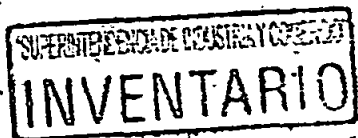




Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



Organización y
Digitalización CSA Ltda



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

08-134161

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO **"DERIVADOS DE IMIDAZOL-PIRIMIDINA
PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES
RELACIONADAS CON LA GLICÓGENO SINTASA QUINASA
(GSK3)"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 405/14**

71. SOLICITANTE **ASTRAZENECA AB**

DOMICILIO **SÖDERTÄLJE, SUECIA**

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

22. BOGOTÁ, D.C.

17.01.2019

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-134161- -00000-0000

Fecha: 2008-12-17 17:00:39 Dep. 2020 NUECREACIONI
Ira. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Fotos: 122

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia.

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia.

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 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: **BURROWS, Jeremy; HUERTA, Fernando; LAKE, Fredrik; PEDERSEN, Torben; REIN, Tobias; ROTTICCI, Didier; STAAF, Karin y YNGVÉ, Ulrika.**

Dirección: Route D'Arnex 15, CH-1262 Eysins y AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje.

Nacionalidad o Domicilio: Suiza y Suecia.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2007/000620

Fecha: 26/06/07

Publicación Internacional No. WO 2008/002244 A3

Fecha: 03/01/08

⑥

Título (54)

"DERIVADOS DE IMIDAZOL-PIRIMIDINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA GLICÓGENO SINTASA QUINASA (GSK3)"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 405/14

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

27/06/06

(31) Número de Solicitud

60/816,756

⑨

Comprobante de Pag No. 08-94,688

Fecha: 5 de Diciembre de 2008

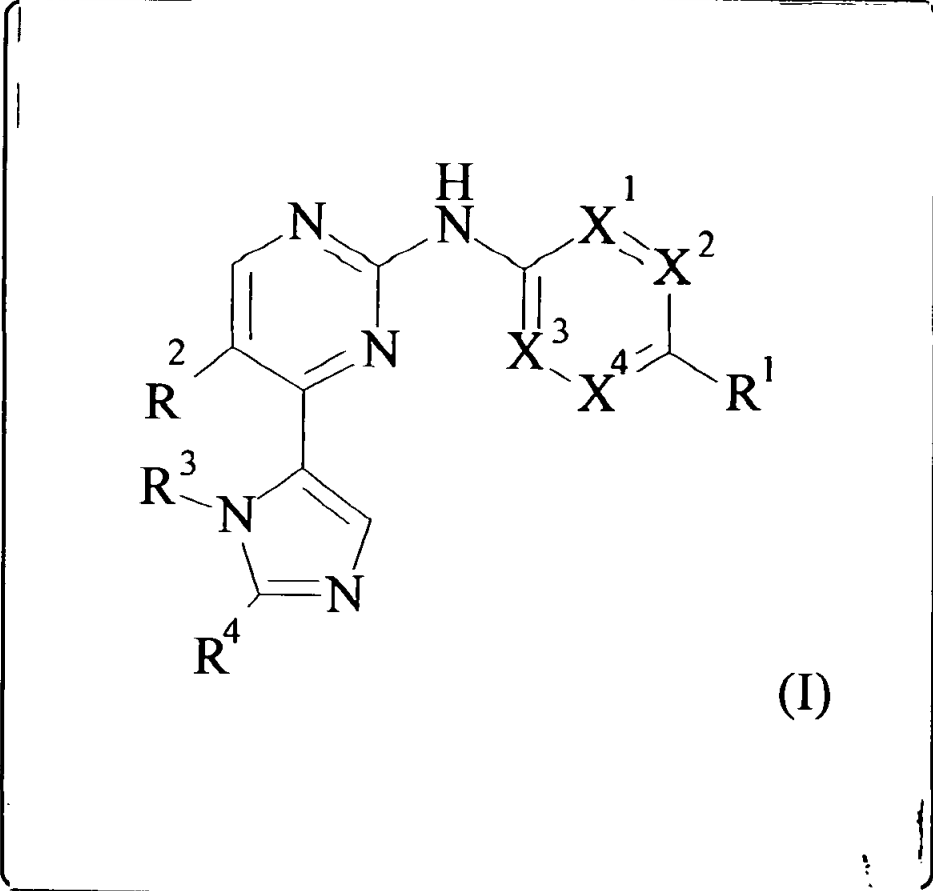
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: reporte de búsqueda internacional, publicación y documento de notificación de registro de cambio de dirección del inventor BURROWS, Jeremy.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

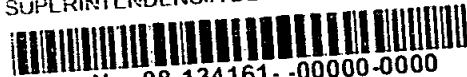
FIRMA:

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 94,688
FECHA : DICIEMBRE 5 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-134161- -00000-0000

Fecha: 2008-12-17 17:00:39 Dep 2020 NUECREACION
Ira 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios 122

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORED A 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

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



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

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

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

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

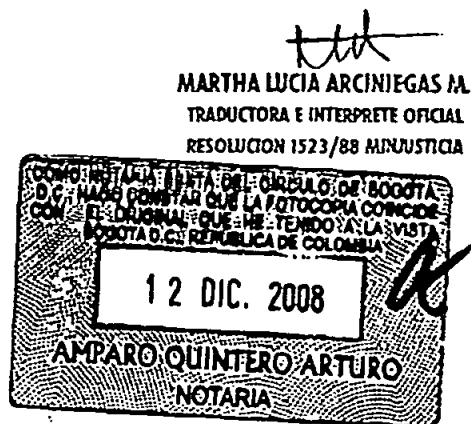
Certificación Notarial

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

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra



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**

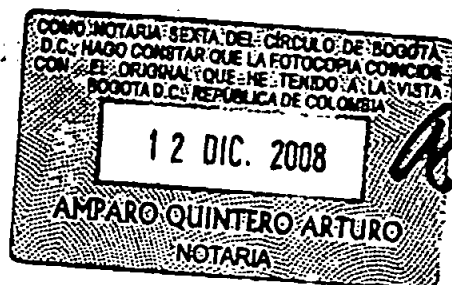
Certificado

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.

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

2



COPIA FIDEL
12-06
NOTARIAS
BOGOTÁ D.C.

750168
Miguel Arango
COPIA FIDEL
BOGOTÁ D.C.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
12 DIC. 2008
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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

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

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

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

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

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

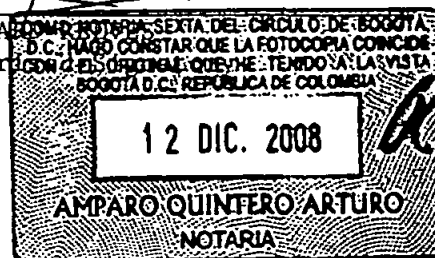
hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents,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

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

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

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

SIMON RICHARDSON
Duly Authorized



46716

6

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.

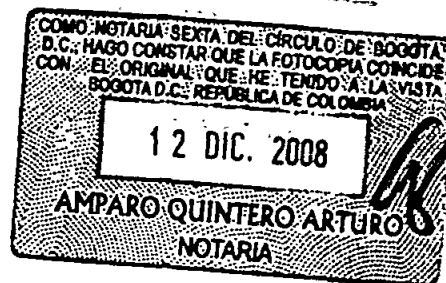
Notary Public (Notario Público).

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
Wilkesbarre
Cheshire
England



APOSTILLE

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by John Haig Ekserdjian
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le 02 August 2004
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No G479981

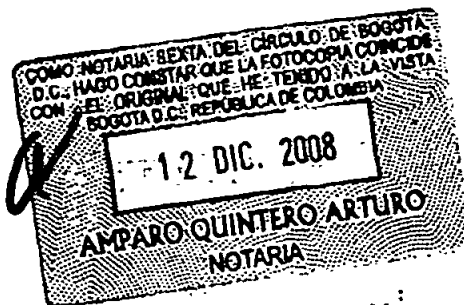
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: E. M. Fitzgerald



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

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



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

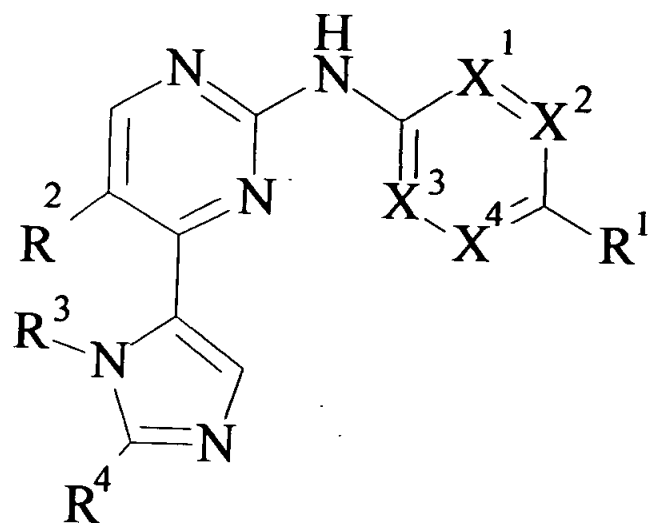
ASTRAZENECA AB

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/SE2007/000620

ARTE FINAL (1)

00



(I)

- "Es de anotar, que el impacto aquí es total, pues la marca solicitada en su parte esencial CMIB, es igual a la marca CMI"
- "Porque en una visión de conjunto donde la estructura prevalece sobre los componentes parciales, aparece nitidamente la semejanza entre las marcas contrapuestas, lo que además confirma un examen analítico de las mismas, que pone de manifiesto la similitud de sílabas y de letras"
- "De acuerdo a todo lo anterior, el posible registro de la marca CMIB CIRUGIA MINIMAMENTE INVASIVA Y BARIATRICA, tiene como único fin el obtener un aprovechamiento económico, dada la calidad y aceptación de los servicios prestados por mi poderdante, la sociedad CENTRO MEDICO IMBANACO DE CALI S.A., lo que frente a esta última, representa con absoluta certeza un daño económico, comercial y por ende una dilución de la fuerza distintiva y del valor comercial de los servicios originales CMI"

La sociedad opositora menciona como norma aplicable la causal de irregistrabilidad consagrada en el literal a) del artículo 136 de la decisión 486 de la Comunidad Andina.

Respuesta a la oposición

El solicitante en su oportunidad legal dio respuesta a los argumentos planteados por el opositor, en los siguientes términos:

- "CMIB CIRUGIA MINIMAMENTE INVASIVA Y BARIATRICA es una marca que en primer lugar a identificado a unos médicos especialistas, en segundo lugar ha permanecido por muchos años en el mercado logrando diferenciarse de otras marcas por su calidad, valor y profesionalismo; marca mixta con características que han llevado a conocer este servicios entre sus pacientes"

- "Todas las expresiones utilizadas para esta marca han sido escogidas por mis representantes para identificar un inseparable conjunto marcario y no unas simples expresiones genéricas como pretende hacer entender el opositor"

- "Claramente se observa que la marca solicitada es una marca que pertenece a una clase diferente a la registrada, tiene un conjunto marcario claramente diferenciado, visualmente estas marcas no presentan semejanza solo que las dos comparte una expresión"

- "Es claro que el signo que se pretende registrar en su totalidad es lo suficientemente distintivo, analizados en su conjunto como un todo hacen este devenga distintividad, y por ende, que goce de la protección legal"

TERCERO: De acuerdo con lo previsto en los artículos 146, 148 y 150 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, la oficina nacional competente realizará el examen de registrabilidad teniendo en cuenta los argumentos y pruebas de la oposición y de la respuesta allegada por el solicitante. Adicionalmente, el estudio comprende causales que aunque no hayan sido planteadas en la oposición, aparezcan con ocasión del examen de registrabilidad.¹

1. Irregistrabilidad por riesgo de confusión o de asociación

1.1. Norma aplicable

¹ Sobre la función de la oficina nacional competente de realizar de oficio el examen de registrabilidad, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, en el proceso 167-IP-2005, marca BBVA BANCOMER ha expresado lo siguiente: "El Tribunal observa que la existencia de oposiciones compromete más aún al funcionario respecto de la realización del examen de fondo, pero, la inexistencia de las mismas no le libera de la obligación de practicarlo; esto, porque el objetivo de la norma es el de que dicho examen se convierta en etapa obligatoria dentro del proceso de concesión o denegación de los registros marcarios.

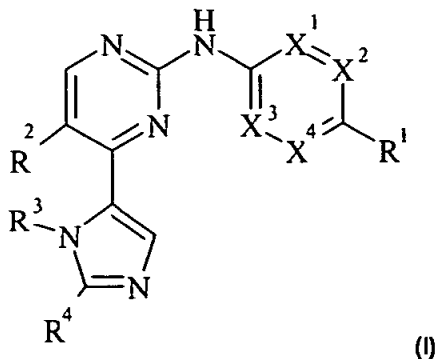
"El examen de fondo sobre la registrabilidad del signo tiene carácter obligatorio y, en el caso de autos, las normas que corresponde tomar en cuenta son las que contienen las causales de irregistrabilidad previstas en los artículos 136 y 136 de la Decisión 486."

(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl:	C07D 405/14
(22) Fecha de solicitud:				(71) Solicitante(s):	ASTRAZENECA AB
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es):	BURROWS, Jeremy; HUERTA, Fernando; LAKE, Fredrik; PEDERSEN, Torben; REIN, Tobias; ROTTICCI, Didier; STAAF, Karin y YNGVE, Ulrika.
	60/816,756	27-06-06	US	(74) Apoderado:	ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85)	Fecha limite inicio fase nacional:			(87)	Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha:	03-01-08
	Fecha de presentación de la solicitud:			N° publicación:	WO 2008/002244 A3
	No. de solicitud: PCT/SE2007/000620				
(54) Titulo: DERIVADOS DE IMIDAZOL-PIRIMIDINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA GLICÓGENO SINTASA QUINASA (GSK3)					

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de fórmula (I):



caracterizado por que:

R¹ es seleccionado de sulfamoyl, carbamoyl, un grupo -R⁵-R⁶ y un anillo saturado de 4-7 miembros unido al nitrógeno el cual opcionalmente contiene un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre adicional; donde dicho anillo es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R⁷; y donde si dicho anillo contiene un átomo de nitrógeno adicional ese nitrógeno es opcionalmente sustituido por R⁸;

al menos uno de X¹, X², X³ y X⁴ es seleccionado de N, los otros tres X¹, X², X³ o X⁴ son independientemente seleccionados de N o C(R⁹), a condición de que no más de dos de X¹, X², X³ o X⁴ sean seleccionados de N;

R² es halo o ciano;

R³ es metil, 3-tetrahidropiranyl o 4-tetrahidropiranyl, donde el grupo tetrahidropiranyl es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R¹⁰;

R⁴ es seleccionado de hidrógeno, halo, ciano y C₁₋₃alquil, donde C₁₋₃alquil es opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R⁵ es seleccionado de -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R¹¹)-, -S(O)- y -SO₂N(R¹²)-; donde R¹¹ y R¹² son independientemente seleccionados de hidrógeno o C₁₋₆alquil y dicho alquil es opcionalmente sustituido por uno o más R¹³; y r es 0, 1 ó 2;

R⁶ es seleccionado de C₁₋₆alquil, carbocidil y heterocidil; donde R⁶ es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R¹⁴; y donde si dicho heterocidil contiene una mitad -NH- ese nitrógeno es opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R¹⁵;

R⁷ es seleccionado de halo, ciano, hidroxí, trifluorometoxi, C₁₋₃alcoxi y C₁₋₃alquil, donde dicho C₁₋₃alquil es opcionalmente sustituido por uno o más halo;

R⁹ es seleccionado de hidrógeno, halo, ciano, hidroxí, amino, C₁₋₃alquil y C₁₋₃alcoxi;

R¹⁰, R¹³ y R¹⁴ son independientemente seleccionados de halo, ciano, hidroxí, amino, sulfamoil, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, N-(C₁₋₆alquil)carbamoil, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoil, C₁₋₆alquilS(O)_a donde a es 0 a 2, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoil, N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoil, C₁₋₆alquilsulfonilamino, carbocidil, heterocidil, carbocidilC₁₋₃alquil-R¹⁶-, heterocidilC₁₋₃alquil-R¹⁷-, carbocidil-R¹⁸- y heterocidil-R¹⁹-; donde R¹⁰, R¹³ y R¹⁴ son independientemente uno de otro sustituidos en el carbono por uno o más R²⁰; y donde si dicho heterocidil contiene una mitad -NH- ese nitrógeno es opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R²¹;

R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ son independientemente seleccionados de -O-, -N(R²²)-, -C(O)-, -N(R²³)C(O)-, -C(O)N(R²⁴)-, -S(O)_s-, -SO₂N(R²⁵)- y -N(R²⁶)SO₂-; donde R²², R²³, R²⁴, R²⁵ y R²⁶ son independientemente seleccionados de hidrógeno y C₁₋₆alquil; y s es 0, 1 ó 2;

R⁸, R¹⁵ y R²¹ son independientemente seleccionados de C₁₋₄alquil, carbocidil, heterocidil, -C₁₋₄alquilcarbocidil, -C₁₋₄alquilheterocidil, C₁₋₄alcanoil, C₁₋₄alquilsulfonil y C₁₋₄alcoxicarbonil; donde R⁸, R¹⁵ y R²¹ independientemente uno de otro pueden ser opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R²⁷; y

R²⁰ y R²⁷ son independientemente seleccionados de halo, ciano, hidroxí, trifluorometoxi, trifluorometil, amino, metil, etil, fenil, ciclopropil, ciclobutil, metoxi, etoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, mesil, etilsulfonil y fenil;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

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

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

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

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 17-12-08

(51) Clasificación Internacional: C07D 405/14

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB**

(72) Inventor(es): BURROWS, Jeremy; HUERTA, Fernando; LAKE, Fredrik; PEDERSEN, Torben; REIN, Tobias; ROTTICCI, Didier; STAAF, Karin y YNGVE, Ulrika.

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

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/816,756	27-06-06	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 27-01-09

(87) Publicación internacional

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

Fecha: **03-01-08**

Fecha de presentación de la solicitud: 26-06-07

N° publicación: **WO 2008/002244 A3**

No. de solicitud: **PCT/SE2007/000620**

(54) Título: **DERIVADOS DE IMIDAZOL-PIRIMIDINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA GLICÓGENO SINTASA QUINASA (GSK3)**

AD

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2007/000620

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, A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM.ABS DATA		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005012298 A1 (CYCLACEL LIMITED), 10 February 2005 (10.02.2005), claims 1,29,39-40, example 6 --	1-77
A	WO 2004005283 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED), 15 January 2004 (15.01.2004), claims 1,28, example IIa-9 page 30 --	1-77
A	WO 2006064251 A1 (ASTRAZENECA AB), 22 June 2006 (22.06.2006), examples 38,49-50, the claims --	1-77
A	WO 2005042525 A1 (CYCLACEL LIMITED), 12 May 2005 (12.05.2005), claim 9 --	1-77
☒ 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 25 August 2008		Date of mailing of the international search report 26-08-2008
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 Solveig Gustavsson/ELY Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2008)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000620

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.: 55-74
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 55-74 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been made for these claims, based on the alleged effects of the compounds.
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: Claims 1-75 directed to the compounds of formula I, their pharmaceutical use and partly claims 76-77 (the first compound of claim 76).

2: Claims 76-77 (partly) directed to pyridinecarbonyl or

.../...

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-75, partly 76-77

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/SE2007/000620

Box III

sulfonyl derivatives of saturated N-containing heterocycles, (compounds no 2, 3, 5 and 7 of claim 76).

3: Claims 76-77 (partly) directed to the pyridine sulfonylamines (compounds no 4 and 6 of claim 76).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000620

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005075468 A2 (CYCLACEL LIMITED), 18 August 2005 (18.08.2005) --	1-77
P,X	WO 2007040440 A1 (ASTRAZENECA AB), 12 April 2007 (12.04.2007) --	1-77
P,A	WO 2006095159 A1 (ASTRAZENECA AB), 14 Sept 2006 (14.09.2006) -- -----	1-77

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2007)

International patent classification (IPC)

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se

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

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

Use the application number as username.

The password is XVCALFVHYN.

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/SE2007/000620

WO	2005012298	A1	10/02/2005	AU	2004261482	A	10/02/2005
				BR	PI0412351	A	05/09/2006
				CA	2533870	A	10/02/2005
				CN	1835949	A	20/09/2006
				EP	1648887	A	26/04/2006
				GB	0317842	D	00/00/0000
				JP	2007500178	T	11/01/2007
				US	20060241297	A	26/10/2006
				GB	0318347	D	00/00/0000

WO	2004005283	A1	15/01/2004	AU	2003247959	A	00/00/0000
				CA	2491895	A	15/01/2004
				EP	1554269	A	20/07/2005
				JP	2006506330	T	23/02/2006
				US	20040097531	A	20/05/2004

WO	2006064251	A1	22/06/2006	AR	052170	A	07/03/2007
				AU	2005315392	A	22/06/2006
				CA	2589793	A	22/06/2006
				EP	1828183	A	05/09/2007
				GB	0427699	D	00/00/0000
				GB	0515740	D	00/00/0000

WO	2005042525	A1	12/05/2005	AU	2004285745	A	12/05/2005
				BR	PI0415759	A	19/12/2006
				CA	2542880	A	12/05/2005
				CN	1898237	A	17/01/2007
				EP	1678171	A	12/07/2006
				GB	0324599	D	00/00/0000
				JP	2007509117	T	12/04/2007
				US	20070021452	A	25/01/2007
				GB	0330013	D	00/00/0000

WO	2005075468	A2	18/08/2005	AU	2005210254	A	18/08/2005
				BR	PI0507506	A	26/06/2007
				CA	2554329	A	18/08/2005
				CN	1914199	A	14/02/2007
				EP	1751146	A	14/02/2007
				GB	0402653	D	00/00/0000

WO	2007040440	A1	12/04/2007	NONE			

WO	2006095159	A1	14/09/2006	GB	0504753	D	00/00/0000

REVISED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 January 2008 (03.01.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/002244 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 405/14 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) C07D 403/14 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/SE2007/000620

(22) International Filing Date: 26 June 2007 (26.06.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/816,756 27 June 2006 (27.06.2006) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BURROWS, Jeremy [GB/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). HUERTA, Fernando [ES/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). LAKE, Fredrik [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). PEDERSEN, Torben [DK/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). REIN, Tobias [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). ROTTICCI, Didier [FR/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). STAAF, Karin [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). YNGVE, Ulrika [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE).

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

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, G1, 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:

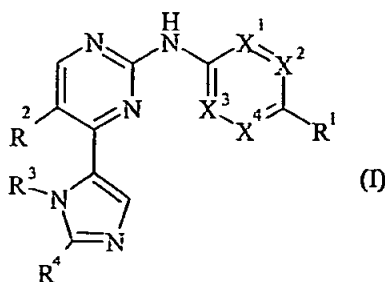
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report: 14 February 2008

Date of publication of the revised international search report: 9 October 2008

(15) Information about Correction: see Notice of 9 October 2008

(54) Title: IMIDAZOL-PYRIMIDINE DERIVATIVES FOR TREATMENT OF DISEASES RELATED TO GLYCOGEN SYNTHASE KINASE (GSK3)



(57) Abstract: The present invention relates to a compound of formula (I) as a free base or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The present invention also relates to pharmaceutical formulations containing said compound and to the use of said compound in therapy. The present invention further relates to a process for the preparation of compound of formula (I) and to new intermediates used therein.

WO 2008/002244 A3

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

Date of mailing (day/month/year) 19 November 2008 (19.11.2008)	To: ASTRAZENECA AB Global Intellectual Property S-151 85 Södertälje SUÈDE
Applicant's or agent's file reference 102384-1 WO	
National application No. PCT/SE2007/000620	IMPORTANT NOTIFICATION International filing date (day/month/year) 26 June 2007 (26.06.2007)

The following indications appeared on record concerning:

the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address ASTRAZENECA, Jeremy ASTRAZENECA R & D Södertälje 151 85 Södertälje Sweden	State of Nationality GB	State of Residence SE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

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 ASTRAZENECA, Jeremy Route D'Arnex 15 CH-1262 Eysins Switzerland	State of Nationality GB	State of Residence CH
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

Further observations, if necessary:

A copy of this notification has been sent to:

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

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

Telephone No. +41 22 338 70 80

PCT/IB/306 (July 2008)

17DU31YFMVU

**DERIVADOS DE IMIDAZOL-PIRIMIDINA PARA EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA GLICÓGENO SINTASA
QUINASA (GSK3)**

5

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención también se refiere a formulaciones farmacéuticas que contienen dicho compuesto y al uso de dicho compuesto en terapia. La presente invención se refiere adicionalmente a un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (I) y a los nuevos intermediarios usados en ello.

10

**DERIVADOS DE IMIDAZOL-PIRIMIDINA PARA EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA GLICÓGENO SINTASA
QUINASA (GSK3)**

5 CAMPO TÉCNICO DE LA PRESENTE INVENCION

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos de fórmula (I), como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con formulaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y con el uso de dichos compuestos en terapia. La presente invención además se relaciona con un proceso para la preparación de los
10 compuestos de fórmula (I) y con nuevos productos intermedios usados aquí.

ANTECEDENTES DE LA PRESENTE INVENCION

La glicógeno sintasa quinasa 3 (GSK3) es una proteína serina / treonina quinasa compuesta de dos isoformas (α y β), las cuales son codificadas por distintos genes pero son altamente
15 homólogas dentro del dominio catalítico. La GSK3 es altamente expresada en el sistema nervioso central y periférico. La GSK3 fosforila varios sustratos incluyendo tau, β -catenina, glicógeno sintasa, piruvato dehidrogenasa y factor 2b de iniciación de la elongación (eIF2b). La insulina y los factores de crecimiento activan la proteína quinasa B, la cual fosforila la GSK3 en el residuo 9 de la serina y lo inactiva.

