionalmente sustituidos 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;

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 dichos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} ,

- 5 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} pueden estar opcionalmente sustituidos 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 dichos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} ,

- 10 alquinilo C_{2-6} , alquilarilo C_{0-6} , heteroarilo 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} pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, OR^6 , alquilo C_{1-6} , fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi;

20

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, 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 y trifluorometilo; o

- 25 R^6 y 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;

$m = 1, 2 \text{ ó } 3$;

$n = 0, 1, 2 \text{ ó } 3$;

$p = 0, 1, 2 \text{ ó } 3$;

- 30 $q = 0, 1, 2 \text{ ó } 3$;

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

- 35 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

A representa un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros sustituido con uno o más R^1 .

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

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

5

R^1 se selecciona independientemente de halógeno, ciano, nitro, OR^6 , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenilo C_{3-6} , cicloalquinilo C_{3-6} , 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 dichos alquenilo C_{2-6} , alquinilo

10 C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenilo C_{3-6} , cicloalquinilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más D;

R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan cada uno 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}

15 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 dichos 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

20 alquil C_{0-6} heterociclilo C_{3-6} , pueden estar opcionalmente sustituidos 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

25 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 dichos 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} pueden

30 estar opcionalmente sustituidos 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} ,

35 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 dichos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} ,

alquinilo C₂₋₆, alquilarilo C₀₋₆, heteroarilo C₀₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquenilo C₃₋₆, alquil C₀₋₆ cicloalquinilo C₃₋₆, o alquilheterociclilo C₀₋₆ pueden estar opcionalmente sustituidos 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 cada uno independientemente de hidrógeno, 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 y trifluorometilo; o

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

m = 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.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde A representa un anillo heterocíclico de 6 miembros sustituido con uno o más R¹.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, donde R¹ se selecciona independientemente de halógeno, ciano, OR⁶, NR⁶(CO)R⁷, CO₂R⁶, NR⁶(SO₂)R⁷ y SO₂R⁶,

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en donde m es 1 ó 2.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde B representa fenilo, o un anillo heteroaromático de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R².

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde B representa fenilo, n es 1, y en donde R^2 representa OR^6 .
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde B representa un anillo heteroaromático de 6 miembros y n es 0.
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde C representa fenilo o un anillo heteroaromático de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^3 .
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde C representa fenilo, sustituido con uno o dos R^3 , en donde R^3 se selecciona independientemente de halógeno y OR^6 , en donde R^6 es alquilo C_{1-6} .
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde C representa un anillo heteroaromático de seis miembros opcionalmente sustituido con un R^3 , en donde R^3 se selecciona independientemente de halógeno y OR^6 , en donde R^6 es alquilo C_{1-6} .
13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde q es 0.
14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde R^5 es hidrógeno.
15. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en donde A representa un anillo heterocíclico de 6 miembros sustituido con uno o más R^1 ; B representa fenilo, o un anillo heteroaromático de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^2 ; C representa fenilo, o un anillo heteroaromático de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^3 ;
- R^1 se selecciona independientemente de halógeno, ciano, OR^6 , $NR^6(CO)R^7$, CO_2R^6 , $NR^6(SO_2)R^7$ y SO_2R^6 ; R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente de halógeno y OR^6 ; R^5 es hidrógeno; R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; m es 1 ó 2; n es 0 ó 1; p es 0, 1 ó 2; y q es 0.
16. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en donde A representa un anillo heterocíclico de 6 miembros sustituido con uno o más R^1 ; B representa fenilo o un anillo heteroaromático de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^2 ; C

representa fenilo, o un anillo heteroaromático de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R³;

R¹ es halógeno; R² se selecciona independientemente de halógeno, OR⁶, alquilo C₁₋₆ y CONR⁶R⁷; R³ se selecciona independientemente de halógeno y OR⁶; R⁴ es halógeno; R⁵ es hidrógeno; R⁶ y R⁷ son alquilo C₁₋₆; m es 2; n es 0, 1 ó 2; p es 0, 1 ó 2; y q es 0 ó 1.