20

Demencias por Enfermedad de Alzheimer (AD), y taupatías

La AD está caracterizada por el declive cognitivo, la disfunción colinérgica y muerte neuronal, los enredos neurofibrilares y las placas seniles que consisten de depósitos β amiloides. La secuencia de estos eventos en AD no está clara, pero se cree que estén
25 relacionadas. La glicógeno sintasa quinasa 3 β (GSK3 β) o quinasa de fosforilación de Tau fosforila selectivamente la proteína Tau asociada al microtúbulo en las neuronas en sitios que son hiperfosforilados en cerebros con AD. La tau hiperfosforilada tiene baja afinidad por los microtúbulos y se acumula como filamentos helicoidales pareados, los cuales son los componentes principales que constituyen los enredos neurofibrilares e hilos
30 neurofibrilares en cerebros con AD. Esto resulta en la depolimerización de los microtúbulos, lo que conduce a la degeneración retrógrada de los axones y a la distrofia neurítica. Los enredos neurofibrilares son consistentemente encontrados en enfermedades tales como AD, esclerosis lateral amiotrófica, parkinsonismo-demencia de Guam, degeneración corticobasal, demencia pugilística y trauma craneal, síndrome de Down,
35 parkinsonismo postencefálico, parálisis supranuclear progresiva, Enfermedad de Niemann-Pick y Enfermedad de Pick. La adición de β amiloides a cultivos primarios del hipocampo

resulta en la hiperfosforilación de tau y un estado similar a los filamentos helicoidales pareados por medio de la inducción de la actividad de la GSK3 β , seguido por la disrupción del transporte axonal y la muerte neuronal (Imahori y Uchida, J. Biochem. 1997, 121:179–188). La GSK3 β preferentemente etiqueta los enredos neurofibrilares y ha sido mostrado
5 que es activa en neuronas preenredos en cerebros con AD. Los niveles de proteína GSK3 son también aumentados en 50% en el tejido cerebral de los pacientes con AD. Además, la GSK3 β fosforila la piruvato dehidrogenasa, una enzima clave en la ruta glicolítica y previene la conversión de piruvato a acetil-Co-A (Hoshi y otros, PNAS 1996, 93: 2719–2723). La acetil-Co-A es crítica para la síntesis de acetilcolina, un neurotransmisor con
10 funciones cognitivas. La acumulación de β amiloides es un evento temprano en AD. La GSK en ratones Tg mostró niveles aumentados de β amiloides en el cerebro. También, los ratones PDAPP alimentados con litio mostraron niveles de β amiloides disminuidos en el hipocampo y un área de placa amiloide disminuida (Su y otros, Biochemistry 2004, 43: 6899–6908). De esta manera, la inhibición de la GSK3 β puede tener efectos beneficiosos
15 en la progresión así como en los déficits cognitivos asociados con la enfermedad de Alzheimer y otras referencias anteriores a enfermedades.

Enfermedades neurodegenerativas crónicas y agudas

La activación mediada por el factor de crecimiento de la ruta PI3K /Akt ha sido mostrada
20 para jugar un papel clave en la supervivencia neuronal. La activación de esta ruta resulta en la inhibición de la GSK3 β . Estudios recientes (Bhat y otros, PNAS 2000, 97: 11074–11079) indicaron que la actividad de la GSK3 β es aumentada en modelos celular y animal de neurodegeneración tal como la isquemia cerebral o después de la privación del factor de crecimiento. Por ejemplo, la fosforilación en el sitio activo fue aumentada en neuronas
25 vulnerables a la apoptosis, un tipo de muerte celular comúnmente pensada que ocurre en las enfermedades degenerativas agudas y crónicas tal como los trastornos cognitivos, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, Enfermedad de Huntington y demencia por VIH y lesión cerebral traumática; y como en la apoplejía isquémica. El litio fue neuroprotector en la inhibición de la apoptosis en las
30 células y en el cerebro a dosis que resultaron en la inhibición de la GSK3 β . De esta manera los inhibidores de la GSK3 β podrían ser útiles en la atenuación del curso de las enfermedades neurodegenerativas.

Trastornos bipolares (BD)

35 Los Trastornos Bipolares son caracterizados por episodios maníacos y episodios

depresivos. El litio ha sido usado para tratar los BD basado en sus efectos estabilizadores del humor. La desventaja del litio es la estrecha ventana terapéutica y el peligro de sobre dosificación que puede conducir a la intoxicación por litio. El descubrimiento de que el litio inhibe la GSK3 a concentraciones terapéuticas ha elevado la posibilidad de que esta
5 enzima represente un objetivo clave de la acción del litio en el cerebro (Stambolic y otros, Curr. Biol. 1996, 68(12):1664–1668, 1996; Klein y Melton; PNAS 1996, 93:8455–8459; Gould y otros, Neuropsychopharmacology, 2005, 30:1223–1237). El inhibidor de la GSK3 ha sido mostrado para reducir el tiempo de inmovilización en pruebas de ondulación forzada, un modelo para evaluar el comportamiento depresivo (O'Brien y otros, J Neurosci
10 2004, 24(30): 6791–6798). La GSK3 ha sido asociada con un polimorfismo encontrado en el trastorno bipolar II (Szczepankiewicz y otros, Neuropsychobiology. 2006, 53: 51–56). La inhibición de la GSK3 β puede por lo tanto ser de relevancia terapéutica en el tratamiento del BD así como en pacientes con AD que tienen trastornos afectivos.

15 *Esquizofrenia*

La evidencia acumulativa implica actividad anormal de la GSK3 en los trastornos del humor y la esquizofrenia. La GSK3 está involucrada en cascadas de transducción de la señal de procesos celulares múltiples, particularmente durante el desarrollo neural. (Kozlovsky y otros, Am. J. Psychiatry, 2000, 157, 5: 831–833) encontraron que los niveles
20 de GSK3 β fueron 41% inferiores en los pacientes esquizofrénicos que en sujetos de comparación. Este estudio indica que la esquizofrenia incluye la patología del neurodesarrollo y que la regulación anormal de la GSK3 podría jugar un papel en la esquizofrenia. Además, niveles de β -catenina reducidos han sido reportados en pacientes que exhiben esquizofrenia (Cotter y otros, Neuroreport 1998, 9(7):1379–1383). Los
25 antipsicóticos atípicos tal como la olanzapina, clozapina, quetiapina, y ziprasidona, inhiben la GSK3 aumentando la fosforilación de ser9 sugiriendo que los antipsicóticos pueden ejercer efectos beneficiosos a través de la inhibición de la GSK3 (Li X. y otros, Int. J. of Neuropsychopharmacol, 2007, 10: 7–19, Epubl. 2006, Mayo 4).

30 *Diabetes*

La insulina estimula la síntesis de glicógeno en músculos esqueléticos a través de la defosforilación y de esta manera la activación de la glicógeno sintasa. Bajo condiciones de reposo, la GSK3 fosforila e inactiva la glicógeno sintasa a través de la defosforilación. La GSK3 es también sobreexpresada en los músculos de pacientes diabéticos Tipo II

(Nikoulina y otros, Diabetes 2000 Feb; 49(2): 263–71). La inhibición de la GSK3 aumenta la actividad de la glicógeno sintasa disminuyendo por lo tanto los niveles de glucosa por su conversión a glicógeno. En modelos animales de diabetes, el inhibidor de la GSK3 disminuyó los niveles de glucosa en el plasma hasta 50 % (Cline y otros, Diabetes, 2002, 51: 2903–2910; Ring y otros, Diabetes 2003, 52: 588–595). La inhibición de la GSK3 puede por tanto ser de relevancia terapéutica en el tratamiento de la diabetes y la neuropatía diabética Tipo I y Tipo II.

Alopecia

La GSK3 fosforila y degrada la β -catenina. La β -catenina es un efector de la ruta para la síntesis de keratonina. La estabilización de β -catenina puede ser conducida para aumentar el desarrollo del cabello. Los ratones que expresan una β -catenina estabilizada por mutación de sitios fosforilados por GSK3 experimentan un proceso simulando la morfogénesis del cabello de novo (Gat y otros, Cell, 1998, 95(5): 605–14)). Los nuevos folículos formaron glándulas sebáceas y papila dérmica, normalmente establecidas solamente en la embriogénesis. De esta manera la inhibición de la GSK3 puede ofrecer un tratamiento para la alopecia.

Enfermedad inflamatoria

El descubrimiento de que los inhibidores de la GSK3 proporcionan efectos antiinflamatorios ha elevado la posibilidad de usar el inhibidor de la GSK3 para la intervención terapéutica en enfermedades inflamatorias. (Martin y otros, Nat. Immunol. 2005, 6(8): 777–784; Jope y otros, Neurochem. Res. 2006, DOI 10.1007/s11064-006-9128-5)). La inflamación es una característica común de un amplio rango de afecciones incluyendo la Enfermedad de Alzheimer y los trastornos del humor.

Cáncer

La GSK3 es sobreexpresada en células de cáncer de ovario, mama y próstata y los datos recientes sugieren que la GSK3b puede tener un papel en la contribución de la proliferación celular y las rutas de supervivencia en varios tipos de tumores sólidos. La GSK3 juega un importante papel en varios sistemas de transducción de la señal los cuales influyen la proliferación celular y la supervivencia tal como WNT, PI3 Kinasa y NFkB. Los MEF deficientes en GSK3b indican un papel crucial en la supervivencia celular mediada por la ruta NFkB (Ougolkov AV y Billadeau DD., Future Oncol. 2006 Feb; 2(1):

91–100). De esta manera, los inhibidores de la GSK3 pueden inhibir el crecimiento y la supervivencia de los tumores sólidos, incluyendo el cáncer pancreático, de colon y de próstata.

5 *Trastornos y afecciones relacionados con los huesos*

Ha sido mostrado que los inhibidores de la GSK3 pueden ser usados para el tratamiento de los trastornos relacionados con los huesos. Esto ha sido discutido en por ejemplo Tobias y otros, Expert Opinion on Therapeutic Targets, Feb 2002, págs. 41–56. Los inhibidores de la GSK3 pueden ser usados para el tratamiento de los trastornos relacionados con los
10 huesos u otras afecciones, los cuales involucran una necesidad de una formación ósea nueva y aumentada. La remodelación del esqueleto es un proceso continuo, controlado por hormonas sistémicas tal como la hormona paratiroides (PTH), factores locales (por ejemplo prostaglandina E2), citoquinas y otras sustancias biológicamente activas. Dos tipos de células son de importancia clave: los osteoblastos (responsables de la formación
15 ósea) y los osteoclastos (responsables de la resorción ósea). A través del sistema regulador de la osteoprotegerina, ligando RANK y RANK, estos dos tipos de células interactúan para mantener el recambio óseo normal (Bell NH, Current Drug Targets – Immune, Endocrine & Metabolic Disorders, 2001, 1:93–102).

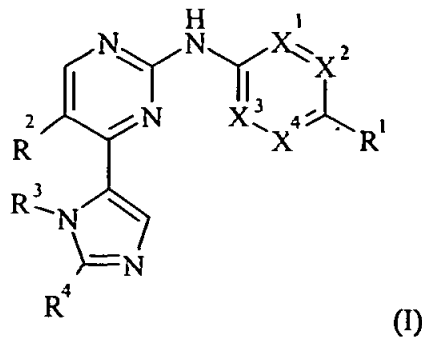
20 La osteoporosis es un trastorno del esqueleto en el cual una baja masa ósea y el deterioro de la microarquitectura ósea conducen a una fragilidad ósea aumentada y al riesgo de fractura. Para tratar la osteoporosis, las dos principales estrategias son inhibir la resorción ósea o estimular la formación ósea. La mayoría de los fármacos actualmente en el mercado para el tratamiento de la osteoporosis actúan para aumentar la masa ósea mediante la
25 inhibición de la resorción ósea osteoclástica. Es reconocido que un fármaco con la capacidad de aumentar la formación ósea sería de gran valor en el tratamiento de la osteoporosis así como que tiene el potencial para mejorar la curación de la fractura en los pacientes.

30 Estudios recientes *in vitro* sugieren un papel de la GSK3 β en la diferenciación. Primero, ha sido mostrado que los glucocorticoides inhiben la progresión del ciclo celular durante la diferenciación de los osteoblastos en el cultivo. El mecanismo detrás de esto es la activación de la GSK3 β en los osteoblastos, resultando en una regulación de c-Myc hacia abajo y el impedimento de la transición del ciclo celular G₁/S. El ciclo celular atenuado y

el nivel de c-Myc reducido son regresados al normal cuando la GSK3β es inhibida usando cloruro de litio (Smith y otros, J. Biol. Chem., 2002, 277: 18191–18197). En segundo lugar, la inhibición de la GSK3β en la línea celular mesenquimal pluripotente C3H10T1/2 conduce a un aumento significativo en la actividad de señalización de la β-catenina endógena. Esto, a su vez, induce la expresión de la proteína y mRNA de la fosfatasa alcalina, un marcador de la diferenciación temprana de los osteoblastos (Bain y otros, Biochem. Biophys. Res. Commun., 2003, 301: 84–91).

DIVULGACIÓN DE LA PRESENTE INVENCION

La presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I):



donde:

R¹ es seleccionado de sulfamoyl, carbamoyl, un grupo –R⁵–R⁶ y un anillo saturado de 4–7 miembros unido al nitrógeno el cual opcionalmente contiene un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre adicional; donde dicho anillo es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R⁷; y donde si dicho anillo contiene un átomo de nitrógeno adicional ese nitrógeno es opcionalmente sustituido por R⁸;

al menos uno de X¹, X², X³ y X⁴ es seleccionado de N, los otros tres X¹, X², X³ o X⁴ son independientemente seleccionados de N o C(R⁹), a condición de que no más de dos de X¹, X², X³ o X⁴ sean seleccionados de N;

R² es halo o ciano;

R³ es metil, 3–tetrahidropiranyl o 4–tetrahidropiranyl, donde el grupo tetrahidropiranyl es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R¹⁰;

R⁴ es seleccionado de hidrógeno, halo, ciano y C_{1–3}alquil, donde C_{1–3}alquil es

opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R^5 es seleccionado de $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{11})-$, $-S(O)_r-$ y $-SO_2N(R^{12})-$; donde R^{11} y R^{12} son independientemente seleccionados de hidrógeno o C_{1-6} alquil y dicho alquil es opcionalmente sustituido por uno o más R^{13} ; y r es 0, 1 ó 2;

R^6 es seleccionado de C_{1-6} alquil, carbociclil y heterociclil; donde R^6 es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{14} ; y donde si dicho heterociclil contiene una mitad $-NH-$ ese nitrógeno es opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R^{15} ;

10

R^7 es seleccionado de halo, ciano, hidroxil, trifluorometoxil, C_{1-3} alcoxil y C_{1-3} alquil, donde dicho C_{1-3} alquil es opcionalmente sustituido por uno o más halo;

R^9 es seleccionado de hidrógeno, halo, ciano, hidroxil, amino, C_{1-3} alquil y C_{1-3} alcoxil;

15

R^{10} , R^{13} y R^{14} son independientemente seleccionados de halo, ciano, hidroxil, amino, sulfamoyl, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxil, C_{1-6} alcoxil C_{1-6} alcoxil, $N-(C_{1-6}$ alquil)amino, $N,N-(C_{1-6}$ alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alcanoilamino, $N-(C_{1-6}$ alquil)carbamoil, $N,N-(C_{1-6}$ alquil) $_2$ carbamoil, C_{1-6} alquil $S(O)_a$ donde a es 0 a 2, $N-(C_{1-6}$ alquil)sulfamoyl, $N,N-(C_{1-6}$ alquil) $_2$ sulfamoyl, C_{1-6} alquilsulfonilamino, carbociclil, heterociclil, carbociclil C_{1-3} alquil- R^{16} -, heterociclil C_{1-3} alquil- R^{17} -, carbociclil- R^{18} - y heterociclil- R^{19} -; donde R^{10} , R^{13} y R^{14} son independientemente uno de otro sustituidos en el carbono por uno o más R^{20} ; y donde si dicho heterociclil contiene una mitad $-NH-$ ese nitrógeno es opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R^{21} ;

25

R^{16} , R^{17} , R^{18} y R^{19} son independientemente seleccionados de $-O-$, $-N(R^{22})-$, $-C(O)-$, $-N(R^{23})C(O)-$, $-C(O)N(R^{24})-$, $-S(O)_s-$, $-SO_2N(R^{25})-$ y $-N(R^{26})SO_2-$; donde R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} y R^{26} son independientemente seleccionados de hidrógeno y C_{1-6} alquil; y s es 0, 1 ó 2;

R^8 , R^{15} y R^{21} son independientemente seleccionados de C_{1-4} alquil, carbociclil, heterociclil, $-C_{1-4}$ alquilcarbociclil, $-C_{1-4}$ alquilheterociclil, C_{1-4} alcanoil, C_{1-4} alquilsulfonil y C_{1-4} alcoxycarbonil; donde R^8 , R^{15} y R^{21} independientemente uno de otro pueden ser opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R^{27} ; y

30

R^{20} y R^{27} son independientemente seleccionados de halo, ciano, hidroxil, trifluorometoxi, trifluorometil, amino, metil, etil, fenil, ciclopropil, ciclobutil, metoxi, etoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, mesil, etilsulfonil y fenil;

5 como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), donde R^1 es un grupo $-R^5-R^6$ o un anillo saturado de 4-7 miembros unido al nitrógeno el cual opcionalmente contiene un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre adicional; donde dicho
10 anillo puede ser opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^7 ; y donde si dicho anillo contiene un átomo de nitrógeno adicional ese nitrógeno es opcionalmente sustituido por R^8 ;

al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es seleccionado de N, los otros tres X^1 , X^2 , X^3 o X^4 son independientemente seleccionados de N o $C(R^9)$ a condición de que no más de dos de X^1 ,
15 X^2 , X^3 o X^4 sean seleccionados de N;

R^2 es halo o ciano;

R^3 es metil o 4-tetrahidropiranyl, donde dicho grupo tetrahidropiranyl es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{10} ;

R^4 es seleccionado de hidrógeno, halo, ciano y C_{1-3} alquil, donde dicho C_{1-3} alquil es
20 opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R^5 es seleccionado de $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{11})-$, $-S(O)_r-$ y $-SO_2N(R^{12})-$; donde R^{11} y R^{12} son independientemente seleccionados de hidrógeno o C_{1-6} alquil y dicho alquil es opcionalmente sustituido por uno o más R^{13} ; y r es 0 ó 2;

R^6 es seleccionado de C_{1-6} alquil, carbociclicil y heterociclicil; donde R^6 es opcionalmente
25 sustituido en el carbono por uno o más R^{14} ; y donde si dicho heterociclicil contiene una mitad $-NH-$ ese nitrógeno es opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R^{15} ;

R^7 es seleccionado de halo, ciano, hidroxil, trifluorometoxi, C_{1-3} alcoxi y C_{1-3} alquil, donde dicho C_{1-3} alquil es opcionalmente sustituido por uno o más halo;

R^9 es seleccionado de hidrógeno, halo, ciano, hidroxil, C_{1-3} alquil y C_{1-3} alcoxi;

30 R^{10} , R^{13} y R^{14} son independientemente seleccionados de halo, ciano, hidroxil, amino, sulfamoyl, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alcoxi, $N-(C_{1-6}$ alquil)amino, $N,N-(C_{1-6}$ alquil)₂amino, C_{1-6} alcanoilamino, $N-(C_{1-6}$ alquil)carbamoil, $N,N-(C_{1-6}$ alquil)₂carbamoil, C_{1-6} alquil $S(O)_a$ donde a es 0 a 2, $N-(C_{1-6}$ alquil)sulfamoyl, $N,N-C_{1-6}$ alquil₂sulfamoyl, C_{1-6} alquilsulfonilamino, carbociclicil, heterociclicil, carbociclicil C_{1-3} alquil- R^{16} -, heterociclicil C_{1-}

- 3alquil- R^{17} -, carbociclil- R^{18} - y heterociclil- R^{19} -; donde R^{10} , R^{13} y R^{14} independientemente uno de otro son opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R^{20} ; y donde si dicho heterociclil contiene una mitad -NH- ese nitrógeno es opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R^{21} ;
- 5 R^{16} , R^{17} , R^{18} y R^{19} son independientemente seleccionados de -O-, -N(R^{22})-, -C(O)-, -N(R^{23})C(O)-, -C(O)N(R^{24})-, -S(O)-, -SO₂N(R^{25})- y -N(R^{26})SO₂-; donde R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} y R^{26} son independientemente seleccionados de hidrógeno o C₁₋₆alquil; y s es 0, 1 ó 2; R^8 , R^{15} y R^{21} son independientemente seleccionados de C₁₋₄alquil, carbociclil, heterociclil, -C₁₋₄alquilcarbociclil, -C₁₋₄alquilheterociclil, C₁₋₄alcanoil, C₁₋₄alquilsulfonyl y C₁₋
- 10 4alcoxycarbonil; donde R^8 , R^{15} y R^{21} independientemente uno de otro pueden ser opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R^{27} ; y R^{20} y R^{27} son independientemente seleccionados de halo, ciano, hidroxil, trifluorometoxil, trifluorometil, amino, metil, etil, fenil, ciclopropil, ciclobutil, metoxil, etoxil, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, mesil y etilsulfonyl;
- 15 como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, un éster hidrolizable *in vivo*, solvato o solvato de una sal del mismo.

Cualquiera o todos los compuestos de la presente invención tienen un potente efecto inhibidor de la GSK3 además de un efecto inhibidor selectivo de la GSK3.

20

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), donde R^2 es halo.

Aún otro aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I),
25 donde R^2 es fluoro.

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), donde R^3 es 4-tetrahidropiranyl o metil.

30 Aún otro aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), donde R^4 es hidrógeno o C₁₋₃alquil, donde dicho C₁₋₃alquil es opcionalmente sustituido con uno o más halo. De acuerdo a una realización de la presente invención, R^4 es C₁₋₃alquil. De acuerdo a otra realización de la presente invención, R^4 es metil. De acuerdo a una realización de la presente invención, R^4 es trifluorometil.

Un aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), donde R^5 es $-C(O)-$ o $-S(O)_r-$; y r es 0 ó 2. De acuerdo a una realización de la presente invención, R^5 es $-C(O)-$. De acuerdo a una realización de la presente invención, $-S(O)_r-$; y r es 2.

5

Un aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), donde R^5 es $-O-$ o $C(O)O-$.

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), donde R^5 es $-C(O)N(R^{11})-$ o $-SO_2N(R^{12})-$; donde R^{11} y R^{12} son independientemente seleccionados de hidrógeno o C_{1-6} alquil.

10

Aún otro aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), donde R^6 es C_{1-6} alquil o heterociclil; donde R^6 es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{14} ; y donde si dicho heterociclil contiene una mitad $-NH-$ ese nitrógeno es opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R^{15} . De acuerdo a una realización de la presente invención, dicho C_{1-6} alquil es metil, etil, butan-2-il, butan-3-il, propan-2-il o tert-butil. De acuerdo a otra realización de la presente invención, dicho heterociclil es seleccionado de morfolinil, homomorfolinil, piperidinil, pirrolidinil, azetidil, piperazinil, homopiperidinil y homopiperazinil. De acuerdo a aún otra realización de la presente invención, dicho heterociclil es seleccionado de piperidinil, pirrolidinil, azetidil y piperazinil.

15

20

De acuerdo a una realización de la presente invención, R^{14} es C_{1-6} alcoxi, halo, C_{1-6} alquil, carbociclil, heterociclil y $N,N-(C_{1-6}alquil)_2amino$; donde R^{14} es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{20} .

25

De acuerdo a una realización de la presente invención, R^{15} es C_{1-4} alquil o carbociclo; donde R^{15} es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{27} .

30

Un aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), donde R^8 es C_{1-4} alquil, y donde R^8 puede ser opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{27} . De acuerdo a una realización de la presente invención, R^{27} es hidroxil, halo, etoxil, metoxil o fenil.

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), donde al menos uno de X^2 , X^3 y X^4 es seleccionado de N, los otros dos X^2 , X^3 o X^4 son independientemente seleccionados de N o C(R^9). De acuerdo a una realización de la
5 presente invención, X^3 o X^4 es N.

Aún otro aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), donde R^9 es hidrógeno, metil, trifluorometil, trifluorometoxi o halo. De acuerdo a una realización de la presente invención, R^9 es hidrógeno. De acuerdo a una realización de la
10 presente invención, uno de R^9 es halo. De acuerdo a otra realización de la presente invención, dicho halo es cloro.

Otros valores adecuados de R^{10} son por ejemplo fluoro, ciano, metil y etil y otros valores adecuados de R^{11} y R^{12} son por ejemplo hidrógeno y C_{1-3} alquil.
15

Un aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), donde R^1 es un grupo $-R^5-R^6$;
al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es seleccionado de N, los otros tres X^1 , X^2 , X^3 o X^4 son independientemente seleccionados de N o C(R^9), a condición de que no más de dos de X^1 ,
20 X^2 , X^3 o X^4 sean seleccionados de N;
 R^2 es halo;
 R^3 es metil o 4-tetrahidropiranyl;
 R^4 es C_{1-3} alquil, donde dicho C_{1-3} alquil es opcionalmente sustituido con uno o más halo;
 R^5 es seleccionado de $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{11})-$, $-S(O)_r-$ y $-SO_2N(R^{12})-$;
25 donde R^{11} y R^{12} son independientemente seleccionados de hidrógeno o C_{1-6} alquil y dicho alquil es opcionalmente sustituido por uno o más R^{13} y r es 2;
 R^6 es C_{1-6} alquil o heterociclil; donde R^6 es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{14} ; y donde si dicho heterociclil contiene una mitad $-NH-$ ese nitrógeno es opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R^{15} ;
30 R^9 es hidrógeno o halo;
 R^{14} es seleccionado de halo, C_{1-6} alquil, carbociclo, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2$ amino, heterociclil y $C_{1-6}alcoxi$; donde R^{14} es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{20} ;
 R^{15} es C_{1-4} alquil o carbociclo; donde R^{15} es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{27} ; y R^{20} y R^{27} son independientemente seleccionados de halo, metoxi, etoxi, y

fenil.

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I) donde R^1 es un grupo $-R^5-R^6$; al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es seleccionado de N, los otros tres X^1 , X^2 , X^3 o X^4 son independientemente seleccionados de N o C(R^9), a condición de que no más de dos de X^1 , X^2 , X^3 o X^4 sean seleccionados de N; R^2 es halo; R^3 es 4-tetrahidropiranyl;
 R^4 es C_{1-3} alquil; R^5 es $-C(O)$ o $-S(O)_r$ y $-SO_2N(R^{12})-$; y r es 2; R^6 es C_{1-6} alquil o heterociclil; donde si dicho heterociclil contiene una mitad $-NH-$ ese nitrógeno es
 10 opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R^{15} ; R^9 es hidrógeno; y R^{15} es C_{1-4} alquil.

La presente invención también proporciona un compuesto seleccionado de:

5-Fluoro-*N*-[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina hidrocloreto;
 15 Azetidín-1-il-[3-cloro-5-[[5-fluoro-4-[3-metil-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona hidrocloreto;
N-[5-Cloro-6-(piperidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina hidrocloreto;
 20 *N*-[5-Cloro-6-(piperidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina hidrocloreto;
N-[5-Cloro-6-(piperidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-5-fluoro-4-[1-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina hidrocloreto; y
N-[5-Cloro-6-(piperidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-5-fluoro-4-[1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina hidrocloreto;
 25 u otras sales farmacéuticamente aceptables o bases libres de los mismos.

La presente invención también proporciona un compuesto seleccionado de:

5-Fluoro-*N*-[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
 30 5-Fluoro-*N*-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-2-il}-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
 5-Fluoro-*N*-{6-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-3-il}-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

- N*-[6-(Azetidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
(6-Etoxi-piridin-3-il)-{5-fluoro-4-[2-metil-3-(tetrahidro-piran-4-il)-3*H*-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amina;
5 {5-Fluoro-4-[2-metil-3-(tetrahidro-piran-4-il)-3*H*-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-amina;
N-Butan-2-il-5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-*N*-propil-piridina-2-carboxamida;
(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)-[5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona;
10 [5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-(3-metil-1-piperidil)metanona;
5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-*N*-metil-*N*-propan-2-il-piridina-2-carboxamida;
15 [5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-(4-(4-fluorofenil)-1-piperidil)metanona;
(4-Etilpiperazin-1-il)-[5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona;
(4-Butilpiperazin-1-il)-[5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona;
20 *N*-Etil-5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-*N*-propan-2-il-piridina-2-carboxamida;
[5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-(1-piperidil)metanona;
25 [5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-(4-propan-2-ilpiperazin-1-il)metanona;
5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-*N,N*-dipropan-2-il-piridina-2-carboxamida;
(2,6-Dimetil-1-piperidil)-[5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona;
30 5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-*N,N*-dipropil-piridina-2-carboxamida;
[5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-(4-metoxi-1-piperidil)metanona;

- [3-Cloro-5-[[5-fluoro-4-[3-(oxan-4-il)-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
 [3-Cloro-5-[[5-fluoro-4-[3-metil-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
 5 *N*-[6-(Azetidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;
 4-(1,2-Dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{6-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-3-il}pirimidin-2-amina;
N-[6-(Azetidin-1-ilcarbonil)-5-cloropiridin-3-il]-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;
 10 *N*-{5-Cloro-6-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-3-il}-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;
 {5-Fluoro-4-[2-metil-3-(tetrahidro-piran-4-il)-3*H*-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-[6-(propan-2-il sulfonil)-piridin-3-il]-amina;
 15 (6-Etanosulfonil-piridin-3-il)-{5-fluoro-4-[2-metil-3-(tetrahidro-piran-4-il)-3*H*-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amina;
 5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)-2,4-dihidroimidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)piridina-2-sulfonamida;
N,N-Dimetil-5-[[4-[2-metil-3-(oxan-4-il)-2,4-dihidroimidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridina-2-sulfonamida; y
 20 {5-Fluoro-4-[2-metil-3-(tetrahidro-piran-4-il)-3*H*-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-[6-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-piridin-3-il]-amina;
 como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 La presente invención también proporciona un compuesto seleccionado de:
 Litio 5[[5fluoro4[2metil3(oxan4il)imidazol4il]pirimidin2il]amino]piridina2carboxilato;
 Azetidin1il(3,5dicloropiridin2il)metanona;
 (3,5Dicloropiridin2il)(4metilpiperazin1il)metanona;
 Ácido 5bromopiridina2sulfónico (2,2,2trifluoroetil)amida;
 30 1(5Bromopiridina2sulfonil)4metilpiperazina;
 Ácido 5bromopiridina2sulfónico dimetilamida; y
 3,5Dicloro2(piperidin1ilcarbonil)piridina.
 Dicho(s) compuesto(s) puede(n) ser usado(s) como productos intermedios en los procesos para obtener un compuesto de fórmula (I).

En esta descripción el término “alquil” incluye grupos alquilo de cadena lineal y ramificada pero las referencias a grupos alquilo individuales tal como “propil” son específicas solamente para la versión de cadena lineal. Por ejemplo, “C₁₋₆alquil” y “C₁₋₄alquil” incluyen metil, etil, propil, isopropil y *t*-butil. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales tal como “propil” son específicas solamente para la versión de cadena lineal y las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales tal como ‘isopropil’ son específicas solamente para la versión de cadena ramificada. Una convención similar se aplica a otros radicales, por ejemplo “carbocicli(C₁₋₃)alquil-R¹⁶” incluye carbocicli(C₁₋₃)alquil-R¹⁶, 1-carbocicli(C₁₋₃)alquil-R¹⁶ y 2-carbocicli(C₁₋₃)alquil-R¹⁶.

El término “halo” se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

Donde los sustituyentes son seleccionados de “uno o más” grupos se entenderá que esta definición incluye todos los sustituyentes que son seleccionados de uno de los grupos específicos o los sustituyentes que son seleccionados de dos o más de los grupos de los grupos específicos.

Un “grupo heterocíclico saturado de 4-7 miembros” es un anillo monocíclico saturado que contiene 4-7 átomos de los cuales al menos un átomo es seleccionado de nitrógeno, azufre u oxígeno, el cual puede estar, a menos que se especifique lo contrario, unido al carbono o al nitrógeno, donde un grupo -CH₂- puede opcionalmente ser reemplazado por un -C(O)- y un átomo de azufre puede ser opcionalmente oxidado para formar los S-óxidos. Ejemplos y valores adecuados del término “grupo heterocíclico saturado de 4-7 miembros” son morfolino, piperidil, 1,4-dioxanil, 1,3-dioxolanil, 1,2-oxatolanil, imidazolidinil, pirazolidinil, piperazinil, tiazolidinil, pirrolidinil, tiomorfolino, homopiperazinil y tetrahidropiranil.

Un “anillo saturado de 4-7 miembros unido al nitrógeno el cual opcionalmente contiene un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre adicional” es un anillo monocíclico saturado que contiene 4-7 átomos unido al anillo de fórmula (I) que contiene X¹-X⁴ a través de un átomo de nitrógeno contenido en el anillo. El anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, azufre u oxígeno, donde un grupo -CH₂- puede opcionalmente ser reemplazado por un -C(O)-, y el átomo de azufre opcional puede

ser opcionalmente oxidado para formar los S-óxidos. Ejemplos particulares de un “anillo saturado de 4–7 miembros unido al nitrógeno el cual opcionalmente contiene un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre adicional” son piperazin-1-il y morfolino, particularmente morfolino.

5

Un “heterociclil” o “heterociclo” es un anillo mono o bicíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 4–12 átomos de los cuales al menos un átomo es seleccionado de nitrógeno, azufre u oxígeno, el cual puede estar, a menos que se especifique lo contrario, unido al carbono o al nitrógeno, donde un grupo –CH₂– puede ser
10 opcionalmente reemplazado por un –C(O)–, un átomo de nitrógeno del anillo puede opcionalmente portar un grupo C_{1–6}alquil y formar un compuesto cuaternario o un átomo de azufre y/o nitrógeno del anillo puede ser opcionalmente oxidado para formar los *N*-óxido y/o los *S*-óxidos. Ejemplos y valores adecuados del término “heterociclil” son morfolino, piperidil, piridil, piranil, pirrolil, isotiazolil, indolil, quinolil, tienil, 1,3–
15 benzodioxolil, tiadiazolil, piperazinil, tiazolidinil, pirrolidinil, tiomorfolino, pirrolinil, homopiperazinil, 3,5-dioxapiperidinil, tetrahidropiranil, imidazolil, pirimidil, pirazinil, piridazinil, isoxazolil, *N*-metilpirrolil, 4-piridona, 1-isoquinolona, 2-pirrolidona, 4-tiazolidona, piridina-*N*-óxido y quinolina-*N*-óxido. En un aspecto de la presente invención un “heterociclil” es un anillo mono o bicíclico, saturado, parcialmente saturado o
20 insaturado que contiene 5 ó 6 átomos de los cuales al menos un átomo es seleccionado de nitrógeno, azufre u oxígeno, el cual puede estar, a menos que se especifique lo contrario, unido al carbono o al nitrógeno, un grupo –CH₂– puede ser opcionalmente reemplazado por un –C(O)– y un átomo de azufre del anillo puede ser opcionalmente oxidado para formar los S-óxidos.

25

Un “carbociclil” es un anillo de carbono mono o bicíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 3–12 átomos; donde un grupo –CH₂– puede ser opcionalmente reemplazado por un –C(O)–. Particularmente el “carbociclil” es un anillo monocíclico que contiene 5 ó 6 átomos o un anillo bicíclico que contiene 9 ó 10 átomos. Valores adecuados
30 para el “carbociclil” incluyen ciclopropil, ciclobutil, 1-oxociclopentil, ciclopentil, ciclopentenil, ciclohexil, ciclohexenil, fenil, naftil, tetralinil, indanil o 1-oxoindanil.

Ejemplos de “C_{1–6}alcoxi” incluyen metoxi, etoxi y propoxi. Ejemplos de “C_{1–6}alcanoilamino” incluyen formamido, acetamido y propionilamino. Ejemplos de “C_{1–}

$\text{C}_{1-6}\text{alquilS(O)}_a$ donde a es 0, 1 ó 2" incluyen metiltio, etiltio, metilsulfinil, etilsulfinil, mesil y etilsulfonil. Ejemplos de " $\text{C}_{1-6}\text{alcanoil}$ " incluyen propionil y acetil. Ejemplos de " $N-(\text{C}_{1-6}\text{alquil})\text{amino}$ " incluyen metilamino y etilamino. Ejemplos de " $N,N-(\text{C}_{1-6}\text{alquil})_2\text{amino}$ " incluyen di- N -metilamino, di- $(N\text{-etil})\text{amino}$ y $N\text{-etil-}N\text{-metilamino}$. Ejemplos de " $N-(\text{C}_{1-6}\text{alquil})\text{sulfamoil}$ " son $N\text{-(metil)sulfamoil}$ y $N\text{-(etil)sulfamoil}$. Ejemplos de " $N,N-(\text{C}_{1-6}\text{alquil})_2\text{sulfamoil}$ " son $N,N\text{-(dimetil)sulfamoil}$ y $N\text{-(metil)-}N\text{-(etil)sulfamoil}$. Ejemplos de " $N-(\text{C}_{1-6}\text{alquil})\text{carbamoil}$ " son metilaminocarbonil y etilaminocarbonil. Ejemplos de " $N,N-(\text{C}_{1-6}\text{alquil})_2\text{carbamoil}$ " son dimetilaminocarbonil y metiletilaminocarbonil. Ejemplos de " $\text{C}_{1-6}\text{alquilsulfonilamino}$ " incluyen metilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino y t -butilsulfonilamino. Ejemplos de " $\text{C}_{1-6}\text{alquilsulfonil}$ " incluyen metilsulfonil, isopropilsulfonil y t -butilsulfonil.

Los términos " $-\text{C}_{1-4}\text{alquilcarbocicilil}$ " y " $-\text{C}_{1-4}\text{alquilheterocicilil}$ " incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificada de entre uno y cuatro átomos de carbono que luego se unen a un carbociclo o heterociclo respectivamente. Los términos carbociclo y heterociclo son los definidos anteriormente. Ejemplos no limitativos de $-\text{C}_{1-4}\text{alquilcarbocicilil}$ por lo tanto incluyen bencil, 2-feniletíl, 1-feniletíl, ciclopropilmetíl y ciclohexiletíl. Ejemplos no limitativos de $-\text{C}_{1-4}\text{alquilheterocicilil}$ incluyen piridin-3-ilmetíl, oxolan-2il-metil, 2-(4-piperidil)etil y 1-tiofen-2-iletíl.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la presente invención es, por ejemplo, una sal de adición ácida de un compuesto de la presente invención la cual es suficientemente básica, por ejemplo, una sal de adición ácida con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico o maleico. En adición una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la presente invención la cual es suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalino térreo, por ejemplo una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietyl)amina.

Algunos compuestos de la fórmula (I) pueden tener centros estereogénicos y/o centros isoméricos geométricos (E y Z isómeros), y se entenderá que la presente invención abarca todos dichos isómeros geométricos, diastereoisómeros e isómeros ópticos que poseen

actividad inhibidora de la GSK3.

La presente invención se relaciona con cualquiera y todas las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula (I) que poseen actividad inhibidora de la GSK3.

5

La definición de los compuestos de fórmula (I) también incluye ésteres hidrolizables *in vivo*, solvatos o solvatos de las sales de los mismos.

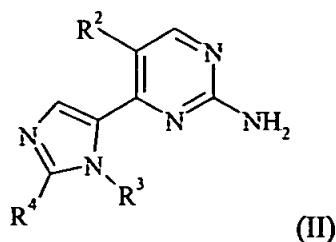
Se entenderá también que ciertos compuestos de la fórmula (I) pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas tal como, por ejemplo, formas hidratadas. Se entenderá que la presente invención abarca todas dichas formas solvatadas que poseen actividad inhibidora de la GSK3.

Métodos de Preparación

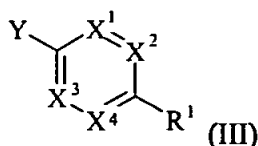
La presente invención también proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el éster hidrolizable *in vivo* del mismo, cuyo proceso comprende:

a) reaccionar una pirimidina de fórmula (II):

20



con un compuesto de fórmula (III):



donde Y es un grupo desplazable; y

R¹, R², R³, R⁴, X¹, X², X³ y X⁴ son, a menos que se especifique lo contrario, como los definidos en la fórmula (I);

y a continuación opcionalmente:

b) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);

c) eliminar cualquier grupo de protección; y

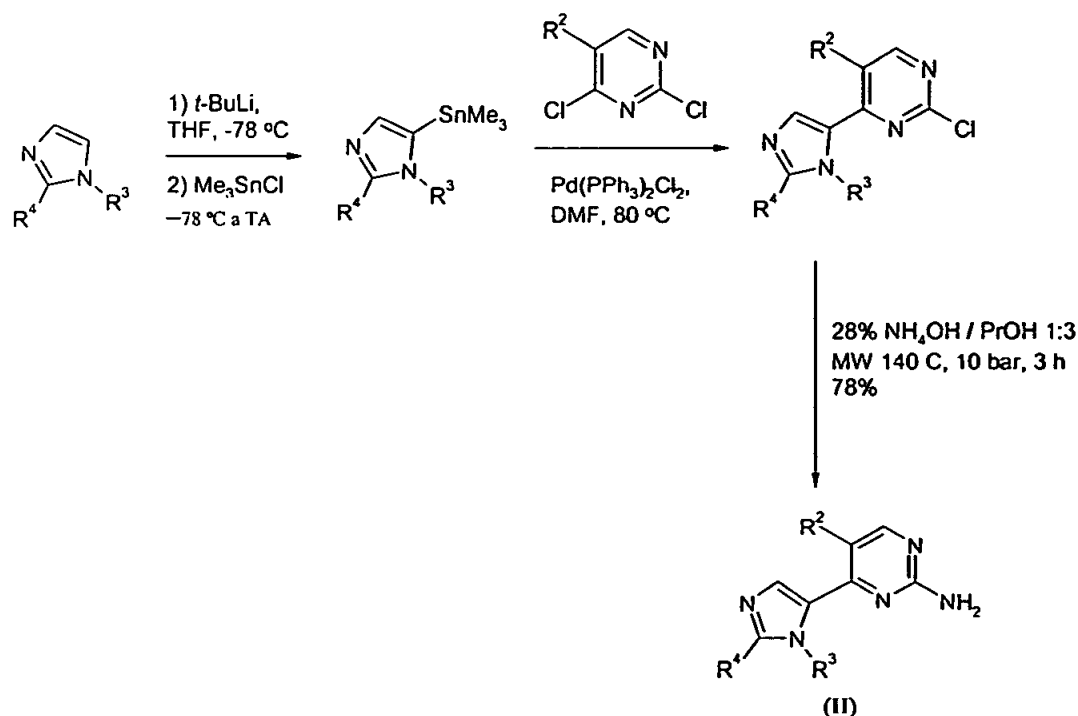
25

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

Y es, como fue mencionado anteriormente, un grupo desplazable. Valores adecuados para Y son, por ejemplo, halo (tal como cloro, bromo o yodo) o sulfoniloxi (tal como un grupo trifluorometanosulfoniloxi). De acuerdo con una realización de la presente invención Y es cloro, bromo o yodo.

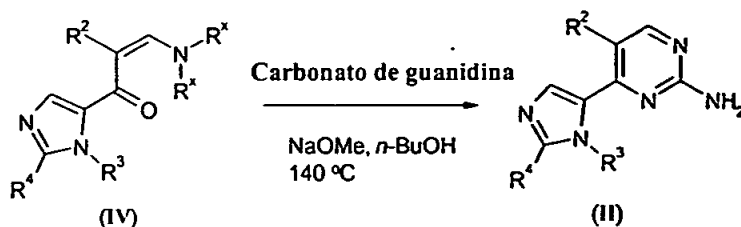
Las condiciones específicas de la reacción para las reacciones anteriores son como sigue a continuación:

- 10 Paso a). Las aminas de fórmula (II) y los compuestos de fórmula (III) pueden ser reaccionados juntos bajo las condiciones de Buchwald–Hartwig estándares (por ejemplo ver *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 7215; *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 8451; *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 6653; *J. Org. Chem.*, 62, 1568 y 6066) por ejemplo en presencia de acetato de paladio, en un solvente adecuado por ejemplo un solvente aromático tal como tolueno, benceno o
- 15 xileno, con una base adecuada por ejemplo una base inorgánica tal como carbonato de cesio o una base orgánica tal como *t*-butóxido de potasio, en presencia de un ligando adecuado tal como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil o 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiso-propil-1,1'-bifenil y a una temperatura en el rango de 25 a 80°C.
- 20 Pirimidinas de la fórmula (II), donde R³ es metil y R² y R⁴ son como los definidos en la fórmula (I), pueden ser preparadas de acuerdo al Esquema 1:



Esquema 1

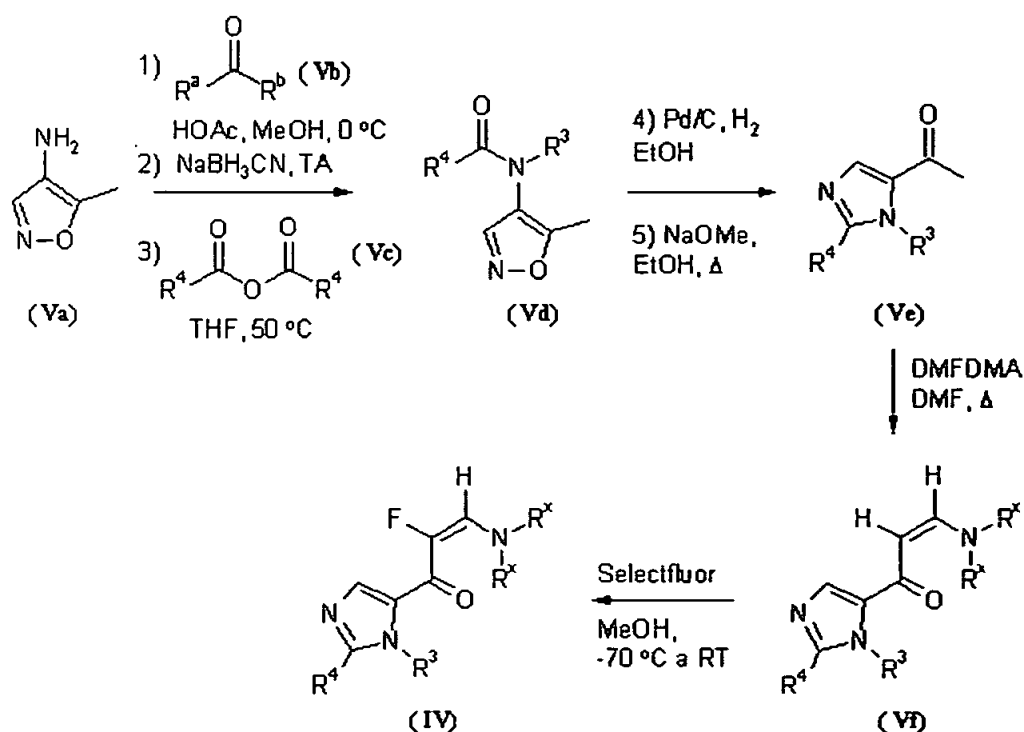
Una síntesis de las pirimidinas de fórmula (II) como la descrita en el Esquema 2, donde R^x es seleccionado de C_{1-6} alquil igual o diferente y R^2 , R^3 y R^4 son como los definidos en la fórmula (I):



Esquema 2

Los compuestos de fórmula (III) son compuestos comercialmente disponibles, o son conocidos en la literatura, o pueden ser preparados por procesos estándares conocidos en el arte.

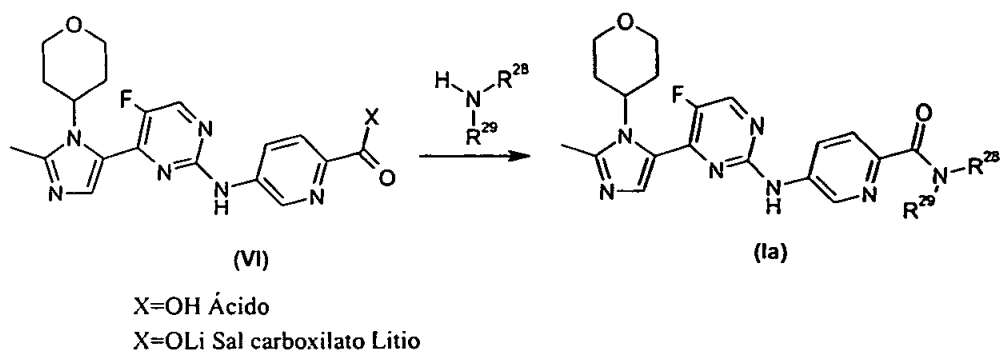
Los compuestos de fórmula (IV) en los cuales R^3 tiene la estructura general R^a-CH-R^b , donde R^a y R^b son hidrógeno o forman juntos un anillo de tetrahidropirano, donde R^4 es hidrógeno o C_{1-3} alquil, donde dicho C_{1-3} alquil puede opcionalmente ser sustituido con uno o más halo y donde R^2 es fluoro y R^x es como el definido anteriormente, pueden ser preparados de acuerdo al Esquema 3, donde,



Esquema 3

Los compuestos de fórmula (Va), (Vb) y (Vc) son compuestos comercialmente disponibles, o son conocidos en la literatura, o pueden ser preparados por procesos
 5 estándares conocidos en el arte. Los compuestos (Vf) pueden existir ya sea en conformación E o Z alrededor del alqueno.

Un compuesto de fórmula (Ia) puede ser preparado reaccionando un ácido intermedio (VI) con aminas primarias o secundarias como es mostrado en el Esquema 4. Esta reacción
 10 puede ser lograda mezclando la sal carboxilato o ácido con un agente de acoplamiento en un solvente aprótico polar seguido por la adición de una amina primaria o secundaria. Las condiciones de amidación involucran, por ejemplo, tomar una mezcla del carboxilato o ácido, un agente de acoplamiento (tal como HBTU o CDI), una base, tal como DIPEA, junto con un solvente tal como DCM, N-metil pirrolidinona o dimetilformamida y luego
 15 añadir la amina a temperatura ambiente. En este ejemplo $C(O)NR^{28}R^{29}$ es definido como $-R^5-R^6$ anteriormente.



Esquema 4

Será apreciado que algunos de los varios sustituyentes del anillo en los compuestos de la presente invención pueden ser introducidos mediante reacciones de sustitución aromáticas estándares o generados mediante modificaciones convencionales del grupo funcional ya sea antes o inmediatamente a continuación de los procesos mencionados anteriormente, y como tal son incluidos en el aspecto de los procesos de la presente invención. Tales reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, la introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes y oxidación de sustituyentes. Los reactivos y las condiciones de reacción para tales procedimientos son bien conocidos en el arte de la química. Ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromáticas incluyen la introducción de un grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acil usando, por ejemplo, un acil haluro y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) bajo las condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquil usando un alquil haluro y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) bajo las condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halo. Ejemplos particulares de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino mediante por ejemplo, hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o tratamiento con hierro en presencia de ácido clorhídrico con calentamiento; oxidación de alquiltio a alquilsulfinil o alquilsulfonil.

Será también apreciado que en algunas reacciones aquí mencionadas puede ser necesario/deseable proteger cualquier grupo sensible en los compuestos. En los casos donde la protección es necesaria o deseable, los métodos adecuados para la protección son conocidos por aquellos expertos en el arte. Los grupos de protección convencionales pueden ser usados de acuerdo con la práctica estándar (para ilustración ver T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1999). De esta manera, si

los reactivos incluyen grupos tal como amino, carboxi o hidroxí puede ser deseable proteger el grupo en alguna de las reacciones aquí mencionadas.

Un grupo de protección adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acil, por ejemplo un grupo alcanoil tal como acetil, un grupo alcoxicarbonil, por ejemplo un grupo metoxycarbonil, etoxycarbonil o *t*-butoxicarbonil, un grupo arilmetoxycarbonil, por ejemplo benciloxycarbonil, o un grupo aroil, por ejemplo benzoil. Las condiciones de desprotección para los grupos de protección anteriores necesariamente variarán con la elección del grupo de protección. De esta manera, por ejemplo, un grupo acil tal como un grupo alcanoil o alcoxicarbonil o un grupo aroil pueden ser eliminados por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio o litio. Como alternativa un grupo acil tal como un grupo *t*-butoxicarbonil puede ser eliminado, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o trifluoroacético y un grupo arilmetoxycarbonil tal como un grupo benciloxycarbonil puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón, o mediante tratamiento con un ácido de Lewis por ejemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo de protección alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloil que puede ser eliminado mediante tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

Un grupo de protección adecuado para un grupo hidroxí es, por ejemplo, un grupo acil, por ejemplo un grupo alcanoil tal como acetil, un grupo aroil, por ejemplo benzoil, o un grupo arilmetil, por ejemplo bencil. Las condiciones de desprotección para los grupos de protección anteriores necesariamente variarán con la elección del grupo de protección. De esta manera, por ejemplo, un grupo acil tal como un grupo alcanoil o un grupo aroil pueden ser eliminados por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio o litio. Como alternativa un grupo arilmetil tal como un grupo bencil puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón.