17. Un compuesto, seleccionado de:

- 2.0 Acetato de 8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-8-(4-metoxifenil)-3-(metilsulfonil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a] pirimidin-6-amina;
- 10 2.0 Acetato de 8-(4-metoxifenil)-3-(metilsulfonil)-8-(3-pirimidin-5-ilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;
- 6-Amino-8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-8-(4-metoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-3-ol;
- 6-Amino-8-(4-metoxifenil)-8-(3-pirimidin-5-ilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-3-ol;
- 15 8-(3',5'-Diclorobifenil-3-il)-3-metoxi-8-(4-metoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;
- 3-Metoxi-8-(4-metoxifenil)-8-(3-pirimidin-5-ilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;
- 20 6-Amino-8-(3',5'- diclorobifenil-3-il)-8-(4-metoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo;
- Ácido 6-amino-8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-8-(4-metoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5- a]pirimidina-3-carboxílico;
- N-[6-amino-8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-8-(4-metoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo [1,5- a] pirimidin-3-il]acetamida;
- 25 N-[6-Amino-8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-8-(4-metoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-3-il]metanosulfonamida;
- Ácido (4S)-6-amino-8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-8-(4-metoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidina-4-carboxílico;
- 30 0.75 Acetato de 8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-3,3-difluoro-8-(4-metoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;
- 0.75 Acetato de 3,3-difluoro-8-(4-metoxifenil)-8-(3-pirimidin-5-ilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;
- 0.75 Acetato de 3,3-difluoro-8-(4-metoxifenil)-8-(3-piridin-3-ilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;
- 35 0.75 Acetato de 3,3-difluoro-8-(4-metoxifenil)-8-[3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-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-(4-metoxifenil)-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;
- 5 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)-3-fluoro-8-piridin-4-il -
- 10 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;
- 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
- 15 1.5 Acetato de 8-(3',5'-diclorobifenil-3-il)-3-fluoro-8-(4-metoxifenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina; y
- 4.0 Acetato de 3-fluoro-8-(4-metoxifenil)-8-(3-pirimidin-5-ilfenil)-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,
- 20 del mismo.
18. Un compuesto seleccionado de:
- 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;
- 25 3,3-difluoro-8-[3-fluoropiridin-4-il)-8-(3-pirimidin-5-ilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-6-amina;
- 3-{6-Amino-3,3-difluoro-8-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-8-il}-N,N-dimetilbenzamida;
- 4-{6-Amino-3,3-difluoro-8-[3-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-
- 30 a]pirimidin-8-il}-N,N-dimetilbenzamida;
- 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;
- 35 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;

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

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

3,3-difluoro-8-[4-fluoro-3-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-8-(4-metoxi-3-metilfenil)- 2,3,4,8-

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

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

19. Un compuesto seleccionado de:

6-Amino-8-(4-metoxifenil)-8-(3-pirimidin-5-ilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrilo;

6-Amino-8-(4-metoxifenil)-*N*-metil-8-(3-pirimidin-5-ilfenil)-2,3,4,8-

20 tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida; y

N-[6-Amino-8-(4-metoxifenil)-8-(3-pirimidin-5-ilfenil)-2,3,4,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirimidin-3-il] acetamida;

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

25

20. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 en asociación con excipientes, portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

30

21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar como un medicamento.

22. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 como un medicamento para tratar o prevenir una patología relacionada con Aβ.

35

23. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 como 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 con 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.

24. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una patología relacionada con $A\beta$.

25. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 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.

26. Un método para inhibir la actividad de BACE que comprende poner en contacto dicha BACE con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.

27. 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 19.

28. El método de la reivindicación 27, 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.

5 29. El método de la reivindicación 27, en donde dicho mamífero es un humano.

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 19 y al menos un agente
10 de mejoramiento cognitivo, agente de mejoramiento de memoria, o inhibidor de colina esterasa.

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

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



No. 08-133437- -00000-0000

 Fecha: 2008-12-16 16:08:09 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION ☒ [x]MODELO DE UTILIDAD ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ [x] 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ [x] 30
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ [x] 2

COMPLETA ☒ [x]INCOMPLETA ☐ []DISEÑO INDUSTRIAL ☐ []

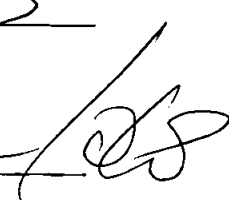
- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐ []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐ []
- ◆ Comprobante de pago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

COMPLETA ☐ []INCOMPLETA ☐ []ESQUEMA DE TRAZADO ☐ []

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

COMPLETA ☐ []INCOMPLETA ☐ []

 Firma Responsable

 Fecha 16 DIC / 08


 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