Un grupo de protección adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo de esterificación, por ejemplo un grupo etil o un metil el cual puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio, o por ejemplo un

grupo *t*-butil el cual puede ser eliminado, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencil el cual puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón.

5

Los grupos de protección pueden ser eliminados en cualquier etapa conveniente en la síntesis usando técnicas convencionales bien conocidas en el arte de la química.

Métodos Generales

- 10 Todos los solventes usados fueron de grado analítico y los solventes anhidros comercialmente disponibles fueron rutinariamente usados para las reacciones. Las reacciones fueron típicamente corridas bajo una atmósfera inerte de nitrógeno o argón.

- Los espectros ^1H , ^{19}F y ^{13}C NMR fueron registrados en un Espectrómetro NMR Varian
15 Unity+ 400 equipado con un cabezal de sonda BBO de 5mm con gradientes Z, o un espectrómetro NMR Varian Gemini 300 equipado con un cabezal de sonda BBI de 5mm, o un espectrómetro NMR Bruker Avance 400 equipado con un cabezal de sonda de flujo inverso dual de 60 μl con gradientes Z, o un espectrómetro NMR Bruker DPX400
20 equipado con un cabezal de sonda de 4 núcleos equipado con gradientes Z, o un espectrómetro NMR Bruker Avance 600 equipado con un cabezal de sonda BBI de 5mm con gradientes Z. A menos que específicamente se señale en los ejemplos, los espectros fueron registrados a 400 MHz para el protón, 376 MHz para el fluoro-19 y 100 MHz para el carbono-13. Las siguientes señales de referencia fueron usadas: la línea media de DMSO-*d*₆ δ 2.50 (1H), δ 39.51 (13C); la línea media de CD₃OD δ 3.31 (1H) o δ 49.15
25 (13C); CDCl₃ δ 7.26 (1H) y la línea media de CDCl₃ δ 77.16 (13C) (a menos que se indique lo contrario). Los espectros NMR son reportados de alto a bajo campo o de bajo a alto campo.

- Los espectros de masa fueron registrados en un LCMS Waters que consiste en un Alliance
30 2795 (LC), Waters PDA 2996 y un espectrómetro de masa ZQ simple cuadrupolo. El espectrómetro de masa fue equipado con una fuente de iones por electrospray (ESI) operada en un modo de ion positivo o negativo. El voltaje capilar fue de 3 kV y el voltaje del cono fue de 30 V. El espectrómetro de masa fue explorado entre *m/z* 100–700 con un tiempo de exploración de 0.3s. Las separaciones fueron realizadas en un Water X-Terra

MS C8 (3.5 μm , 50 ó 100 mm x 2.1 mm i.d.) o un ACE 3 AQ (100 mm x 2.1 mm i.d.)
obtenido de ScantecLab. Las tasas de flujo fueron reguladas a 1.0 ó 0.3 mL/min,
respectivamente. La temperatura de la columna fue fijada a 40 °C. Un gradiente lineal fue
aplicado usando un sistema de fase móvil ácida o neutra, comenzando a 100% A (A: 95:5
5 10 mM NH_4OAc :MeCN, o 95:5 8 mM HCOOH :MeCN) terminando a 100% B (MeCN).

Como alternativa, los espectros de masa fueron registrados en un LCMS Waters que
consiste en un Módulo de Separaciones Alliance 2690, Detector de Absorbancia Dual 1
Waters 2487 (220 y 254 nm) y un espectrómetro de masa simple cuadrupolo Waters ZQ.
10 El espectrómetro de masa fue equipado con una fuente de iones por electrospray (ESI)
operada en un modo positivo o negativo. El voltaje capilar fue 3 kV y voltaje del cono fue
30 V. El espectrómetro de masa fue explorado entre m/z 97–800 con un tiempo de
exploración de 0.3 ó 0.8 s. Las separaciones fueron realizadas en una Chromolith
Performance RP–18e (100 x 4.6 mm). Un gradiente lineal fue aplicado comenzando a 95%
15 A (A: 0.1% HCOOH (ac.)) terminando a 100% B (MeCN) en 5 minutos. Tasa de flujo: 2.0
mL/min.

El calentamiento por microondas fue realizado en una cavidad del microondas en modo
simple produciendo irradiación continua a 2450 MHz.

20

Los análisis HPLC fueron desarrollados en un sistema Agilent HP1000 que consiste en un
Desgasificador a Micro Vacío G1379A, Bomba Binaria G1312A, automuestreador de
placa de Pocillos G1367A, un Compartimiento de Columna Termostatado G1316A y un
Detector con Arreglo de Diodos G1315B. Columna: X–Terra MS, Waters, 3.0 x 100 mm,
25 3.5 μm . La temperatura de la columna fue fijada a 40 °C y la tasa de flujo a 1.0 mL/min. El
detector con arreglo de diodos fue explorado desde 210–300 nm, la amplitud del paso y del
pico fue establecida a 2 nm y 0.05 min, respectivamente. Un gradiente lineal fue aplicado,
comenzando a 100 % A (A: 95:5 10 mM NH_4OAc :MeCN) y terminando a 100% B (B:
MeCN), en 4 min.

30

Como alternativa, los análisis HPLC fueron realizados en un HPG Gynkotek P580 que
consiste en una bomba de gradiente con un detector UV–vis. Gynkotek UVD 170S
equipado con una columna Chromolith Performance RP (C18, 100 mm x 4.6 mm). La
temperatura de la columna fue fijada a +25 °C. Un gradiente lineal fue aplicado usando

MeCN/0.1 ácido trifluoroacético en agua MilliQ, corrida desde 10% a 100% MeCN en 5 minutos. Tasa de flujo: 3 ml/min.

Un procedimiento de tratamiento final típico después de una reacción consistió en la
5 extracción del producto con un solvente tal como etil acetato, lavar con agua seguido por el
secado de la fase orgánica sobre MgSO_4 o Na_2SO_4 , filtración y concentración de la
solución *al vacío*.

La cromatografía en capa delgada (TLC) fue realizada en placas TLC de Merck (Gel de
10 sílice 60 F₂₅₄) y la UV visualizó las manchas. La cromatografía flash fue realizada en un
Combi Flash[®] Companion[™] usando columnas flash de fase normal RediSep[™]. Los
solventes típicos usados para la cromatografía flash fueron mezclas de
cloroformo/metanol, DCM/metanol, heptano/etil acetato, cloroformo/metanol/ NH_3 (ac.) y
DCM/metanol/ NH_3 (ac.). Las columnas de intercambio de iones SCX fueron realizadas en
15 columnas Isolute[®]. La cromatografía a través de columnas de intercambio de iones fueron
típicamente realizadas en solventes tal como metanol.

La cromatografía preparativa fue corrida en un HPLC de autopurificación Waters con un
detector de arreglo de diodos. Columna: XTerra MS C8, 19 x 300 mm, 10 μm . Gradientes
20 estrechos con MeCN/(95:5 0.1M NH_4OAc :MeCN) fueron usados a una tasa de flujo de 20
ml/min. Como alternativa, la purificación fue lograda en una HPLC semipreparativa
Shimadzu LC-8A con un detector UV-vis. Shimadzu SPD-10A equipado con una
columna Waters Symmetry[®] (C18, 5 μm , 100 mm x 19 mm). Gradientes estrechos con
MeCN/0.1% ácido trifluoroacético en Agua MilliQ fueron usados a una tasa de flujo de 10
25 ml/min.

La formación de sales de hidrocloreuro de los productos finales fue típicamente realizada en
solventes o mezclas de solventes tales como dietil éter, tetrahidrofurano, DCM/tolueno,
DCM/metanol, seguido por la adición de cloruro de hidrógeno 1M en dietil éter.

30

Las siguientes abreviaturas han sido usadas:

ac.	acuoso;
CDI	carbonil diimidazol;
CHCl_3	cloroformo;

	CDCl ₃	cloroformo deuterado;
	CH ₂ Cl ₂	diclorometano;
	Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio;
	DCM	diclorometano;
5	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina;
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida;
	DMFDMA	dimetilformamida dimetilacetal;
	DMSO	dimetil sulfóxido;
	EtOAc	etil acetato;
10	EtOH	etanol;
	HBTU	O-Benzotriazol- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato
	HOAc	ácido acético;
	HCOOH	ácido fórmico;
	MeCN	acetonitrilo;
15	MeOH	metanol;
	Me ₃ SnCl	cloruro de trimetilestaño;
	MgSO ₄	sulfato de magnesio;
	Min	minutos;
	NaBH ₃ CN	cianoborohidruro de sodio;
20	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio;
	NaOMe	metóxido de sodio;
	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio;
	n-BuOH	n-butanol;
	NH ₃	amoníaco;
25	NH ₄ OAc	acetato de amonio;
	NH ₄ OH	hidróxido de amonio;
	t.n.	toda la noche
	Pd/C	paladio sobre carbón;
	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	bis(trifenilfosfina)paladio dicloruro;
30	Pd ₂ (dba) ₃	tris(diBencilidenoacetona)dipaladio;
	PrOH	propan-1-ol;
	t.a. o TA	temperatura ambiente;
	T de Ret.	tiempo de retención;
	Selectfluor	<i>N</i> -fluoro- <i>N'</i> -clorometil-trietilenodiamina-bis(tetrafluoroborato);

THF	tetrahidrofurano;
t-BuLi	tert-butillitio;
Xantphos	9,9-Dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno; y
X-Fos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiso-propil-1,1'-bifenil.

5

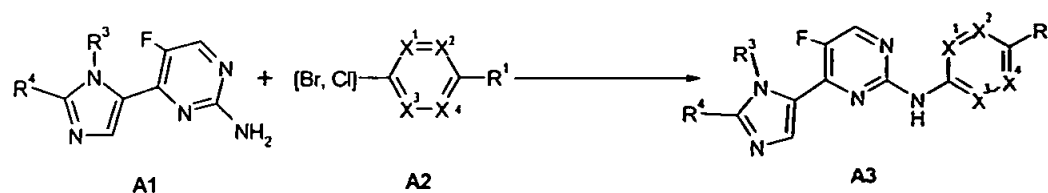
Los materiales de partida usados estaban disponibles de fuentes comerciales o preparados de acuerdo a los procedimientos de la literatura y tenían datos experimentales de acuerdo con aquellos reportados.

- 10 Los compuestos han sido nombrados usando el software ACD/Name, versiones 8.08 ó 9 de Advanced Chemistry Development, Inc. (ACD/Labs), Toronto ON, Canadá, www.acdlabs.com, 2004 o nombrados de acuerdo a la convención IUPAC.

Métodos generales A a C

- 15 En los siguientes métodos generales A a C, los grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 e Y son usados independientemente para indicar la diversidad de la sustitución dentro de cada estructura. La identidad de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 e Y estará clara para una persona experta en el arte en base a los materiales de partida y productos intermedios para cada ejemplo específico. Por ejemplo en el Ejemplo 1, el cual se refiere al Método General A,
- 20 A1 es 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina de manera que R^3 es 4-tetrahidropiranyl y R^4 es metil y A2 es 2-bromo-5-(metilsulfonyl)piridina de manera que X^1 es N, X^2 , X^3 y X^4 son CH y R^1 es sulfonilmetano.

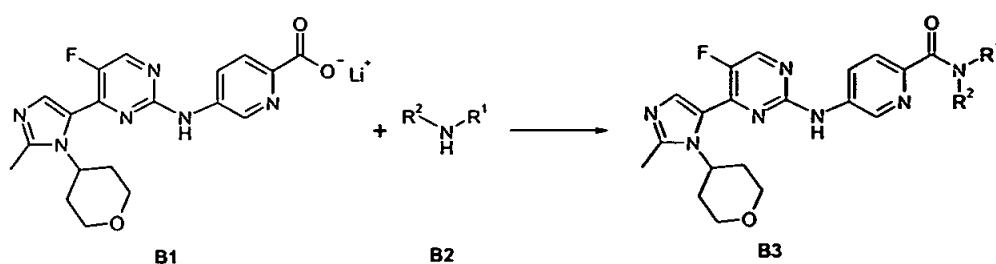
Método General A



- A1 (1.01–1.27 equiv.), A2 (1.0 equiv.) y Cs_2CO_3 (1.6–2.25 equiv.) fueron mezclados en 1,4-dioxano anhidro y la mezcla fue purgada con argón durante 5 minutos antes que $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.05–0.2 equiv.) y X-Fos o Xantphos (0.10–0.20 equiv.) fueran añadidos. La mezcla fue purgada con argón, y luego calentada en un tubo sellado a $+90 - +100^\circ\text{C}$ hasta
- 30 que la reacción se completó. El tratamiento final fue hecho de acuerdo a uno de los siguientes procedimientos: 1) La mezcla de reacción fue diluida con una mezcla de

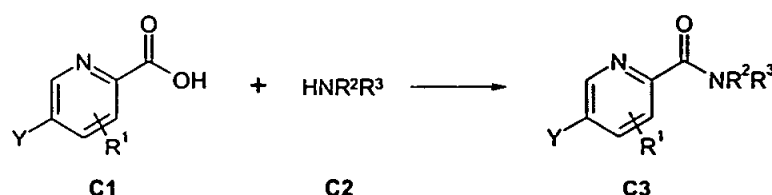
H₂O/CH₂Cl₂, el producto fue extraído con CH₂Cl₂, la fase orgánica combinada fue secada (Mg₂SO₄), filtrada y concentrada. 2) La mezcla de reacción fue diluida con CH₂Cl₂, filtrada y concentrada. 3) El solvente fue eliminado *al vacío* y el residuo fue tomado en CH₂Cl₂ y lavado con NaHCO₃ (ac.) diluido o agua. La capa orgánica fue secada (Na₂SO₄), filtrada y concentrada. La purificación fue realizada usando HPLC preparativa o cromatografía sobre sílice. Tanto la base libre o la sal de HCl fue preparada.

Método General B



A una solución de **B1** (0.12 mmol, 1.0 equiv.) en DMF anhidro (0.65 mL) fueron añadidos HBTU (59 mg, 0.15 mmol, 1.2 equiv.), amina **B2** o una sal de los mismos (0.16 mmol, 1.3 equiv.) y DIPEA (48 mg, 0.37 mmol, 3 equiv. para aminas libres y 1 equiv. adicional para cada equiv. de sal). La mezcla de reacción fue agitada t.n. a t.a. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa.

Método General C



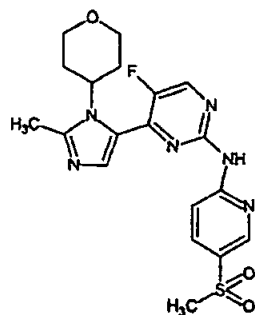
Tionil cloruro (5 mL) fue adicionado a **C1** (1.0 equiv.). Después de la adición de 2 gotas de DMF, anhidro la mezcla de reacción fue refluida durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. El solvente fue evaporado *al vacío* y el residuo fue disuelto en CH₂Cl₂ (hasta que una solución clara fue obtenida). **C2** (1.0 equiv.) fue añadido en forma de gotas seguido por la adición de trietilamina (1.0 equiv.). La mezcla de reacción fue agitada a t.a. durante 30 minutos antes de que fuera diluida con CH₂Cl₂, lavada con NaHCO₃ (ac.) saturado, secada (Na₂SO₄) y filtrada. El solvente fue evaporado *al vacío* y el producto crudo fue purificado usando cromatografía flash en columna.

EJEMPLOS

La presente invención será descrita adicionalmente en más detalle por los siguientes ejemplos, que no deben ser interpretados como limitantes de la presente invención.

Ejemplo 1

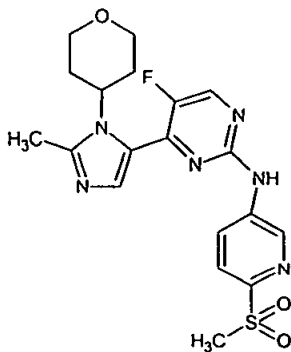
5-Fluoro-N-[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina hidrocloreuro



El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Método General A usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (como es descrito en el Ejemplo 6) (50 mg, 0.18 mmol) y 2-bromo-5-(metilsulfonil)piridina (42 mg, 0.18 mmol) para dar el compuesto del título (34 mg, 44%).
¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 9.19 (s, 1 H) 8.91 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.48 – 8.53 (m, 2 H) 8.12 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 5.10 (tt, J=12.28, 4.26 Hz, 1 H) 4.10 (dd, J=11.62, 4.29 Hz, 2 H) 3.34 – 3.44 (m, 2 H) 3.09 (s, 3 H) 2.66 (s, 3 H) 2.46 (qd, J=12.46, 4.55 Hz, 2 H) 1.91 (dd, J=12.25, 2.65 Hz, 2 H); MS (ES) m/z 433 (M+1).

Ejemplo 2

5-Fluoro-N-[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina

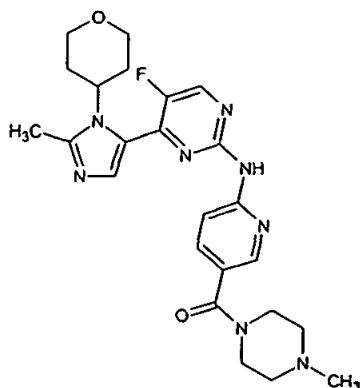


El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Método General A usando 5-

fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina
(como es descrito en el Ejemplo 6) (50 mg, 0.18 mmol) y 5-bromo-2-
(metilsulfonyl)piridina (42 mg, 0.18 mmol) para dar el compuesto del título (36 mg, 46%).
¹H NMR (cloroformo -*d*) δ ppm 8.85 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H) 8.34 – 8.39 (m, 2 H) 8.11 (s, 1
5 H) 8.00 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H) 7.69 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H) 4.99 – 5.09 (m, 1 H) 4.10 (dd,
J=11.62, 4.80 Hz, 2 H) 3.36 (td, *J*=11.87, 1.77 Hz, 2 H) 3.20 (s, 3 H) 2.65 (s, 3 H) 2.48 –
2.60 (m, 2 H) 1.87 (dd, *J*=12.38, 3.28 Hz, 2 H); MS (ES) *m/z* 433 (M+1).

Ejemplo 3

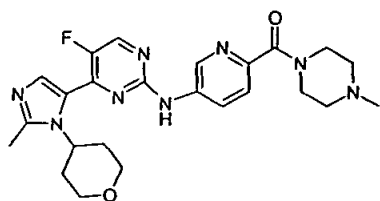
10 **5-Fluoro-*N*-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-2-il}-4-[2-metil-1-
(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina**



El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Método General A usando 5-
fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina
15 (como es descrito en el Ejemplo 6) (35 mg, 0.13 mmol) y 1-[(6-cloropiridin-3-
il)carbonil]-4-metilpiperazina (reportado en WO 2003082853) (27 mg, 0.11 mmol) para
dar el compuesto del título (60 mg, 100%). MS (ES, tiempo de retención: 2.53min) *m/z*
385 (M+1).

20 Ejemplo 4

**5-Fluoro-*N*-{6-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-3-il}-4-[2-metil-1-
(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina**

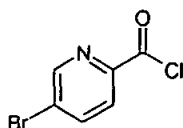


El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Método General A usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (como es descrito en el Ejemplo 6) (26 mg, 0.095 mmol) y 1-[(5-bromopiridin-2-il)carbonil]-4-metilpiperazina (obtenido del Ejemplo 4b) (27 mg, 0.095 mmol) para dar el compuesto del título en 61% (28 mg) de rendimiento.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.95 (s, 1 H) 8.79 (d, *J*=2.26 Hz, 1 H) 8.64 (d, *J*=2.76 Hz, 1 H) 8.11 (dd, *J*=8.66, 2.64 Hz, 1 H) 7.55 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 7.35 (d, *J*=3.76 Hz, 1 H) 5.03–4.91 (m, 1 H) 3.81 (dd, *J*=11.42, 4.14 Hz, 2 H) 3.67–3.56 (m, 2 H) 3.56–3.47 (m, 2 H) 3.11 (t, *J*=11.29 Hz, 2 H) 2.54 (s, 3 H) 2.40–2.31 (m, 2 H) 2.31–2.24 (m, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 2.24–2.10 (m, 2 H) 1.78 (dd, *J*=12.17, 2.38 Hz, 2 H). MS (ES) *m/z* 481 (M+1).

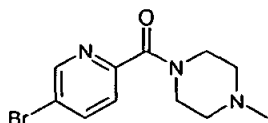
1-[(5-Bromopiridin-2-il)carbonil]-4-metilpiperazina fue preparada como sigue:

Ejemplo 4(a) 5-Bromopiridina-2-carbonil cloruro



Tionilcloruro (8.15 g, 68.5 mmol) y DMF anhidro (cantidad catalítica) fueron añadidos a ácido 5-bromopiridina-2-carboxílico (0.50 g, 2.48 mmol) y la mezcla de reacción fue refluida hasta que una solución clara fue obtenida. El exceso de tionilcloruro fue eliminado al *vacío* para producir un producto crudo que fue usado directamente sin análisis o purificación adicional.

Ejemplo 4(b) 1-[(5-Bromopiridin-2-il)carbonil]-4-metilpiperazina



1-metilpiperazina (0.13 g, 1.3 mmol) y trietilamina (0.13 g, 1.3 mmol) fueron añadidos de manera secuencial a una solución agitada de 5-bromopiridina-2-carbonil cloruro (0.27 g, 1.24 mmol), obtenida en el Ejemplo 4(a), en CH₂Cl₂ (5 mL) y la reacción fue agitada a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. La fase orgánica fue diluida (CH₂Cl₂), lavada con i) NaHCO₃ saturado acuoso, ii) agua. EtOH absoluto fue luego añadido seguido por la evaporación hasta secarse. El producto crudo fue obtenido en 89% (0.31 g) de rendimiento. Este material fue usado en el próximo paso (Ejemplo 4) sin

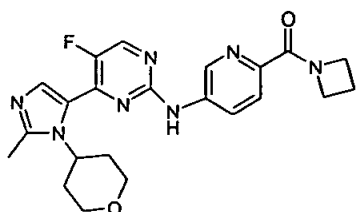
purificación adicional.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.72 (d, $J=2.26$ Hz, 1 H) 8.18 (dd, $J=8.41$, 2.38 Hz, 1 H) 7.55 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H) 3.68–3.58 (m, 2 H) 3.40–3.33 (m, 2 H) 2.40–2.33 (m, 2 H) 2.29–2.22 (m, 2 H) 2.19 (s, 3 H). MS (ES) m/z 286 (^{81}Br) (M+1).

5

Ejemplo 5

N-[6-(Azetidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina



- 10 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Método General A, con la excepción de que una segunda purificación en una columna de gel de sílice fue necesaria para obtener un material puro, usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (como es descrito en el Ejemplo 6) (36 mg, 0.13 mmol) y 2-(azetidin-1-ilcarbonil)-5-bromopiridina (reportada en WO 2005014571) (32 mg, 0.13 mmol) para dar el compuesto del título en 18% (10 mg) de rendimiento.

15 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.03 (s, 1 H) 8.88 (d, $J=2.26$ Hz, 1 H) 8.66 (d, $J=2.51$ Hz, 1 H) 8.12 (dd, $J=8.66$, 2.64 Hz, 1 H) 7.89 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 7.37 (d, $J=3.51$ Hz, 1 H) 5.06–4.95 (m, 1 H) 4.57 (t, $J=7.65$ Hz, 2 H) 4.05 (t, $J=7.70$ Hz, 2 H) 3.82 (dd, $J=11.42$, 4.14 Hz, 2 H) 3.12 (t, $J=11.04$ Hz, 2 H) 2.55 (s, 3 H) 2.31–2.13 (m, 4 H) 1.81 (dd, $J=12.05$, 2.26 Hz, 2 H). MS (ES) m/z 438 (M+1).

20

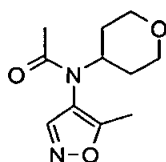
Los principales productos intermedios fueron preparados como sigue en los Ejemplos 6–9:

Ejemplo 6

5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina

25

Ejemplo 6(a) 4-[N-Acetil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)]amino-5-metilisoxazol



5-Metil-4-amino-isoxazol (Reiter, L.A., *J. Org. Chem.* 1987, 52, 2714-2726) (0.68 g, 5.1 mmol) y ácido acético (0.61 g, 10.2 mmol) fueron disueltos en MeOH (20 mL).

Tetrahydro-2H-piran-4-ona (0.76 g, 7.6 mmol) fue añadida y la mezcla fue enfriada hasta 0 – (–5) °C y agitada durante 1 h. Cianoborohidruro de sodio (0.32 g, 5.1 mmol) fue

añadido a la mezcla de reacción a –5 °C, causando evolución de gas y exotérmica débil. El baño de enfriamiento fue eliminado y la mezcla fue agitada a t.a. durante 1 h, seguido por la adición de una segunda porción de cianoborohidruro de sodio (0.1 g, 1.6 mmol).

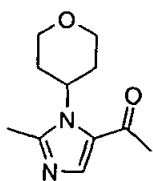
Después de agitar durante 2 h a t.a., la mezcla fue filtrada y el filtrado fue concentrado al vacío. El residuo fue disuelto en tolueno y reconcentrado. El residuo fue disuelto en THF

(10 mL) y anhídrido acético (1.56 g, 15.3 mmol) fue añadido. La mezcla resultante fue agitada toda la noche a t.a. luego durante 1 h a +50 °C. Los volátiles fueron eliminados al vacío y el residuo fue disuelto en tolueno y concentrado al vacío para dar el compuesto del título (1.36 g, 78%).

¹H NMR (CDCl₃) ppm δ 8.04 (s, 1 H), 4.86–4.73 (m, 1 H), 4.00–3.89 (m, 2 H), 3.52–3.42

(m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 1.81 (s, 3 H), 1.70–1.57 (m, 2 H), 1.49–1.23 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 225 (M+1).

Ejemplo 6(b) 5-Acetil-2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol

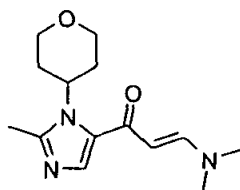


4-[N-Acetil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)]amino-5-metilisoxazol (4.8 g, 21.4 mmol) fue disuelto en EtOH (30 ml), y la mezcla fue hidrogenada sobre Pd/C (10%, pasta húmeda, 0.10 g) a 3 bar. La mezcla de reacción fue agitada a 50 °C durante 3 h. Una cantidad adicional de Pd/C (10%, pasta húmeda, 0.15 g) fue añadida y la mezcla se continuó agitando a +50 °C durante 3 h. Metóxido de sodio (1.70 g, 31.46 mmol) fue añadido y la mezcla resultante fue calentada hasta el reflujo durante 30 h. Cloruro de amonio fue añadido para apagar la reacción. La mezcla fue filtrada a través de tierra diatomácea y el filtrado fue evaporado al vacío. El residuo fue diluido con bicarbonato de sodio saturado (ac.) y extraído con EtOAc, luego con CHCl₃. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na₂SO₄) y concentradas al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (EtOAc) para dar el compuesto del título (3.7 g, 83%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.70 (s, 1 H), 5.40–5.30 (m, 1 H), 4.13–4.01 (m, 2 H), 3.57–3.44 (m, 2

H), 2.57 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.43–2.30 (m, 2 H), 1.80–1.72 (m, 2 H).

Ejemplo 6(c) (2E)-3-Dimetilamino-1-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona

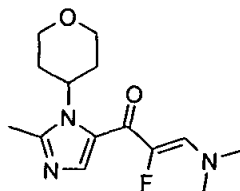


5

5-Acetil-2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol (3.7 g, 17.79 mmol) fue disuelto en DMFDMA/DMF (1:1, 100 mL) y la mezcla fue agitada bajo reflujo toda la noche. Después de enfriar hasta la t.a. la mezcla fue extraída con CH₂Cl₂. La fase orgánica fue secada (Na₂SO₄), filtrada y concentrada al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH 15:1) para dar el compuesto del título (3.85 g, 82%).
¹H NMR (CDCl₃) δ 7.65 (d, *J* = 12.6 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 5.55–5.42 (m, 2 H), 4.08 (dd, *J* = 11 Hz, 4.4 Hz, 2 H), 3.52 (t, *J* = 11 Hz, 2 H), 2.99 (br s, 6 H), 2.56 (s, 3 H), 2.45–2.32 (m, 2 H), 1.80–1.72 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 264 (M+1).

10

Ejemplo 6(d) (2Z)-3-Dimetilamino-2-fluoro-1-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona



20

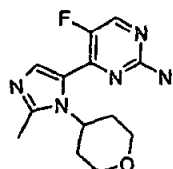
Selectfluor (7.75 g, 21.87 mmol) fue añadido en porciones a una solución agitada de (2E)-3-dimetilamino-1-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona (3.85 g, 14.58 mmol) en MeOH (100 mL) a t.a. Después de agitar a t.a. durante 3 h la mezcla de reacción fue enfriada en hielo/acetona y filtrada. El filtrado fue evaporado a presión reducida y el residuo fue tomado en CH₂Cl₂. Este fue lavado con amoníaco ac., salmuera, secado (Na₂SO₄) y concentrado al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH 15:1). La reacción no fue corrida hasta el completamiento, y la reacción fue repetida nuevamente con Selectfluor (1.5 equiv.) seguido por el mismo tratamiento final. El compuesto del título (1.47 g, 36%).

25

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.34 (s, 1 H), 6.84 (d, *J* = 27.9 Hz, 1 H), 5.00–4.88 (m, 1

H), 4.04 (dd, $J = 11.2$ Hz, 4.2 Hz, 2 H), 3.46 (t, $J = 11$ Hz, 2 H), 3.08 (s, 6 H), 2.53 (s, 3 H), 2.42–2.28 (m, 2 H), 1.84–1.75 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 282 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 6(e) 5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina



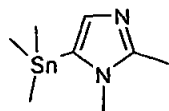
Una mezcla de reacción de (2Z)-3-dimetilamino-2-fluoro-1-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-ona (1.47 g, 5.22 mmol), carbonato de guanidina (2.35 g, 13.06 mmol) y metóxido de sodio (4.0 equiv.) en 1-butanol fue calentada en un reactor de microondas durante 10 minutos a 140 °C bajo una atmósfera de argón o nitrógeno. La mezcla fue filtrada y el filtro fue enjuagado con CH_2Cl_2 . El solvente fue evaporado al vacío y el producto crudo fue purificado usando cromatografía flash de columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1) para dar el compuesto del título (1.21 g, 84%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.17 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 7.59 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 5.27–5.13 (m, 1 H), 4.93 (br s, 2 H), 4.13 (dd, $J = 11.5$ Hz, 4.3 Hz, 2 H), 3.48 (t, $J = 11$ Hz, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 2.58–2.40 (m, 2 H), 1.95–1.84 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 278 ($M + 1$).

Ejemplo 7

4-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina

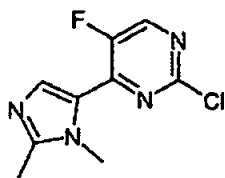
Ejemplo 7(a) 1,2-Dimetil-5-(trimetilstannil)-1H-imidazol



1,2-Dimetilimidazol (0.960 g, 10.0 mmol) fue diluido en THF seco (50 mL) bajo una atmósfera de argón y la solución fue enfriada hasta -78°C . tert-Butillitio (1.7M en pentano, 6.47 mL, 11.0 mmol) fue añadido en forma de gotas durante 5 minutos. La mezcla de reacción fue agitada durante 1 h a -78°C y luego tratada con una solución de cloruro de trimetilestano (2.2 g, 11.0 mmol) en THF anhidro (10 mL). La mezcla fue agitada durante 60 h desde -78°C hasta la t.a.. El solvente fue luego evaporado al vacío para dar el compuesto del título (1.29 g, 50%). El producto crudo fue usado en el próximo paso sin purificación adicional.

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 6.87 (s, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 0.45–0.18 (m, 9 H); MS (CI) m/z 261 (^{120}Sn) (M+1).

Ejemplo 7(b) 2-Cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidina

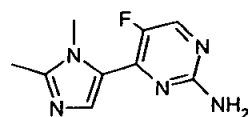


5 1,2-Dimetil-5-(trimetilstannil)-1H-imidazol (0.950 g, 3.68 mmol) y 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (0.601 g, 3.60 mmol) fueron diluidos en DMF anhidro (20 mL) y la solución fue desgasificada con argón. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.126 g, 0.17 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada a +80 °C durante 15 h. La mezcla de reacción fue enfriada hasta la t.a. y concentrada a presión reducida. Fluoruro de potasio saturado (ac., 50 mL) fue añadido y la mezcla fue agitada durante 30 minutos antes de la extracción con EtOAc. La capa orgánica fue secada (MgSO_4), filtrada y concentrada a presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (heptano/EtOAc, 7:3) para dar el compuesto del título (0.41 g, 50%).

10 hasta la t.a. y concentrada a presión reducida. Fluoruro de potasio saturado (ac., 50 mL) fue añadido y la mezcla fue agitada durante 30 minutos antes de la extracción con EtOAc. La capa orgánica fue secada (MgSO_4), filtrada y concentrada a presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (heptano/EtOAc, 7:3) para dar el compuesto del título (0.41 g, 50%).

15 ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ ppm 8.40 (d, $J=2.9$ Hz, 1 H), 7.86 (d, $J=4.4$ Hz, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 227 (M+1).

Ejemplo 7(c) 4-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina



20 2-Cloro-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidina (0.295 g, 1.30 mmol) fue disuelto en 1-propanol (3.0 mL) en un vial de un microondas. Hidróxido de amonio (28%, 1.0 mL) fue añadido, el vial fue sellado y la mezcla calentada en un horno microondas (+140 °C, 4h). La mezcla de reacción fue enfriada hasta la t.a. y el solvente fue evaporado. El residuo fue particionado entre CH_2Cl_2 y HCl acuoso 1M. La fase acuosa, que contiene el producto, fue neutralizada con NaHCO_3 saturado acuoso y el producto extraído con CH_2Cl_2 . La fase orgánica fue coevaporada con etanol y el residuo fue purificado por cromatografía flash usando (gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$; 100:1 a 94:6) para dar el compuesto del título (0.210 g, 78%).

25 el producto, fue neutralizada con NaHCO_3 saturado acuoso y el producto extraído con CH_2Cl_2 . La fase orgánica fue coevaporada con etanol y el residuo fue purificado por cromatografía flash usando (gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$; 100:1 a 94:6) para dar el compuesto del título (0.210 g, 78%).

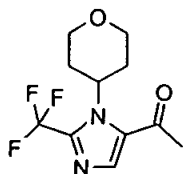
^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 8.15 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H), 7.71 (d, $J=4.3$ Hz, 1 H), 4.87 (br s, 2 H),

3.97 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 208 (M+1).

Ejemplo 8

5-Fluoro-4-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina

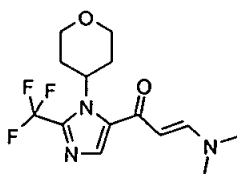
Ejemplo 8(a) 5-Acetil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2-trifluorometil-1H-imidazol



5-Metil-4-amino-isoxazol (1.7 g, 17.25 mmol) y ácido acético (1.1 g, 19 mmol) fueron disueltos en metanol (50 mL). Tetrahidro-2H-piran-4-ona (1.9 g, 19 mmol) fue añadida y la mezcla fue enfriada hasta 0 – (–5) °C y agitada durante 1 h. Cianoborohidruro de sodio (0.812 g, 12.9 mmol) fue añadido en porciones a la mezcla de reacción a –5 °C, causando evolución de gas y exotérmica débil. El baño de enfriamiento fue eliminado y la mezcla fue agitada a t.a. durante 2 h seguido por la adición de agua (20 mL). El metanol fue eliminado de la mezcla de reacción, y la amina intermedia fue extraída con etil acetato (3×80 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na₂SO₄), concentradas hasta secarse, disueltas en tolueno y reconcentradas. La amina intermedia cruda, fue disuelta en CH₂Cl₂ (20 mL) y piridina (2 mL, 26 mmol) fue añadida. La mezcla fue enfriada hasta 0°C y trifluoroanhidrido acético (4.35 g, 20.7 mmol) fue añadido en forma de gotas. La mezcla se continuó agitando durante 2 h a t.a. y fue luego lavada con agua y NaHCO₃ saturado. La capa acuosa fue extraída con CH₂Cl₂ (2×30 mL), los extractos orgánicos fueron secados (Na₂SO₄) y concentrados hasta secarse para dar un segundo producto intermedio crudo, 4-[N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)]-N-trifluoroacetil-amino-5-metilisoxazol. MS (ES) m/z 279 (M⁺+1). El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Método General del Ejemplo 6(b) usando el producto intermedio 4-[N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)]-N-trifluoroacetil-amino-5-metilisoxazol (máx 17.25 mmol), con la excepción de que el producto fue purificado por cromatografía flash (heptano/EtOAc 3:2), dando el compuesto del título (3.03 g, 67%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.85 (s, 1 H), 4.89–4.75 (m, 1 H), 4.17–4.07 (m, 2 H), 3.54–3.44 (m, 2 H), 2.75–2.60 (m, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 1.72–1.63 (m, 2 H); MS (ES) m/z 263 (M+1).

Ejemplo 8(b) (2E)-3-Dimetilamino-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2-trifluorometil-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona

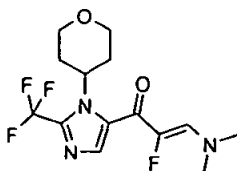


El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Método General del Ejemplo 6(c) con la excepción de que el producto fue purificado por cromatografía flash (EtOAc).

Usando 5-acetil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2-trifluorometil-1H-imidazol (3.03 g, 11.55 mmol) el compuesto del título fue obtenido (3.2 g, 87 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.72 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 5.50 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H), 4.89–4.75 (m, 1 H), 4.14–4.05 (m, 2 H), 3.54–3.44 (m, 2 H), 3.16 (br. s, 3 H), 2.93 (br. s, 3 H), 2.86–2.72 (m, 2 H), 1.80–1.72 (m, 2 H); MS (ES) *m/z* 318 (M+1).

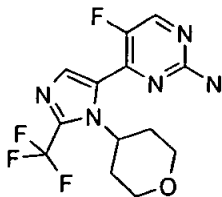
Ejemplo 8(c) (2Z)-3-Dimetilamino-2-fluoro-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2-trifluorometil-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona



Selectfluor (0.370 g, 1.04 mmol) fue añadido en porciones a una solución agitada de (2E)-3-dimetilamino-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2-trifluorometil-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona (0.300 g, 0.946 mmol) en MeCN (20 mL) a 0 °C. Después de agitar durante 0.5 h a t.a. más Selectfluor (0.050 g, 0.14 mmol) fue añadido, y la mezcla fue agitada durante 0.5 h. El solvente fue evaporado al vacío, diluido con 3% NH₃ acuoso (20 mL) y extraído con CHCl₃ (3×20mL). Los extractos orgánicos fueron secados (Na₂SO₄), evaporados al vacío y el producto crudo fue purificado por cromatografía flash (heptano/EtOAc 1:2, seguido por EtOAc puro) para obtener el compuesto del título (0.170 g, 53 %).

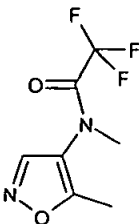
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.34 (s, 1 H), 6.85 (d, *J* = 26.7 Hz, 1 H), 4.67–4.54 (m, 1 H), 4.11–4.03 (m, 2 H), 3.50–3.38 (m, 2 H), 3.14 (s, 6 H), 2.72–2.56 (m, 2 H), 1.83–1.74 (m, 2 H); MS (ES) *m/z* 336 (M+1).

Ejemplo 8(d) 5-Fluoro-4-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-

imidazol-5-il]pirimidin-2-amina

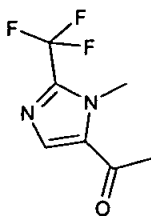
El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método en 6(e) usando (2*Z*)-3-dimetilamino-2-fluoro-1-[1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-2-trifluorometil-1*H*-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona (0.330 g, 1.0 mmol) y carbonato de guanidina (0.45 g, 2.50 mmol). Después de la purificación por cromatografía flash (heptano/EtOAc 1:2), el compuesto del título fue obtenido (0.170 g, 51 %).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.29 (s, 1 H), 7.63 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 5.10 (br.s., 2 H), 4.88–4.76 (m, 1 H), 4.16–4.07 (m, 2 H), 3.53–3.42 (m, 2 H), 2.80–2.65 (m, 2 H), 1.89–1.81 (m, 2 H); MS (ES) *m/z* 332 (M+1).

Ejemplo 9**5-Fluoro-4-[1-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina****Ejemplo 9(a) 2,2,2-Trifluoro-*N*-metil-*N*-(5-metilisoxazol-4-il)acetamida**

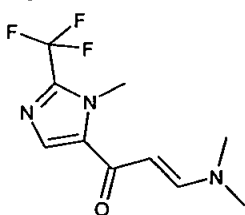
Trifluoroanhídrido acético (10 mL, 71 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL) fue añadido a *N*,5-dimetilisoxazol-4-amina (Reiter, L.A., *J. Org. Chem.* 1987, 52, 2714–2726) (6.68g, 59.6 mmol) en DCM (200 mL) y piridina (6 mL, 74 mmol) a 0 °C. La mezcla fue agitada a 0 °C durante 30 min y a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción fue diluida con CH₂Cl₂ (100 mL) y lavada con H₂O y NaHCO₃ saturado (ac). La capa orgánica fue secada (Na₂SO₄), concentrada al vacío para dar el compuesto del título (12.4 g, 100%). MS (ESI) *m/z* 208 (M⁺).

Ejemplo 9(b) 1-[1-Metil-2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-5-il]etanona



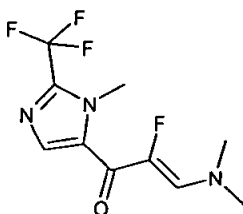
- 2,2,2-Trifluoro-N-metil-N-(5-metilisoxazol-4-il)acetamida (12.4 g, 59.6 mmol, obtenida del Ejemplo 9(a)) en EtOH (30 ml) fue hidrogenada sobre Pd/C (10%, 1.0 g) a 50 psi. La mezcla de reacción fue agitada a +50 °C toda la noche. Metóxido de sodio (5.0 g, 87.7 mmol) fue añadido y la mezcla resultante fue calentada hasta el reflujo toda la noche. La mezcla fue filtrada a través de tierra diatomácea y el residuo fue diluido con NaHCO₃ saturado (ac.) y extraído con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na₂SO₄) y concentradas al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (Heptano:EtOAc 2: 1) para dar el compuesto del título (6.1 g, 52%).
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.77 (s, 1 H), 4.07 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 192 (M⁺).

Ejemplo 9(c) (2E)-3-(Dimetilamino)-1-[1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona



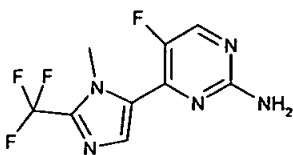
- 1-[1-Metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]etanona (6.0 g, 31 mmol, obtenido del Ejemplo 9(b)) fue disuelto en DMFDMA/DMF (1:1, 46 mL) y la mezcla fue agitada a +100 °C toda la noche. Después de enfriar hasta la t.a. la mezcla fue diluida con H₂O y extraída con CH₂Cl₂ (tres veces). Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas al vacío para dar el compuesto del título (7.11 g, 93%). MS (ESI) *m/z* 247 (M⁺); MS (ESI) *m/z* 248 (M + 1).

Ejemplo 9(d) (2Z)-3-(Dimetilamino)-2-fluoro-1-[1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona



Selectfluor (10.9 g, 30.8 mmol) fue añadido en porciones a una solución agitada de (2E)-3-(dimetilamino)-1-[1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona (7.0 g, 28.3 mmol, obtenida del Ejemplo 9(c)) en CH₃CN (250 mL) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1.5 h la mezcla de reacción fue diluida con H₂O y extraída con CH₂Cl₂ (tres veces). Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas al vacío para dar el compuesto crudo del título que fue usado en el próximo paso sin ninguna purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 265 (M⁺); MS (ESI) *m/z* 266 (M + 1).

10 **Ejemplo 9(e) 5-Fluoro-4-[1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina**

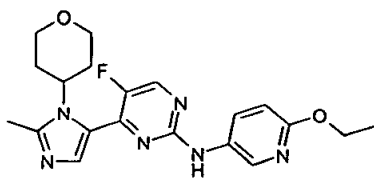


Una mezcla de reacción de (2Z)-3-(dimetilamino)-2-fluoro-1-[1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona (28.3 mmol, cruda del Ejemplo 9(d)), carbonato de guanidina (13.5 g, 75 mmol) y NaOMe (6.5 g, 120 mmol) en 1-butanol (250 mL) fue calentada hasta el reflujo bajo una atmósfera de argón durante 2.5 h. La mezcla fue diluida con H₂O y extraída con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (Heptano:EtOAc 1: 1 a Heptano:EtOAc 1: 2) para dar el compuesto del título (1.76 g, 21%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.27 (d, *J*=3.03 Hz, 1 H) 7.74 (d, *J*=4.04 Hz, 1 H) 5.02 (br. s., 2 H) 4.14 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 261 (M⁺).

Ejemplo 10

25 **(6-Etoxi-piridin-3-il)-{5-fluoro-4-[2-metil-3-(tetrahidro-piran-4-il)-3H-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amina**



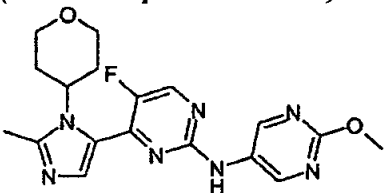
El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Método General A usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (como es descrito en el Ejemplo 6) (50 mg, 0.18 mmol) y 5-bromo-2-etoxi-piridina (36 mg, 0.18 mmol) para dar el compuesto del título (27 mg, 38%).

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 8.24 (m, 2 H) 7.68 (m, 1 H) 7.56 (m, 1 H) 7.36 (br s, 1 H) 6.70 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 5.11 (m, 1 H) 4.32 (q, J=7.07, 2 H) 3.95 – 3.91 (m, 2 H) 3.05 (m, 2 H) 2.61 (s, 3 H) 2.35–2.24 (m, 2 H) 1.75 (m, 2 H), 1.39 (t, J=7.07 Hz, 3 H); MS (ES) m/z 399 (M+1).

10

Ejemplo 11

{5-Fluoro-4-[2-metil-3-(tetrahidro-piran-4-il)-3H-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-amina



El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Método General A usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (como es descrito en el Ejemplo 6) (50 mg, 0.18 mmol) y 5-bromo-2-metoxi-pirimidina (34 mg, 0.18 mmol) para dar el compuesto del título (8 mg, 12%).

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 8.70 (s, 2 H) 8.29 (m, 1 H) 7.62 (d, J=4.04 Hz, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 5.06 (m, 1 H) 4.03 (m, 1 H) 4.01 (s, 3 H) 3.17 (m, 2 H) 2.63 (s, 3 H) 2.41 (m, 2 H) 1.81 (m, 2 H); MS (ES) m/z 386 (M+1).

20

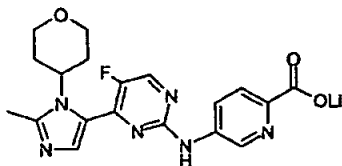
Ejemplos 12–40

Los siguientes Ejemplos 12–40 fueron preparados por el procedimiento general B usando los materiales de partida apropiados los cuales incluyen: litio 5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridina-2-carboxilato (como es descrito a continuación) y la amina necesarios para suministrar la amida mostrada en la tabla a continuación.

25

A

Litio 5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridina-2-carboxilato



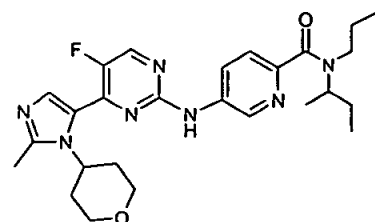
- 5 Metil 5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridina-2-carboxilato (preparados como es descrito en el Ejemplo 41) (1.49 g, 3.61 mmol) en MeOH (70 mL) fue calentada a 60°C durante 30 min. El frasco fue eliminado del baño de aceite y una solución de LiOH monohidrato (167 mg, 3.97 mmol) en agua (13 mL) fue añadida en forma de gotas durante un minuto. La mezcla fue
- 10 calentada a 60°C durante 4h, se dejó enfriar y fue concentrada hasta un polvo amarillo el cual fue secado al vacío para producir 1.44 g (99%) del compuesto del título. El material aislado fue usado en las reacciones de amidación sin purificación adicional.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.52 (d, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 5.08–4.99 (m, 1 H), 3.82–3.78 (m, 2 H), 3.06 (t, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 2.22–2.14 (m, 2 H), 1.79–1.77 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 399 (M+1).

15

Ejemplo 12

N-Butan-2-il-5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-N-propil-piridina-2-carboxamida



20

Amina: N-propilbutan-2-amina

Rendimiento: 56%

m/z* (M+1): 496

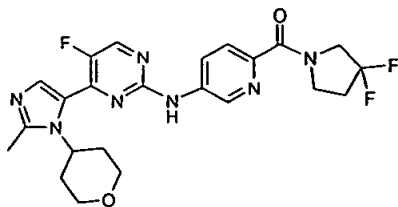
NMR: 9.90 (s, 1 H), 8.75 – 8.80 (m, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.08 – 8.18 (m, 1 H), 7.40 – 7.48 (m, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.93 – 5.05 (m, 1 H), 4.15 – 4.25 (m, 0.5 H), 3.80 – 3.87 (m, 2 H), 3.70 – 3.79 (m, 0.5 H), 3.09 – 3.19 (m, 2 H), 2.98 – 3.08 (m, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 2.11 – 2.25 (m, 2 H), 1.80 (d, 2 H), 1.30 – 1.74 (m, 4 H), 1.17 – 1.26 (m, 1 H), 1.14 (d, 2 H), 0.84

25

– 0.95 (m, 3 H), 0.68 (t, 2 H), 0.61 (t, 1 H).

Ejemplo 13

(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)-[5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona



Amina: 3,3-Difluoropirrolidina

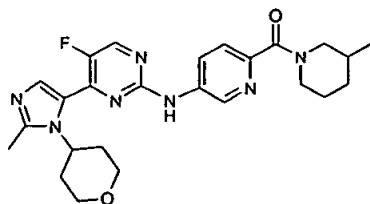
Rendimiento: 62%

m/z* (M+1): 488

NMR: 10.08 (s, 0.6 H), 10.06 (s, 0.4 H), 8.85 – 8.91 (m, 1 H), 8.67 (d, 1 H), 8.18 (dd, 1 H), 7.86 (d, 0.6 H), 7.81 (d, 0.4 H), 7.37 (d, 1 H), 4.93 – 5.07 (m, 1 H), 4.28 (t, 1 H), 4.05 (t, 1 H), 3.92 (t, 1 H), 3.83 (dd, 2 H), 3.75 (t, 1 H), 3.14 (t, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.35 – 2.48 (m, 2 H), 2.12 – 2.27 (m, 2 H), 1.81 (d, 2 H).

Ejemplo 14

[5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-(3-metil-1-piperidil)metanona



Amina: 3-Metilpiperidina

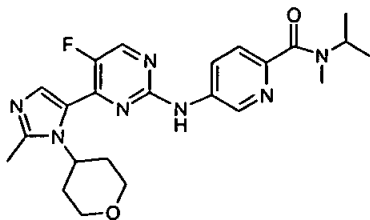
Rendimiento: 68%

m/z* (M+1): 480

NMR: 9.93 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.08 – 8.15 (m, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.93 – 5.05 (m, 1 H), 4.23 – 4.36 (m, 1 H), 3.78 – 3.87 (m, 2.5 H), 3.69 – 3.79 (m, 1 H), 3.06 – 3.17 (m, 2 H), 2.94 – 3.05 (m, 0.5 H), 2.64 – 2.84 (m, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 2.11 – 2.24 (m, 2 H), 1.75 – 1.83 (m, 3 H), 1.53 – 1.73 (m, 2 H), 1.36 – 1.49 (m, 1 H), 1.11 – 1.22 (m, 1 H), 0.92 (d, 1.5 H), 0.74 (d, 1.5 H)

Ejemplo 15

5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-N-metil-N-propan-2-il-piridina-2-carboxamida



5 Amina: N-Metilpropan-2-amino

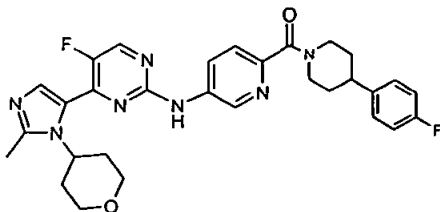
Rendimiento: 39%

m/z* (M+1): 454

NMR: 9.92 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.06 – 8.16 (m, 1 H), 7.44 – 7.54 (m, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.92 – 5.03 (m, 1 H), 4.66 – 4.77 (m, 0.4 H), 3.99 – 4.09 (m, 0.6 H), 3.83
10 (dd, 2 H), 3.12 (t, 2 H), 2.82 (s, 2 H), 2.80 (s, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 2.11 – 2.25 (m, 2 H), 1.79 (d, 2 H), 1.08 – 1.18 (m, 6 H).

Ejemplo 16

15 5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-[4-(4-fluorofenil)-1-piperidil]metanona



Amina: 4-(4-Fluorofenil)piperidina

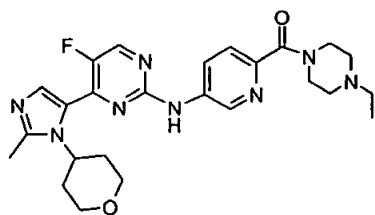
Rendimiento: 62%

m/z* (M+1): 560

20 NMR: 9.95 (s, 1 H), 8.80 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.13 (dd, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.30 (dd, 2 H), 7.11 (t, 2 H), 4.93 – 5.03 (m, 1 H), 4.59 – 4.69 (m, 1 H), 3.98 – 4.07 (m, 1 H), 3.82 (dd, 2 H), 3.06 – 3.21 (m, 3 H), 2.79 – 2.91 (m, 2 H), 2.54 (solapamiento. s, 3 H), 2.12 – 2.24 (m, 2 H), 1.69 – 1.92 (m, 4 H), 1.52 – 1.66 (m, 2 H).

25 **Ejemplo 17**

(4-Etilpiperazin-1-il)-[5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-

il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona

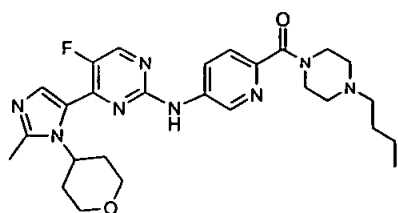
Amina: 1-Etilpiperazina

Rendimiento: 77%

5 m/z* (M+1): 495

NMR: 9.96 (s, 1 H), 8.80 (d, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.13 (dd, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.93 – 5.03 (m, 1 H), 3.82 (dd, 2 H), 3.62 (br. s., 2 H), 3.53 (br. s., 2 H), 3.12 (t, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.41 (br. s., 2 H), 2.30 – 2.38 (m, 4 H), 2.11 – 2.24 (m, 2 H), 1.79 (dd, 2 H), 1.00 (t, 3 H).

10

Ejemplo 18***(4-Butilpiperazin-1-il)-[5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona***

15 Amina: 1-Butilpiperazina

Rendimiento: 64%

m/z* (M+1): 523

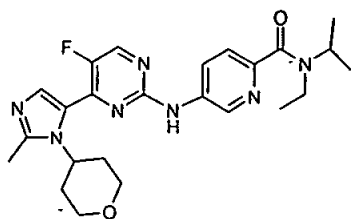
NMR: 9.96 (s, 1 H), 8.80 (d, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.12 (dd, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.93 – 5.03 (m, 1 H), 3.82 (dd, 2 H), 3.62 (br. s., 2 H), 3.52 (br. s., 2 H), 3.12 (t, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.41 (br. s., 2 H), 2.33 (br. s., 2 H), 2.25 – 2.31 (m, 2 H), 2.11 – 2.24 (m, 2 H), 1.79 (dd, 2 H), 1.22 – 1.46 (m, 4 H), 0.88 (t, 3 H).

20

Ejemplo 19***N-Etil-5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-N-propan-2-il-piridina-2-carboxamida***

25

68



Amina: *N*-Etilpropan-2-amina

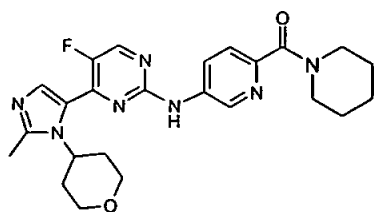
Rendimiento: 59%

m/z^* (M+1): 468

- 5 NMR: 9.91 (s, 1 H), 8.78 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 4.92 – 5.04 (m, 1 H), 3.98 – 4.09 (m, 1 H), 3.83 (dd, 2 H), 3.13 (t, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.11 – 2.26 (m, 2 H), 1.79 (d, 2 H), 1.08 – 1.27 (m, 9 H), 0.99 (t, 1 H).

Ejemplo 20

- 10 **[5-[[5-Fluoro-4-[[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-(1-piperidil)metanona**



Amina: Piperidina

Rendimiento: 50%

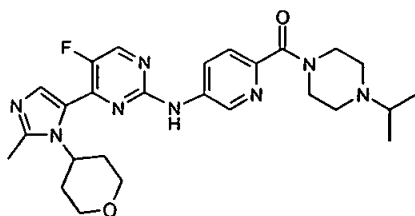
- 15 m/z^* (M+1): 466

NMR: 9.93 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.62 – 8.67 (m, 1 H), 8.08 – 8.15 (m, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.92 – 5.04 (m, 1 H), 3.78 – 3.87 (m, 2 H), 3.58 (br. s., 2 H), 3.42 (br. s., 2 H), 3.12 (t, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.10 – 2.25 (m, 2 H), 1.79 (d, 2 H), 1.58 – 1.66 (m, 2 H), 1.55 (br. s., 2 H), 1.48 (br. s., 2 H).

20

Ejemplo 21

[5-[[5-Fluoro-4-[[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-(4-propan-2-ilpiperazin-1-il)metanona



Amina: 1-Propan-2-ilpiperazina

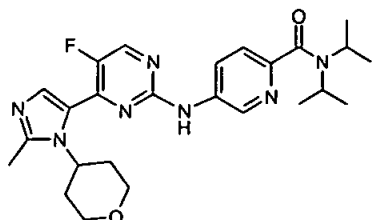
Rendimiento: 100%

m/z* (M+1): 509

5 NMR: 9.95 (s, 1 H), 8.80 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.12 (dd, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.92 – 5.04 (m, 1 H), 3.82 (dd, 2 H), 3.61 (br. s., 2 H), 3.50 (br. s., 2 H), 3.12 (t, 2 H), 2.63 – 2.72 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 2.41 (br. s., 2 H), 2.11 – 2.25 (m, 2 H), 1.75 – 1.84 (m, 2 H), 0.97 (d, 6 H).

10 **Ejemplo 22**

5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-N,N-dipropan-2-il-piridina-2-carboxamida



Amina: N-Propan-2-ilpropan-2-amina

15 Rendimiento: 44%

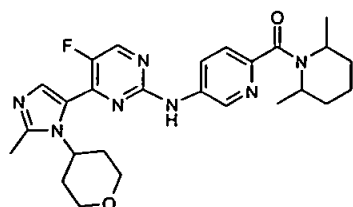
m/z* (M+1): 482

NMR: 9.87 (s, 1 H), 8.74 (d, 1 H), 8.63 (d, 1 H), 8.09 (dd, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 4.92 – 5.04 (m, 1 H), 3.81 – 3.84 (m, 3 H), 3.57 (br. s., 1 H), 3.12 (t, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.11 – 2.25 (m, 2 H), 1.79 (dd, 2 H), 1.43 (br. s., 6 H), 1.12 (br. s., 6 H).

20

Ejemplo 23

(2,6-Dimetil-1-piperidil)-[5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona



Amina: 2,6-Dimetilpiperidina

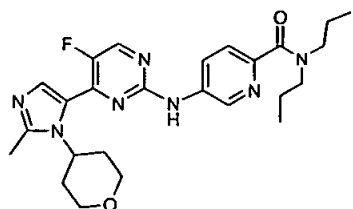
Rendimiento: 39%

m/z^* (M+1): 494

- 5 NMR: 9.89 (s, 1 H), 8.77 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.11 (dd, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.91 – 5.06 (m, 1 H), 4.38 (br. s., 2 H), 3.76 – 3.90 (m, 2 H), 3.13 (t, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.10 – 2.26 (m, 2 H), 1.73 – 1.88 (m, 3 H), 1.39 – 1.68 (m, 5 H), 1.22 (d, 6 H).

Ejemplo 24

- 10 **5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-N,N-dipropil-piridina-2-carboxamida**



Amina: N-Propilpropan-1-amina

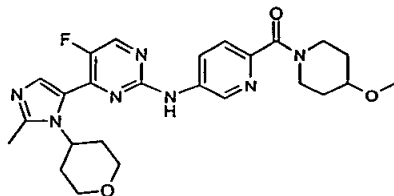
Rendimiento: 69%

- 15 m/z^* (M+1): 482

NMR: 9.92 (s, 1 H), 8.77 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.14 (dd, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.94 – 5.04 (m, 1 H), 3.83 (dd, 2 H), 3.34 – 3.40 (m, 4 H), 3.13 (t, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.11 – 2.25 (m, 2 H), 1.80 (d, 2 H), 1.46 – 1.66 (m, 4 H), 0.90 (t, 3 H), 0.68 (t, 3 H).

20 Ejemplo 25

[[5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-(4-metoxi-1-piperidil)metanona



Amina: 4-Metoxipiperidina

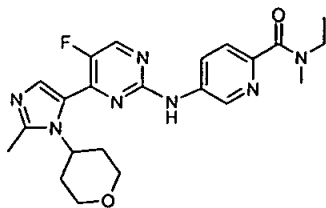
Rendimiento: 68%

m/z* (M+1): 496

NMR: 9.95 (s, 1 H), 8.80 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.12 (dd, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.93 – 5.04 (m, 1 H), 3.95 (br. s., 1 H), 3.82 (dd, 2 H), 3.67 (br. s., 1 H), 3.39 – 3.49 (m, 2 H), 3.26 (s, 3 H), 3.12 (t, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.11 – 2.25 (m, 2 H), 1.74 – 1.96 (m, 4 H), 1.44 (br. s., 2 H).

Ejemplo 26

10 *N-Etil-5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-N-metil-piridina-2-carboxamida*



Amina: *N*-Metiletanamina

Rendimiento: 67%

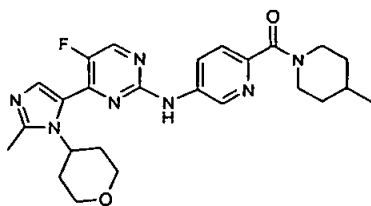
15 m/z* (M+1): 440

NMR: 9.93 (s, 1 H), 8.79 (s., 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.09 – 8.15 (m, 1 H), 7.52 (dd, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.94 – 5.04 (m, 1 H), 3.83 (dd, 2 H), 3.46 (q, 1 H), 3.35 – 3.40 (solapamiento. m, 1 H), 3.13 (t, 2 H), 2.99 (s, 1.5 H), 2.95 (s, 1.5 H), 2.54 (s, 3 H), 2.12 – 2.25 (m, 2 H), 1.75 – 1.84 (m, 2 H), 1.12 (q, 3 H).

20

Ejemplo 27

[5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-(4-metil-1-piperidil)metanona



25 Amina: 4-Metilpiperidina

Rendimiento: 75%

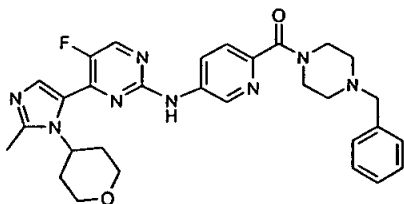
m/z* (M+1): 480

NMR: 9.93 (s, 1 H), 8.78 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.11 (dd, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.93 – 5.03 (m, 1 H), 4.44 (d, 1 H), 3.77 – 3.88 (m, 3 H), 3.07 – 3.17 (m, 2 H), 3.01 (t, 1 H), 2.69 – 2.80 (m, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 2.11 – 2.24 (m, 2 H), 1.79 (d, 2 H), 1.51 – 1.74 (m, 3 H), 1.02 – 1.15 (m, 2 H), 0.92 (d, 3 H).

5

Ejemplo 28

(4-Bencilpiperazin-1-il)-[5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona



10 Amina: 1-Bencilpiperazina

Rendimiento: 66%

m/z* (M+1): 557

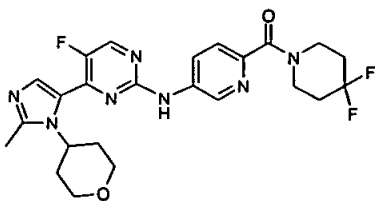
NMR: 9.95 (s, 1 H), 8.79 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.12 (dd, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.22 – 7.34 (m, 5 H), 4.93 – 5.03 (m, 1 H), 3.82 (dd, 2 H), 3.63 (br. s., 2 H), 3.54 (br. s., 2 H), 3.51 (s, 2 H), 3.11 (t, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.42 (br. s., 2 H), 2.36 (br. s., 2 H), 2.11 – 2.24 (m, 2 H), 1.75 – 1.83 (m, 2 H).

15

Ejemplo 29

(4,4-Difluoro-1-piperidil)-[5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona

20



Amina: 4,4-Difluoropiperidina

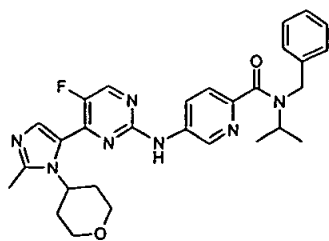
Rendimiento: 56%

m/z* (M+1): 502

25 NMR: 9.99 (s, 1 H), 8.82 (d, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.15 (dd, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.92 – 5.05 (m, 1 H), 3.83 (dd, 2 H), 3.74 (br. s., 2 H), 3.67 (br. s., 2 H), 3.13 (t, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.12 – 2.25 (m, 2 H), 2.04 (br. s., 4 H), 1.79 (d, 2 H).

Ejemplo 30

***N*-Bencil-5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-*N*-propan-2-il-piridina-2-carboxamida**



5

Amina: *N*-Bencilpropan-2-amina

Rendimiento: 61%

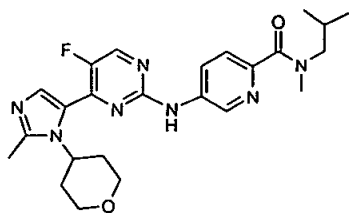
m/z^* (M+1): 530

NMR: 9.95 (s, 0.7 H), 9.88 (br. s., 0.3 H), 8.85 (br. s., 0.7 H), 8.72 (br. s., 0.3 H), 8.65 (br. s., 0.7 H), 8.62 (br. s., 0.3 H), 8.14 (d, 0.7 H), 8.05 (d, 0.3 H), 7.49 – 7.59 (m, 1 H), 7.13 – 7.39 (m, 6 H), 4.88 – 5.06 (m, 1 H), 4.69 (br. s., 0.6 H), 4.63 (s, 1.4 H), 4.39 – 4.50 (m, 0.3 H), 4.15 – 4.27 (m, 0.7 H), 3.72 – 3.88 (m, 2 H), 3.04 – 3.20 (m, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.08 – 2.26 (m, 2 H), 1.68 – 1.85 (m, 2 H), 1.14 (d, 2 H), 1.08 (d, 4 H).

15

Ejemplo 31

***5*-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-*N*-metil-*N*-(2-metilpropil)piridina-2-carboxamida**



Amina: *N*,2-Dimetilpropan-1-amina

20

Rendimiento: 74%

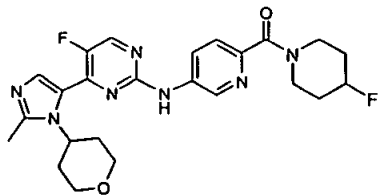
m/z^* (M+1): 468

NMR: 9.93 (s, 1 H), 8.80 (d, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.09 – 8.17 (m, 1 H), 7.50 (dd, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.94 – 5.05 (m, 1 H), 3.78 – 3.87 (m, 2 H), 3.26 – 3.30 (solapamiento. m, 2 H), 3.08 – 3.19 (m, 2 H), 2.97 (s, 3 H), 2.55 (br. s., 3 H), 2.11 – 2.24 (m, 2 H), 1.98 – 2.08 (m, 0.5 H), 1.84 – 1.92 (m, 0.5 H), 1.80 (d, 2 H), 0.91 (d, 3 H), 0.69 (d, 3 H).

25

Ejemplo 32

[5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-(4-fluoro-1-piperidil)metanona



5 Amina: 4-Fluoropiperidina

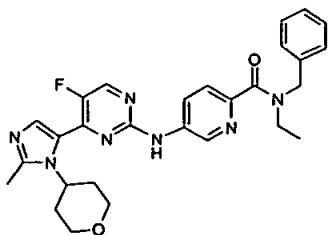
Rendimiento: 44%

m/z* (M+1): 484

NMR: 9.96 (s, 1 H), 8.81 (d, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.13 (dd, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.93 – 5.04 (m, 1.5 H), 4.83 – 4.90 (m, 0.5 H), 3.83 (dd, 2 H), 3.43 – 3.75 (m, 4 H),
 10 3.13 (t, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.12 – 2.25 (m, 2 H), 1.65 – 2.02 (m, 6 H).

Ejemplo 33

N-Bencil-N-etil-5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridina-2-carboxamida



15 Amina: N-Benciletanamina

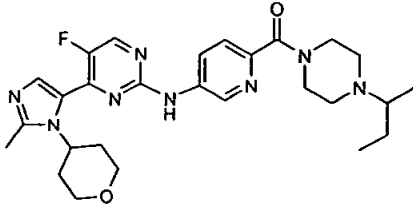
Rendimiento: 71%

m/z* (M+1): 516

NMR: 9.96 (br. s., 0.6 H), 9.95 (br. s., 0.4 H), 8.82 – 8.85 (m, 0.6 H), 8.78 – 8.80 (m, 0.4 H), 8.62 – 8.66 (m, 1 H), 8.09 – 8.17 (m, 1 H), 7.58 – 7.64 (m, 1 H), 7.25 – 7.38 (m, 6 H),
 20 4.91 – 5.03 (m, 1 H), 4.71 (br. s., 1 H), 4.69 (s, 1 H), 3.73 – 3.87 (m, 2 H), 3.33 – 3.37 (m, 2 H), 3.03 – 3.19 (solapamiento. m, 2 H), 2.55 (br. s., 3 H), 2.07 – 2.24 (m, 2 H), 1.71 – 1.84 (m, 2 H), 1.07 (t, 3 H).

Ejemplo 34

(4-Butan-2-ilpiperazin-1-il)-[5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-

il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona

Amina: 1-Butan-2-ilpiperazina

Rendimiento: 68%

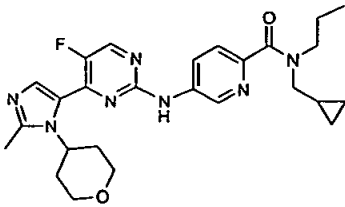
5 m/z^* (M+1): 523

NMR: 9.95 (s, 1 H), 8.80 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.12 (dd, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.93 – 5.04 (m, 1 H), 3.82 (dd, 2 H), 3.60 (br. s., 2 H), 3.49 (br. s., 2 H), 3.12 (t, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.31 – 2.48 (m, 4 H), 2.11 – 2.25 (m, 2 H), 1.79 (d, 2 H), 1.41 – 1.55 (m, 1 H), 1.20 – 1.32 (m, 2 H), 0.90 (d, 3 H), 0.86 (t, 3 H).

10

Ejemplo 35

(N-(Ciclopropilmetil)-5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-N-propil-piridina-2-carboxamida



15 Amina: N-(Ciclopropilmetil)propan-1-amina

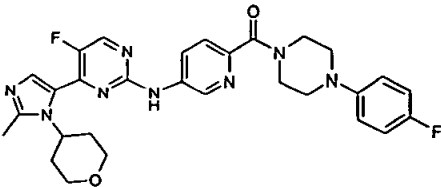
Rendimiento: 73%

m/z^* (M+1): 494

T de Ret. .: 0.99.

20 ***Ejemplo 36***

[5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]metanona



Amina: 1-(4-Fluorofenil)piperazina

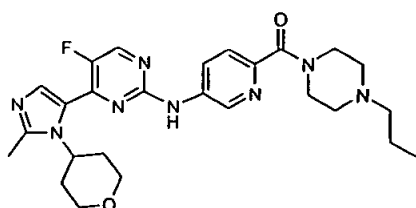
Rendimiento: 75%

m/z^* (M+1): 561

NMR: 9.98 (s, 1 H), 8.83 (d, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.15 (dd, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.06 (t, 2 H), 6.94 – 7.02 (m, 2 H), 4.92 – 5.04 (m, 1 H), 3.80 – 3.87 (m, 2 H), 3.78 (br. s, 2 H), 3.73 (br. s, 2 H), 3.04 – 3.20 (m, 6 H), 2.55 (s, 3 H), 2.11 – 2.26 (m, 2 H), 1.80 (d, 2 H).

Ejemplo 37

10 *[5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-(4-propilpiperazin-1-il)metanona*



Amina: 1-Propilpiperazina

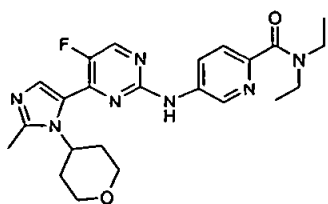
Rendimiento: 93%

m/z^* (M+1): 509

15 NMR: 9.96 (s, 1 H), 8.80 (d, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.12 (dd, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.93 – 5.04 (m, 1 H), 3.78 – 3.86 (m, 2 H), 3.62 (br. s., 2 H), 3.52 (br. s., 2 H), 3.12 (t, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.41 (br. s., 2 H), 2.33 (br. s., 2 H), 2.22 – 2.28 (m, 2 H), 2.11 – 2.22 (m, 2 H), 1.75 – 1.83 (m, 2 H), 1.38 – 1.50 (m, 2 H), 0.86 (t, 3 H).

20 Ejemplo 38

N,N-Dietil-5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridina-2-carboxamida



Amina: N-Etiletanamina

25 Rendimiento: 60%

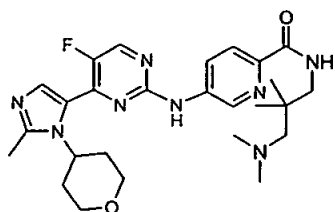
m/z^* (M+1): 454

NMR: 9.92 (s, 1 H), 8.79 (d, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.13 (dd, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.36 (d, 1

H), 4.92 – 5.04 (m, 1 H), 3.83 (dd, 2 H), 3.43 (q, 2 H), 3.34 – 3.38 (solapamiento. m, 2 H), 3.13 (t, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.12 – 2.26 (m, 2 H), 1.80 (d, 2 H), 1.06 – 1.18 (m, 6 H).

Ejemplo 39

- 5 *N*-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridina-2-carboxamida



Amina: *N,N*,2,2-Tetrametilpropano-1,3-diamina

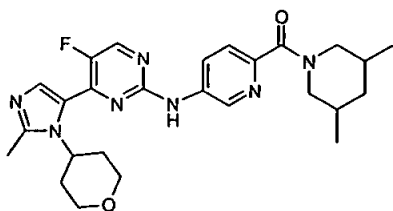
Rendimiento: 51%

- 10 m/z^* (M+1): 511

NMR: 10.04 (s, 1 H), 8.88 (d, 1 H), 8.76 (t, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.16 (dd, 1 H), 7.96 (d, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 4.96 – 5.07 (m, 1 H), 3.80 (dd, 2 H), 3.22 (d, 2 H), 3.08 (t, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.26 (s, 6 H), 2.15 – 2.21 (m, 4 H), 1.81 (d, 2 H), 0.88 (s, 6 H).

- 15 **Ejemplo 40**

(3,5-Dimetil-1-piperidil)-[5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridina-2-il]metanona



Amina: 3,5-Dimetilpiperidina

- 20 Rendimiento: 30%

m/z^* (M+1): 494

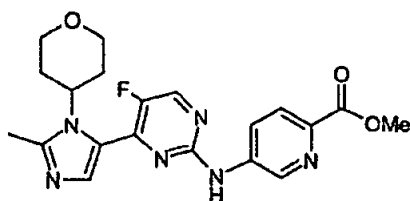
- NMR: 9.93 (s, 1 H), 8.78 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.12 (dd, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.94 – 5.05 (m, 1 H), 4.46 (d, 1 H), 3.83 – 3.77 (m, 3 H), 3.11 (q, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.26 – 2.13 (m, 3 H), 1.79 (d, 3 H), 1.58 (br. s., 2 H), 0.91 (d, 3 H), 0.81 (q, 1 H), 0.73 (d, 3 H).

* El análisis de pureza fue corrido en un sistema Waters Acquity con PDA (Waters 2996) y

espectrómetro de masa Waters ZQ. Columna; Acquity UPLC™ BEH C₈ 1.7μm 2.1 x 50mm. La temperatura de la columna fue ajustada hasta 65°C. Un gradiente lineal de 2 min desde 100% A (A: 95% 0.01M NH₄OAc en MilliQ agua y 5% MeCN) a 100% B (5% 0.01M NH₄OAc en agua MilliQ y 95% MeCN) fue aplicado para la separación LC a una
5 tasa de flujo de 1.2 ml/min. El PDA fue explorado desde 210–350 nm y 254 nm fueron extraídos para la determinación de la pureza. El espectrómetro de masa ZQ fue corrido con ESI en modo de conmutación pos/neg. El Voltaje Capilar fue 3kV y el Voltaje del Cono fue 30V.

10 **Ejemplo 41**

Metil 5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridina-2-carboxilato

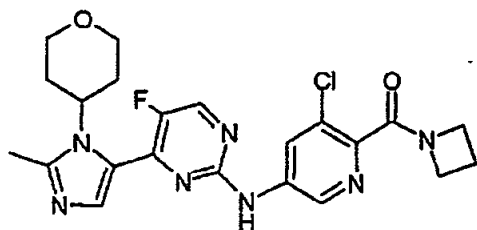


El Método General A fue seguido usando 5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-amina (como es descrito en el Ejemplo 6) (1.30 g, 4.69 mmol), metil 5-bromopiridina-2-carboxilato (1.42 g, 6.56 mmol), Cs₂CO₃ (2.44 g, 7.50 mmol), Pd₂(dba)₃ (215 mg, 0.23 mmol) y X-Fos (224 mg, 0.47 mmol). La mezcla fue calentada a 90°C durante 7h y mantenida a t.a. toda la noche seguido por la adición de metil 5-bromopiridina-2-carboxilato (0.48 g, 2.22 mmol), Cs₂CO₃ (0.41 g, 1.26 mmol), Pd₂(dba)₃
20 (60 mg, 0.066 mmol), X-Fos (62 mg, 0.13 mmol) y 1,4-dioxano (5 mL). La mezcla fue calentada a 90°C durante 4.5h. El tratamiento final por el Método 1 y cromatografía en sílice (0→ 7% MeOH en DCM) dio un sólido amarillo pegajoso. La trituración con CH₃CN y la recristalización a partir de EtOH dio el compuesto del título (1.3 g, 67%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.75 (d, 1 H), 8.38 (d, 1 H), 8.34 (dd, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.47 (br. s, 1 H), 5.10–5.03 (m, 1 H), 4.10 (dd, 2 H), 4.01 (s, 3 H) 3.75–3.71 (m, 1 H), 3.36–3.29 (m, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 2.59–2.51 (m, 2 H), 1.91–1.87 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 413 (M+1).

Ejemplo 42

30 **Azetidin-1-il-[3-cloro-5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona**

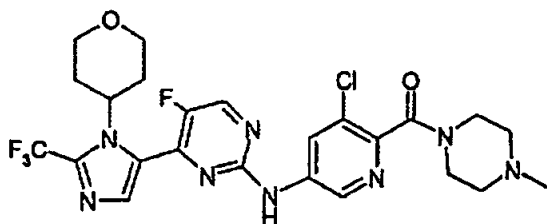


El Método General A fue seguido usando 5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-amina (como es descrito en el Ejemplo 6) (0.070 g, 0.252 mmol), azetidin-1-il-(3,5-dicloropiridin-2-il)metanona (como es descrito en el Ejemplo 48(a)) (0.0583 g, 0.252 mmol), Cs₂CO₃ (0.131 g, 0.403 mmol), Pd₂(dba)₃ (22.9 mg, 0.025 mmol) y X-Fos (23.8 mg, 0.050 mmol). La mezcla fue calentada a 90°C durante 24 h y mantenida a t.a. toda la noche seguido por la adición de Pd₂(dba)₃ (14 mg, 0.0153 mmol) y X-Fos (16 mg, 0.0336 mmol). La mezcla fue calentada a 90°C durante 6 h. El tratamiento final por el Método 2 y HPLC preparativa seguido por cromatografía en sílice (0→ 5% MeOH en DCM) dio el compuesto del título (0.0145 g) en 6.6% de rendimiento.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.49 (d, 1 H), 8.36–8.33 (m, 2 H), 7.93 (br. s, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 5.13–5.05 (m, 1 H), 4.27–4.23 (m, 2 H), 4.19–4.16 (m, 2 H), 4.14–4.07 (m, 2 H), 3.38–3.32 (m, 2 H), 2.64 (s, 3 H), 2.55–2.45 (m, 2 H), 2.37–2.29 (m, 2 H), 1.91–1.87 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 471 (M–1).

Ejemplo 43

[3-Cloro-5-[[5-fluoro-4-[3-(oxan-4-il)-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-(4-metilpiperazin-1-il)metanona



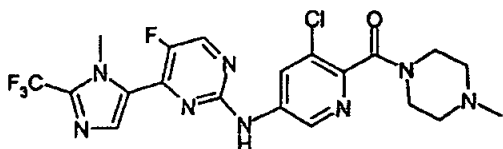
El Método General A usando 5-fluoro-4-[3-(oxan-4-il)-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]pirimidin-2-amina (como es descrito en el Ejemplo 8) (0.060 g, 0.181 mmol), (3,5-dicloropiridin-2-il)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona (como es descrito en el Ejemplo 49(a)) (0.0496 g, 0.181 mmol), Cs₂CO₃ (0.094 g, 0.29 mmol), Pd₂(dba)₃ (16.5 mg, 0.018 mmol) y X-Fos (17.2 mg, 0.036 mmol). La mezcla fue calentada a 90°C durante 17 h, seguido por la adición de Pd₂(dba)₃ (12 mg, 0.013 mmol) y X-Fos (13 mg, 0.027 mmol) y luego fue calentada a 90°C durante unas 3 h adicionales. El tratamiento final por el Método

2 y la purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (0.033 g) en 15% de rendimiento.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.52 (d, 1 H), 8.47 (d, 1 H), 8.36 (d, 1 H), 8.10 (br. s, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 4.89–4.81 (m, 1 H), 4.12 (dd, 2 H), 3.86–3.83 (m, 2 H), 3.51–3.44 (m, 2 H), 3.29–3.27 (m, 2 H), 2.76–2.66 (m, 2 H), 2.52–2.50 (m, 2 H), 2.40–2.37 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 1.90–1.86 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 570 (M+1).

Ejemplo 44

[3-Cloro-5-[[5-fluoro-4-[3-metil-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-(4-metilpiperazin-1-il)metanona

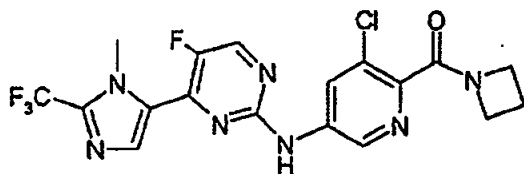


El Método General A fue seguido usando 5-fluoro-4-[3-metil-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]pirimidin-2-amina (como es descrito en el Ejemplo 9) (0.16 g, 0.62 mmol), (3,5-dicloropiridin-2-il)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona (como es descrito en el Ejemplo 49(a)) (0.17 g, 0.62 mmol), Cs₂CO₃ (0.32 g, 0.99 mmol), Pd₂(dba)₃ (43.0 mg, 0.047 mmol) y X-Fos (44.3 mg, 0.093 mmol). La mezcla fue calentada a 90°C durante 17 h. El tratamiento final por el Método 1 y la purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (0.054 g) en 17% de rendimiento.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.35 (s, 1 H), 8.82 (d, 1 H), 8.75 (d, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 4.11 (s, 3 H), 3.61 – 3.67 (m, 2 H), 3.10 – 3.16 (m, 2 H), 2.32 – 2.41 (m, 2 H), 2.21 – 2.30 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 498 (M-1).

Ejemplo 45

Azetidin-1-il-[3-cloro-5-[[5-fluoro-4-[3-metil-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona hidrocloreuro



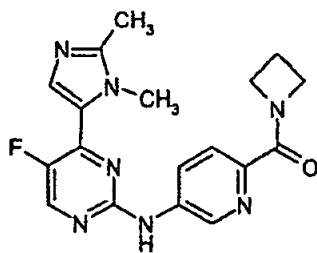
El Método General A fue seguido usando 5-fluoro-4-[3-metil-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]pirimidin-2-amina (como es descrito en el Ejemplo 9) (0.20 g, 0.75 mmol), azetidin-1-il-(3,5-dicloropiridin-2-il)metanona (como es descrito en el

Ejemplo 48(a)) (0.17 g, 0.75 mmol), Cs_2CO_3 (0.39 g, 1.2 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (51.7 mg, 0.056 mmol) y X-Fos (53.8 mg, 0.11 mmol). La mezcla fue calentada a 90°C durante 17 h. El tratamiento final por el Método 1 y la purificación por HPLC preparativa seguido por la

5 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.41 (s, 1 H), 8.83 (d, 1 H), 8.75 (d, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 4.11 (s, 3 H), 4.01 – 4.08 (m, 4 H), 2.20 – 2.31 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 457 (M+1).

Ejemplo 46

10 *N*-[6-(Azetidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina



El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Método General A usando 4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina (como es descrito en el Ejemplo

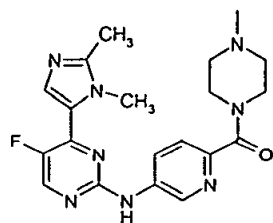
15 7) (30 mg, 0.145 mmol) y 2-(azetidin-1-ilcarbonil)-5-bromopiridina (41 mg, 0.17 mmol) (reportada en WO 2005014571) para dar el compuesto del título (22 mg, 41%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.69 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 8.31 (d, $J=3.03$ Hz, 1 H) 8.14 – 8.20 (m, 1 H) 8.07 – 8.12 (m, 1 H) 7.77 (d, $J=4.29$ Hz, 1 H) 7.36 – 7.50 (m, 1 H) 4.72 (t, $J=7.71$ Hz, 2 H) 4.25 (t, 2 H) 3.93 (s, 3 H) 2.50 (s, 3 H) 2.31 – 2.44 (m, 3 H); MS (ESI)

20 m/z 368 (M + 1).

Ejemplo 47

4-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoro-N-{6-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-3-il}pirimidin-2-amina



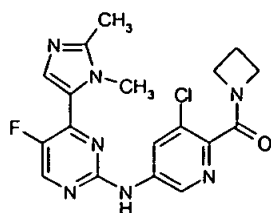
25 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Método General A usando 4-(1,2-

dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina (como es descrito en el Ejemplo 7) (40 mg, 0.193 mmol) y 1-[(5-bromopiridin-2-il)carbonil]-4-metilpiperazina (como es descrito en el Ejemplo 4(b)) (55 mg, 0.23 mmol) para dar el compuesto del título (45 mg, 57%).

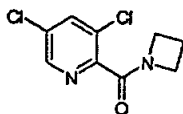
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.70 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H) 8.30 (d, *J*=3.28 Hz, 1 H) 8.18 (dd, *J*=8.59, 2.53 Hz, 1 H) 7.76 (d, *J*=4.29 Hz, 1 H) 7.70 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 3.93 (s, 3 H) 3.81 – 3.87 (m, *J*=5.81 Hz, 2 H) 3.71 – 3.78 (m, 2 H) 2.50 – 2.57 (m, 2 H) 2.49 (s, 3 H) 2.40 – 2.46 (m, 2 H) 2.33 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 411 (*M* + 1).

10 **Ejemplo 48**

N-[6-(Azetidin-1-ilcarbonil)-5-cloropiridin-3-il]-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina



Ejemplo 48(a) 2-(Azetidin-1-ilcarbonil)-3,5-dicloropiridina



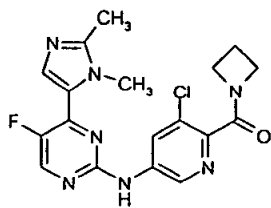
15

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Método General C usando ácido 3,5-dicloropiridina-2-carboxílico (500 mg, 2.6 mmol) y azetidina (150 mg, 2.6 mmol) para dar el compuesto del título (430 mg, 72%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.45 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H) 7.80 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H) 4.27 (t, *J*=7.83 Hz, 2 H) 4.15 (t, *J*=7.71 Hz, 2 H) 2.28 – 2.42 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 231 (*M* + 1).

20

Ejemplo 48(b) *N*-[6-(Azetidin-1-ilcarbonil)-5-cloropiridin-3-il]-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina



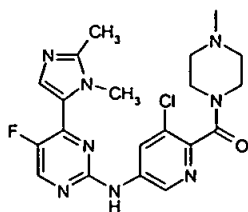
25

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Método General A usando 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina (como es descrito en el Ejemplo 7) (50 mg, 0.24 mmol) y 2-(azetidin-1-ilcarbonil)-3,5-dicloropiridina (como es descrito anteriormente) (57 mg, 0.25 mmol) para dar el compuesto del título (26 mg, 27%).

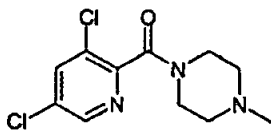
- 5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.50 (d, *J*=2.27 Hz, 1 H) 8.39 (d, *J*=2.27 Hz, 1 H) 8.30 (d, *J*=3.28 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 7.77 (d, *J*=4.29 Hz, 1 H) 4.26 (t, *J*=7.83 Hz, 2 H) 4.19 (t, 2 H) 3.94 (s, 3 H) 2.49 (s, 3 H) 2.29 – 2.39 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 402 (*M* + 1).

Ejemplo 49

- 10 *N*-(5-Cloro-6-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-3-il)-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina



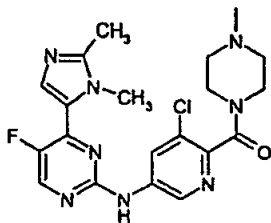
Ejemplo 49(a) (3,5-Dicloropiridin-2-il)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona



- 15 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Método General C usando ácido 3,5-dicloropiridina-2-carboxílico (555 mg, 2.89 mmol) y 1-metilpiperazina (320 μL, 2.89 mmol) para dar el compuesto del título (417 mg, 53 %).

- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.49 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H) 7.79 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H) 3.82 – 3.88 (m, 2 H) 3.22 – 3.27 (m, 2 H) 2.50 – 2.55 (m, 2 H) 2.37 – 2.42 (m, 2 H) 2.33 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 274 (*M* + 1).
- 20

Ejemplo 49(b) *N*-(5-Cloro-6-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-3-il)-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina

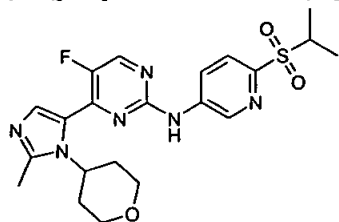


El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Método General A usando 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina (como es descrito en el Ejemplo 7) (50 mg, 0.24 mmol) y (3,5-dicloropiridin-2-il)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona (como es descrito anteriormente) (66 mg, 0.24 mmol) para dar el compuesto del título (29 mg, 27%).

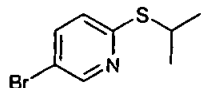
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.47 (d, *J*=2.27 Hz, 1 H) 8.36 (d, *J*=2.27 Hz, 1 H) 8.28 (d, *J*=3.03 Hz, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 7.76 (d, *J*=4.29 Hz, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 3.85 (t, 2 H) 3.29 (t, 2 H) 2.51 (t, 2 H) 2.48 (s, 3 H) 2.39 (t, 2 H) 2.32 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 445 (*M* + 1).

10 *Ejemplo 50*

*{5-Fluoro-4-[2-metil-3-(tetrahidro-piran-4-il)-3*H*-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-[6-(propan-2-ilsulfonil)-piridin-3-il]-amina*



Ejemplo 50(a) 5-Bromo-2-isopropilsulfanil-piridina



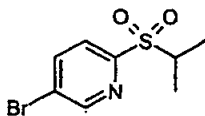
15 5-Bromo-2-cloro-piridina (516.0 mg, 2.681 mmol) fue disuelto en DMF (10 mL) y 2-propanotiolato de sodio (1.5 g, 15.28 mmol) fue añadido a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora donde después del análisis por GC-MS mostró que quedaba solamente un poco material de partida. Se añadió

20 agua (10 mL) seguido por la extracción con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄), filtradas y concentradas para proporcionar el compuesto del título (600 mg, 96%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.38 (d, *J*=6.82 Hz, 6 H) 3.87 – 4.02 (m, 1 H) 7.04 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 7.56 (dd, *J*=8.59, 2.53 Hz, 1 H) 8.47 (d, *J*=1.77 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z*

25 233 (*M* + 1).

Ejemplo 50(b) 5-Bromo-2-(propan-2-ilsulfonil)-piridina

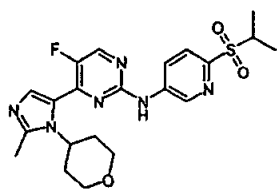


5-Bromo-2-isopropilsulfanil-piridina (271.8 mg, 1.171 mmol) fue disuelto en CH₂Cl₂ (2.5 mL) y mCPBA (1010 mg, 2.927 mmol) fue añadido en forma de porciones. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 30 min donde después del análisis por LC-MS mostró que todo el material de partida fue transformado en el producto deseado.

La reacción fue apagada por la adición de NaOH (5 mL, 1M) y otros 5 mL de CH₂Cl₂ fueron añadidos seguido por la extracción con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), y lavada con agua (10 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄), filtradas y concentradas para proporcionar el compuesto del título (266 mg, 86%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.34 (d, *J*=6.82 Hz, 6 H) 3.68 – 3.80 (m, 1 H) 7.99 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H) 8.11 (dd, *J*=8.21, 2.15 Hz, 1 H) 8.80 – 8.84 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 265 (*M* + 1).

Ejemplo 50(c) {5-Fluoro-4-[2-metil-3-(tetrahidro-piran-4-il)-3H-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-[6-(propan-2-ilsulfonil)-piridin-3-il]-amina

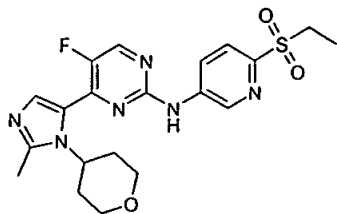
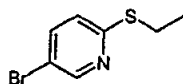


5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (como es descrito en el Ejemplo 6) (157.3 mg, 0.567 mmol), 5-bromo-2-(propan-2-ilsulfonil)-piridina (149.8 mg, 0.567 mmol), Cs₂CO₃ (370 mg, 1.134 mmol), Pd₂(dba)₃ (26 mg, 0.028 mmol) y Xantphos (33 mg, 0.057 mmol) fueron cargados en un frasco de fondo redondo de 50 mL y dioxano (13 mL) fue añadido. El sistema fue purgado con argón y luego calentado hasta 90°C y agitado durante 17 horas. Se añadió agua (60 mL) y la mezcla fue extraída con CH₂Cl₂ (3 x 60 mL). El secado (Na₂SO₄), la filtración y la concentración proporcionaron un material crudo, el cual fue purificado por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (102 mg, 39%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.31 (d, *J*=6.82 Hz, 6 H) 1.87 (dd, *J*=13.14, 3.79 Hz, 2 H) 2.45 – 2.59 (m, 2 H) 2.64 (s, 3 H) 3.31 – 3.41 (m, 2 H) 3.59 – 3.71 (m, 1 H) 4.09 (dd, *J*=11.62, 4.55 Hz, 2 H) 4.99 – 5.10 (m, 1 H) 7.67 (d, *J*=4.04 Hz, 1 H) 7.98 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 8.36 – 8.41 (m, 2 H) 8.86 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 462 (*M* + 1).

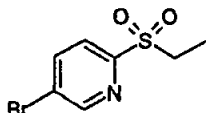
30 **Ejemplo 51**

(6-Etanosulfonil-piridin-3-il)-{5-fluoro-4-[2-metil-3-(tetrahidro-piran-4-il)-3H-

imidazol-4-il-pirimidin-2-il)-amina*Ejemplo 51(a) 5-Bromo-2-etilsulfanil-piridina*

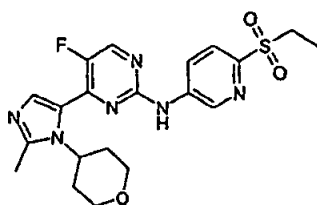
- 5 5-Bromo-2-cloro-piridina (5.0 g, 25.98 mmol) fue disuelto en DMF (94 mL) y etanotiolato de sodio (10.9 g, 129.9 mmol) fue añadido a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora donde después del análisis por GC-MS mostró que quedaban solamente pequeñas cantidades del material de partida. Se añadido agua (100 mL) seguido por la extracción con CH₂Cl₂ (3 x 200 mL). Las fases
10 orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄), filtradas y concentradas para proporcionar el compuesto del título (5.0 g, 88%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.32 – 1.42 (m, 3 H) 3.09 – 3.20 (m, 2 H) 7.05 (dd, J=8.46, 2.65 Hz, 1 H) 7.53 – 7.61 (m, 1 H) 8.47 (s, 1 H); MS (ESI) *m/z* 219 (M + 1).

15 *Ejemplo 51(b) 5-Bromo-2-etanosulfonil-piridina*

- 5-Bromo-2-etilsulfanil-piridina (5.0 g, 22.92 mmol) fue disuelto en CH₂Cl₂ (62 mL) y mCPBA (12.9 g, 57.3 mmol) fue añadido en forma de porciones. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 30 min donde después del análisis por LC-MS
20 mostró que todo el material de partida fue transformado en el producto deseado. La reacción fue apagada por la adición de NaOH (100 mL, 1M) y otros 100 mL de CH₂Cl₂ fueron añadidos seguido por la extracción con CH₂Cl₂ (3 x 200 mL), y lavada con agua (200 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄), filtradas y concentradas para proporcionar el compuesto del título (5.7 g, 99%).
- 25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.30 (t, 3 H) 3.41 (q, J=7.58 Hz, 2 H) 7.99 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 8.11 (dd, J=8.34, 2.27 Hz, 1 H) 8.80 (d, J=2.27 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 251 (M + 1).

Ejemplo 51(c) (6-Etanosulfonyl-piridin-3-il)-(5-fluoro-4-[2-metil-3-(tetrahidro-piran-4-il)-3H-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il)-amina



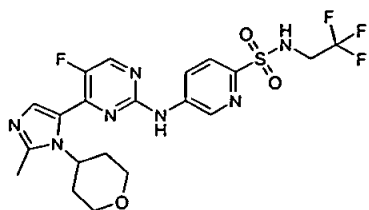
5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-
 5 amina (como es descrito en el Ejemplo 6) (836.6 mg, 3.017 mmol), 5-bromo-2-
 etanosulfonyl-piridina (754.6 mg, 3.017 mmol), Cs₂CO₃ (2.0 g, 6.033 mmol), Pd₂(dba)₃
 (138 mg, 0.151 mmol) y Xantphos (175 mg, 0.302 mmol) fueron cargados en un frasco de
 fondo redondo de 250 mL y dioxano (68 mL) fue añadido. El sistema fue purgado con
 argón y luego calentado hasta 90°C y agitado durante 17 horas. Se añadió agua (150 mL) y
 10 la mezcla fue extraída con CH₂Cl₂ (3 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron
 lavadas con HCl (4 x 100 mL, 2M). Las fases-H₂O ácidas combinadas fueron
 neutralizadas con 50% NaOH (ac) hasta que estuvieron neutras o ligeramente básicas y
 luego extraídas con CH₂Cl₂ (3 x 150 mL). El secado (Na₂SO₄), la filtración y la
 concentración proporcionaron un material crudo, el cual fue purificado por HPLC
 15 preparativa para proporcionar el compuesto del título (790 mg, 59%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.30 (t, J=7.45 Hz, 3 H) 1.89 (dd, J=12.88, 4.04 Hz, 2
 H) 2.52 – 2.65 (m, 2 H) 2.67 (s, 3 H) 3.34 – 3.44 (m, 4 H) 4.13 (dd, J=11.62, 4.80 Hz, 2 H)
 4.97 – 5.10 (m, 1 H) 7.71 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 8.02 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.37 –
 8.42 (m, 2 H) 8.85 (d, J=2.53 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 448 (M + 1).

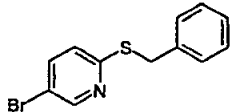
20

Ejemplo 52

5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)-2,4-dihidroimidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridina-2-sulfonamida

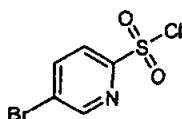


25 **Ejemplo 52(a) 2-Bencilsulfanil-5-bromo-piridina**



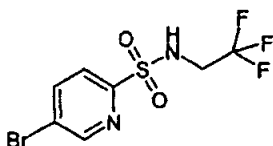
Tert-butoxido de potasio (2.79 g, 24.84 mmol) fue disuelto en DMF (10 mL) y bencilmercaptano (2.57 g, 20.70 mmol) fue añadido en forma de gotas a 0 °C. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 15 min y luego enfriada hasta 0 °C. 5-Bromo-2-cloro-piridina (3.98 g, 20.70 mmol) disuelta en DMF (4 mL) fue añadida en forma de gotas a 0 °C y la mezcla fue calentada a 80 °C durante 1.5 horas. La mezcla fue vertida en agua (100 mL) y extraída con éter (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (100 mL), agua (100 mL) y secadas (Na₂SO₄). La concentración proporcionó el compuesto del título (5.52 g, 95%). MS (ESI) *m/z* 281 (M + 1).

10 Ejemplo 52(b) 5-Bromopiridina-2-sulfonil cloruro



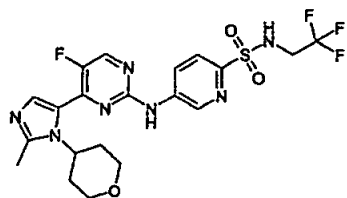
2-Bencilsulfanil-5-bromo-piridina (3.0 g, 10.71 mmol) fue disuelto en CH₂Cl₂ (500 mL) en un frasco Schlenk de 1 L y agua (250 mL) y HCOOH (250 mL) fueron añadidos. La mezcla heterogénea fue enfriada hasta 0 °C y gas Cl₂ fue burbujeado a través de la mezcla agitada vigorosamente desde una pipeta de Pasteur. La adición del gas cloro se continuó durante tres minutos o hasta que la mezcla se volvió amarilla intensa. La fase orgánica fue separada y diluida con CH₂Cl₂ (100 mL). La fase acuosa fue extraída con CH₂Cl₂ (3 x 250 mL) y las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con NaOH 1M (500 mL) seguido por salmuera (500 mL). El secado (Na₂SO₄) y la concentración proporcionó el compuesto del título (2.73 g, 99%). MS (ESI) *m/z* 258 (M + 1).

Ejemplo 52(c) Ácido 5-bromo-piridina-2-sulfónico (2,2,2-trifluoro-etil)-amida



5-Bromopiridina-2-sulfonil cloruro (100.7 mg, 0.393 mmol) fue disuelto en CH₂Cl₂ (1 mL) y 2,2,2-trifluoro-etilamina (34 µL, 0.432 mmol) fue añadida. La agitación se continuó a temperatura ambiente durante 3 horas y NaHCO₃ saturado acuoso (1 mL) fue añadido. La mezcla fue diluida con CH₂Cl₂ (5 mL) y la fase acuosa fue extraída con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas (Na₂SO₄) y concentradas para proporcionar el compuesto del título (49 mg, 39%). MS (ESI) *m/z* 320 (M + 1).

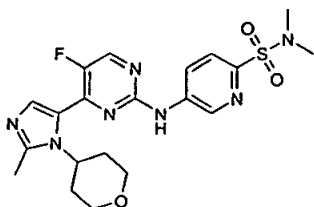
Ejemplo 52(d) 5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)-2,4-dihidroimidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridina-2-sulfonamida



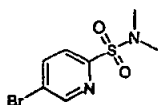
- 5 5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (como es descrito en el Ejemplo 6) (42.1 mg, 0.152 mmol), ácido 5-bromo-piridina-2-sulfónico (2,2,2-trifluoro-etil)-amida (48.5 mg, 0.152 mmol), Cs₂CO₃ (79.2 mg, 0.243 mmol), Pd₂(dba)₃ (7 mg, 0.008 mmol) y Xantphos (9 mg, 0.016 mmol) fueron cargados en un frasco de fondo redondo de 25 mL y dioxano (3 mL) fue añadido. El
- 10 sistema fue purgado con argón y luego calentado hasta 90°C y agitado durante 17 horas. Se añadió agua (30 mL) y la mezcla fue extraída con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). El secado (Na₂SO₄), la filtración y la concentración proporcionaron un material crudo, el cual fue purificado por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (3 mg, 3%).
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.83 – 1.92 (m, 2 H) 2.53 – 2.65 (m, 2 H) 2.68 (s, 3 H)
- 15 3.39 (t, J=11.87 Hz, 2 H) 3.73 – 3.85 (m, 2 H) 4.11 – 4.20 (m, 2 H) 5.00 (br. s., 1 H) 5.74 (br. s., 1 H) 7.73 (br. s., 1 H) 7.81 (s, 1 H) 7.93 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.33 – 8.42 (m, 2 H) 8.81 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 516 (M + 1).

Ejemplo 53

- 20 **N,N-Dimetil-5-[[4-[2-metil-3-(oxan-4-il)-2,4-dihidroimidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridina-2-sulfonamida**



Ejemplo 53(a) Ácido 5-bromo-piridina-2-sulfónico dimetilamida

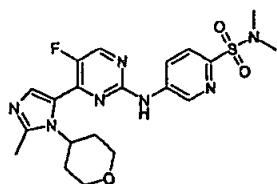


- 25 5-Bromopiridina-2-sulfonil cloruro (como es descrito en el Ejemplo 52) (129.4 mg, 0.505 mmol) fue disuelto en CH₂Cl₂ (1 mL) y dimetilamina (29 µL, 0.555 mmol) fue añadida. La

agitación se continuó a temperatura ambiente durante 3 horas y NaHCO_3 saturado acuoso (1 mL) fue añadido. La mezcla fue diluida con CH_2Cl_2 (5 mL) y la fase acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4) y concentradas para proporcionar el compuesto del título (97 mg, 67%).

5 MS (ESI) m/z 266 ($M + 1$).

Ejemplo 53(b) N,N-Dimetil-5-[[4-[2-metil-3-(oxan-4-il)-2,4-dihidroimidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridina-2-sulfonamida

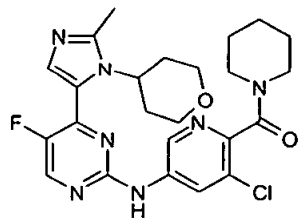


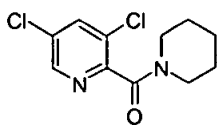
10 5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (como es descrito en el Ejemplo 6) (98.1 mg, 0.354 mmol), ácido 5-bromo-piridina-2-sulfónico dimetilamida (93.8 mg, 0.354 mmol), Cs_2CO_3 (230.5 mg, 0.708 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16 mg, 0.018 mmol) y Xantphos (21 mg, 0.035 mmol) fueron cargados en un frasco de fondo redondo de 25 mL y dioxano (5 mL) fue añadido. El sistema fue
15 purgado con argón y luego calentado hasta 90°C y agitado durante 17 horas. Se añadió agua (30 mL) y la mezcla fue extraída con CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). El secado (Na_2SO_4), la filtración y la concentración proporcionaron un material crudo el cual fue purificado por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 6%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.88 (dd, $J=12.63$, 3.79 Hz, 2 H) 2.50 – 2.63 (m, 2 H)
20 2.66 (s, 3 H) 2.91 (s, 6 H) 3.31 – 3.42 (m, 2 H) 4.12 (dd, $J=11.62$, 4.80 Hz, 2 H) 4.98 – 5.09 (m, 1 H) 7.70 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H) 7.86 – 7.91 (m, 2 H) 8.32 (dd, $J=8.72$, 2.65 Hz, 1 H) 8.38 (d, $J=2.78$ Hz, 1 H) 8.83 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 462 ($M + 1$).

Ejemplo 54

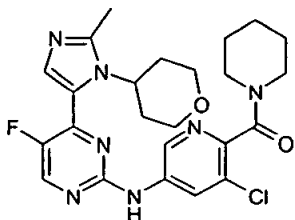
25 *N-[5-Cloro-6-(piperidin-1-ilcarbonyl)piridin-3-il]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina hidrocloreuro*



Ejemplo 54(a)*3,5-Dicloro-2-(piperidin-1-ilcarbonil)piridina*

Ácido 3,5-dicloro-2-piridina carboxílico (1.25 g, 6.5 mmol) fue suspendido en tionil
cloruro (10 ml). DMF (2 gotas) fue añadido y la mezcla fue refluida durante 15 minutos
5 bajo una atmósfera de nitrógeno. El solvente fue evaporado. Tolueno fue añadido y el
solvente fue evaporado para dar un sólido. El sólido fue disuelto en DCM (8 ml) y la
mezcla fue enfriada hasta 0° C. Piperidina (0.64 ml, 6.5 mmol) fue añadida en forma de
gotas seguido por trietilamina (0.91 ml, 6.5 mmol). El baño de enfriamiento fue eliminado.
La mezcla fue agitada bajo una atmósfera de nitrógeno hasta que la TA fue alcanzada y
10 luego durante unos 15 minutos adicionales. La mezcla fue lavada con bicarbonato de sodio
acuoso y la fase orgánica fue secada (MgSO₄), filtrada y concentrada. El residuo fue
purificado por cromatografía de columna eluyendo con gradientes de heptano y etil acetato
para dar el compuesto del título (1.28 g, 76%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.46 (d, 1 H) 7.77 (d, 1 H) 3.74 (m., 2 H) 3.11 – 3.16
15 (m, 2 H) 1.64 – 1.71 (m, 4 H) 1.55 (m, 2 H) MS (ESI) *m/z* 259; 261 (M+1).

Ejemplo 54(b) *N-[5-Cloro-6-(piperidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina hidrocloreto*

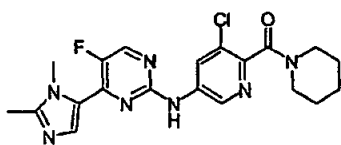
5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-
20 amina (como es descrito en el Ejemplo 6) (150 mg, 0.54 mmol), 3,5-dicloro-2-(piperidin-
1-ilcarbonil)piridina (como es descrito en el Ejemplo 54(a)) (124 mg, 0.48 mmol) y
carbonato de cesio (351 mg, 1.08 mmol) fueron suspendidos en dioxano (4 ml). Pd₂(dba)₃
(26 mg, 0.029 mmol) y Xantphos (27 mg, 0.047 mmol) fueron añadidos y la mezcla fue
25 agitada a 90° C bajo una atmósfera de argón durante 16 h. Pd₂(dba)₃ (5 mg) fue añadido y
la mezcla fue calentada a 90° C durante 4 h. La mezcla fue diluida con DCM y filtrada a
través de tierra diatomácea. La fase orgánica fue lavada con bicarbonato de sodio acuoso y
evaporada. El residuo fue disuelto en DMSO y purificado por HPLC preparativa. Las

fracciones que contienen el producto fueron mezcladas y concentradas. Bicarbonato de sodio acuoso fue añadido y la mezcla fue extraída con DCM (×4). La fase orgánica fue secada (MgSO₄), filtrada y concentrada. El residuo fue disuelto en DCM (1 ml) y ácido clorhídrico 1 M en éter (0.2 ml) fue añadido. El solvente fue evaporado para dar el compuesto del título (40 mg, 14%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.39 – 7.43 (m, 2 H) 7.14 (d, 1 H) 6.67 (d, 1 H) 3.88 – 3.99 (m, 1 H) 2.74 (dd, 2 H) 1.95 – 2.07 (m, 4 H) 1.64 (s, 3 H) 1.06 – 1.20 (m, 2 H) 0.80 (dd, 2 H) 0.44 – 0.52 (m, 4 H) 0.31 – 0.40 (m, 2 H). MS (ESI) *m/z* 500; 502 (M+1).

10 **Ejemplo 55**

***N*-[5-Cloro-6-(piperidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina hidrocloreuro**



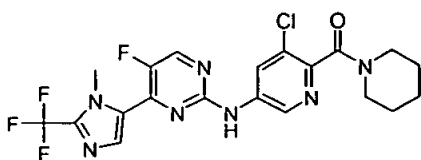
(1,2-Dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina (como es descrito en el Ejemplo 7) (50 mg, 0.24 mmol), 3,5-dicloro-2-(piperidin-1-ilcarbonil)piridina (como es descrito en el Ejemplo 54(a)) (62 mg, 0.24 mmol) y carbonato de cesio (156 mg, 0.48 mmol) fueron suspendidos en dioxano (2 ml). Pd₂(dba)₃ (22 mg, 0.024 mmol) y Xantphos (23 mg, 0.040 mmol) fueron añadidos y la mezcla fue agitada a 90° C bajo una atmósfera de argón durante 16 h. La mezcla fue diluida con DCM y filtrada a través de tierra diatomácea. La fase orgánica fue lavada con bicarbonato de sodio acuoso y concentrada. El residuo fue disuelto en DMSO y purificado por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto fueron mezcladas y concentradas. Bicarbonato de sodio acuoso fue añadido y la mezcla fue extraída con DCM (×4). La fase orgánica fue secada (MgSO₄), filtrada y concentrada. El residuo fue disuelto en DCM (1 ml) y ácido clorhídrico 1 M en éter (0.1 ml) fue añadido. El solvente fue evaporado para dar el compuesto del título (28 mg, 25%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.40 (s, 1 H) 8.85 (d, 1 H) 8.78 (d, 1 H) 8.41 (d, 1 H) 8.21 (d, 1 H) 4.03 (s, 3 H) 3.59 – 3.65 (m, 2 H) 3.07 – 3.12 (m, 2 H) 2.68 (s, 3 H) 1.42 – 1.66 (m, 6 H). MS (ESI) *m/z* 430; 432 (M+1).

30

Ejemplo 56

N-[5-Cloro-6-(piperidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-5-fluoro-4-[1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina hidrocioruro



5 5-Fluoro-4-[1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (como es descrito en el Ejemplo 9) (130 mg, 0.50 mmol), 3,5-dicloro-2-(piperidin-1-ilcarbonil)piridina (como es descrito en el Ejemplo 54(a)) (130 mg, 0.50 mmol) y carbonato de cesio (326 mg, 1.0 mmol) fueron suspendidos en dioxano (4 ml). Pd₂(dba)₃ (27 mg, 0.030 mmol) y Xantphos (29 mg, 0.050 mmol) fueron añadidos y la mezcla fue agitada a 90° C bajo una atmósfera de argón durante 16 h. Pd₂(dba)₃ (10 mg, 0.011 mmol) fue añadido y la mezcla fue calentada a 90°C bajo una atmósfera de argón durante 6 h. La mezcla fue diluida con DCM y filtrada a través de tierra diatomácea. La fase orgánica fue lavada con bicarbonato de sodio acuoso y concentrada. El residuo fue disuelto en DMSO y purificado por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto fueron mezcladas y concentradas. Bicarbonato de sodio acuoso fue añadido y la mezcla fue

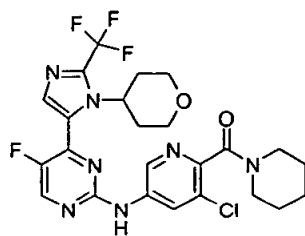
10 extraída con DCM (×4). La fase orgánica fue secada (MgSO₄), filtrada y concentrada. El residuo fue disuelto en DCM (1 ml) y ácido clorhídrico 1 M en éter (0.1 ml) fue añadido. El solvente fue evaporado para dar el compuesto del título (13 mg, 5%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.34 (s, 1 H) 8.81 (d, 1 H) 8.75 (d, 1 H) 8.43 (d, 1 H) 7.76 (d, 1 H) 4.10 (s, 3 H) 3.58 – 3.65 (m, 2 H) 3.05 – 3.13 (m, 2 H) 1.42 – 1.66 (m, 6 H). MS (ESI) *m/z* 482; 484 (M+1).

20

Ejemplo 57

N-[5-Cloro-6-(piperidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-5-fluoro-4-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina hidrocioruro



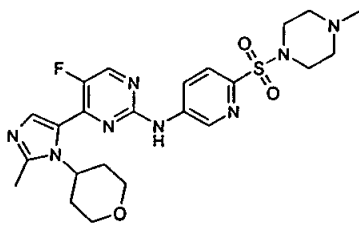
25 5-Fluoro-4-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (como es descrito en el Ejemplo 8) (70 mg, 0.21 mmol), 3,5-dicloro-

2-(piperidin-1-ilcarbonil)piridina (como es descrito en el Ejemplo 54(a)) (55 mg, 0.21 mmol) y carbonato de cesio (137 mg, 0.42 mmol) fueron suspendidos en dioxano (2 ml). Pd₂(dba)₃ (19 mg, 0.021 mmol) y Xantphos (20 mg, 0.035 mmol) fueron añadidos y la mezcla fue agitada a 90° C bajo una atmósfera de argón durante 16 h. La mezcla fue
 5 diluida con DCM y filtrada a través de tierra diatomácea. La fase orgánica fue lavada con salmuera y concentrada. El residuo fue disuelto en DMSO y purificado por HPLC preparativa. Las fracciones que contienen el producto fueron mezcladas y concentradas. Bicarbonato de sodio acuoso fue añadido y la mezcla fue extraída con DCM (x4). La fase orgánica fue secada (MgSO₄), filtrada y concentrada. El residuo fue disuelto en DCM (1
 10 ml) y ácido clorhídrico 1 M en éter (0.2 ml) fue añadido. El solvente fue evaporado. El residuo fue disuelto en DCM y metanol y el solvente fue evaporado para dar el compuesto del título (66 mg, 53%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.36 (s, 1 H) 8.89 (d, 1 H) 8.74 (d, 1 H) 8.35 (d, 1 H) 7.59 (d, 1 H) 4.76 – 4.86 (m, 1 H) 3.83 (dd, 2 H) 3.25 (t, 2 H) 3.05 – 3.11 (m, 2 H) 2.08
 15 – 2.20 (m, 2 H) 1.85 – 1.93 (m, 2 H) 1.40 – 1.66 (m, 6 H). MS (ESI) *m/z* 554; 556 (M+1).

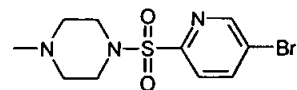
Ejemplo 58

{5-Fluoro-4-[2-metil-3-(tetrahidro-piran-4-il)-3H-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-[6-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-piridin-3-il]-amina



20

Ejemplo 58(a) 1-(5-Bromo-piridina-2-sulfonil)-4-metil-piperazina



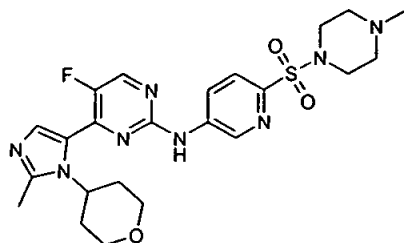
5-Bromopiridina-2-sulfonil cloruro (como es descrito en el Ejemplo 52(b)) (55.0 mg, 0.214 mmol) fue disuelto en CH₂Cl₂ (1 mL) y 1-metil-piperazina (26 μL, 0.236 mmol) fue
 25 añadida. La agitación se continuó a temperatura ambiente durante 3 horas y NaHCO₃ saturado acuoso (1 mL) fue añadido. La mezcla fue diluida con CH₂Cl₂ (5 mL) y la fase acuosa fue extraída con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas (Na₂SO₄) y concentradas para proporcionar el compuesto del título (61 mg, 89%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 2.33 – 2.38 (m, 2 H) 2.45 – 2.50 (m, 2 H)

3.10 – 3.18 (m, 2 H) 3.30 – 3.37 (m, 2 H) 7.31 (d, $J=4.29$ Hz, 1 H) 7.81 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H) 8.04 (dd, $J=8.34, 2.27$ Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 321 ($M + 1$).

Ejemplo 58(b) {5-Fluoro-4-[2-metil-3-(tetrahidro-piran-4-il)-3H-imidazol-4-il]-

5 il]-pirimidin-2-il}-[6-(4-metil-piperazina-1-sulfonyl)-piridin-3-il]-amina



5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (como es descrito en el Ejemplo 6) (56.0 mg, 0.202 mmol), 1-(5-bromo-piridina-2-sulfonyl)-4-metil-piperazina (como es descrito en el Ejemplo 58(a)) (64.7 mg, 0.202 mmol), Cs_2CO_3 (131.7 mg, 0.404 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9 mg, 0.010 mmol) y Xantphos (12 mg, 0.020 mmol) fueron cargados en un frasco de fondo redondo de 25 mL y dioxano (5 mL) fue añadido. El sistema fue purgado con argón y luego calentado hasta 90°C y agitado durante 17 horas. Se añadió agua (30 mL) y la mezcla fue extraída con CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). El secado (Na_2SO_4), la filtración y la concentración proporcionaron un material crudo, el cual fue purificado por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 17%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.83 – 1.92 (m, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 2.46 – 2.62 (m, 6 H) 2.65 (s, 3 H) 3.28 – 3.44 (m, 6 H) 4.12 (dd, $J=11.62, 4.80$ Hz, 2 H) 4.97 – 5.09 (m, 1 H) 7.70 (br. s., 1 H) 7.83 – 7.90 (m, 2 H) 8.32 – 8.39 (m, 2 H) 8.77 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 518 ($M + 1$).

Formulaciones farmacéuticas

De acuerdo a un aspecto de la presente invención se proporciona una formulación farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una forma aislada y esencialmente pura, para uso en la prevención y/o tratamiento de afecciones asociadas con la glicógeno sintasa quinasa-3.

La formulación usada de acuerdo con la presente invención puede estar en una forma

adecuada para la administración oral, por ejemplo como una tableta, píldora, sirope, polvo, gránulo o cápsula, para inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión) como una solución estéril, suspensión o emulsión, para la administración tópica como una pomada, parche o crema, para la administración
5 rectal como un supositorio y para la administración local en una cavidad corporal o en una cavidad ósea.

La formulación puede estar en una forma adecuada para la administración oral, por ejemplo como una tableta, para inyección parenteral como una solución estéril o
10 suspensión. En general la formulación anterior puede ser preparada de una manera convencional usando portadores o diluentes farmacéuticamente aceptables.

Dosis diarias adecuadas del compuesto de fórmula (I) como una base libre y sales farmacéuticamente aceptables del mismo en el tratamiento de un mamífero, incluyendo un
15 humano, son aproximadamente de 0.01 a 250 mg/kg de peso corporal en la administración oral y de alrededor de 0.001 a 250 mg/kg de peso corporal en la administración parenteral. La dosis típica diaria de los ingredientes activos varía dentro de un amplio rango y dependerá de varios factores tal como la indicación relevante, la ruta de administración, la edad, peso y sexo del paciente y puede ser determinada por un médico.

20

El compuesto de fórmula (I) como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una forma aislada y esencialmente pura, puede ser usado por sí mismo pero será usualmente administrado en forma de una formulación farmacéutica en la cual el ingrediente activo está en asociación con diluentes, excipientes o portador inerte
25 farmacéuticamente aceptables. Dependiendo del modo de administración, la formulación farmacéutica puede comprender desde 0.05 a 99 %p (por ciento en peso), por ejemplo desde 0.10 a 50 %p, de ingrediente activo, todos los porcentajes por peso estando basados en la composición total.

30 Un diluyente o portador incluye agua, poli(etileno glicol) acuoso, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, un azúcar (tal como lactosa), pectina, dextrina, almidón, tragacanto, celulosa microcristalina, metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio o manteca de cacao.

Una formulación de la presente invención puede estar en una forma de dosificación unitaria tal como una tableta o una solución inyectable. La tableta puede adicionalmente comprender un disintegrador y/o puede estar recubierta (por ejemplo con un recubrimiento entérico o estar recubierta con un agente de recubrimiento tal como hidroxipropil metilcelulosa).

La presente invención proporciona además un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica de la presente invención la cual comprende el mezclado del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una definida aquí anteriormente, con diluentes, excipientes o portadores inertes farmacéuticamente aceptables.

Un ejemplo de una formulación farmacéutica de la presente invención es una solución inyectable que comprende el compuesto de fórmula (I) como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como fue aquí anteriormente definido, y agua estéril, y, si es necesario, tanto un hidróxido de sodio base o un ácido clorhídrico para llevar el pH de la formulación final a alrededor de un pH en el rango de alrededor de 4 a 6, particularmente alrededor de 5, y opcionalmente un surfactante para ayudar a la disolución. Una base adecuada es hidróxido de sodio. Un ácido adecuado es ácido clorhídrico.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada del compuesto de fórmula (I) útil de acuerdo a la presente invención es, por ejemplo, una sal de adición ácida, la cual es suficientemente básica, por ejemplo un ácido orgánico o inorgánico. En adición una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos de la presente invención, la cual es suficientemente ácida, es una sal de metal alcalino, una sal de metal alcalino térreo o una sal con una base orgánica, la cual proporciona un catión fisiológicamente aceptable.

Usos médicos

Ha sido encontrado que los compuestos de fórmula (I) definidos en la presente invención, son muy apropiados para inhibir la glicógeno sintasa quinasa-3 (GSK3). En correspondencia, dicho compuesto de la presente invención se espera que sea útil en la prevención y/o tratamiento de afecciones asociadas con la actividad de la glicógeno sintasa quinasa-3, es decir los compuestos pueden ser usados para producir un efecto inhibitorio

de la GSK3 en mamíferos, incluyendo un humano, en necesidad de tal prevención y/o tratamiento.

La GSK3 es altamente expresada en el sistema nervioso central y periférico y en otros
5 tejidos. De esta manera, se espera que el compuesto de la presente invención sea bien
apropiado para la prevención y/o tratamiento de afecciones asociadas con la glicógeno
sintasa quinasa-3 en el sistema nervioso central y periférico. En particular, el compuesto
de la presente invención se espera que sea adecuado para la prevención y/o tratamiento de
afecciones asociadas con trastornos cognitivos y estados de predemencia, especialmente
10 demencia, Enfermedad de Alzheimer (AD), Déficit Cognitivo en Esquizofrenia (CDS),
Deterioro Cognitivo Leve (MCI), Deterioro de la Memoria Asociada con la Edad (AAMI),
Declive Cognitivo Relacionado con la Edad (ARCD) y Deterioro Cognitivo Sin Demencia
(CIND), enfermedades asociadas con las patologías de enredos neurofibrilares, demencia
Frontotemporal (FTD), demencia Frontotemporal Tipo Parkinson (FTDP), parálisis
15 supranuclear progresiva (PSP), Enfermedad de Pick, Enfermedad de Niemann-Pick,
degeneración corticobasal (CBD), lesión cerebral traumática (TBI) y demencia pugilística.

Una realización de la presente invención se relaciona con la prevención y/o tratamiento de
la Enfermedad de Alzheimer, especialmente el uso en el retardo de la progresión de la
20 enfermedad de la Enfermedad de Alzheimer .

Otras afecciones son seleccionadas del grupo que consiste en síndrome de Down,
demencia vascular, Enfermedad de Parkinson (PD), parkinsonismo postencefálico,
demencia con cuerpos de Lewy, demencia por VIH, Enfermedad de Huntington, esclerosis
25 lateral amiotrófica (ALS), enfermedades neuromotoras (MND), enfermedad de Creutzfeld-
Jacob y enfermedades priónicas.

Otras afecciones son seleccionadas del grupo que consiste en el trastorno por déficit de
atención (ADD), trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD) y trastornos
30 afectivos, donde los trastornos afectivos son el Trastorno Bipolar incluyendo manía aguda,
depresión bipolar, mantenimiento bipolar, trastornos depresivos mayores (MDD)
incluyendo depresión, depresión mayor, estabilización del humor, trastornos
esquizaafectivos incluyendo esquizofrenia, y distimia.

Otras afecciones son seleccionadas del grupo que consiste en diabetes Tipo I, diabetes Tipo II, neuropatía diabética, alopecia, enfermedades inflamatorias y cáncer.

Una realización de la presente invención se relaciona con el uso de un compuesto de la
5 fórmula (I), como el definido en la presente invención, en la prevención y/o tratamiento de afecciones o trastornos relacionados con los huesos en mamíferos.

Un aspecto de la presente invención está dirigido al uso de un compuesto de fórmula (I),
como el definido en la presente invención para tratar la osteoporosis.

10

Un aspecto de la presente invención está dirigido al uso de un compuesto de fórmula (I),
como el definido en la presente invención para aumentar y promover la formación ósea en
mamíferos.

15 Un aspecto de la presente invención está dirigido al uso de un compuesto de fórmula (I),
como el definido en la presente invención para aumentar la densidad mineral ósea en
mamíferos.

Otro aspecto de la presente invención está dirigido al uso de un compuesto de fórmula (I),
20 como el definido en la presente invención para reducir la tasa de fractura y/o aumentar la
tasa de curación de fracturas en mamíferos.

Otro aspecto de la presente invención está dirigido al uso de un compuesto de fórmula (I),
como el definido en la presente invención para aumentar formación del callo óseo y/o la
25 formación de nuevos huesos en mamíferos.

Otro aspecto de la presente invención está dirigido a un método de prevención y/o
tratamiento de los trastornos relacionados con los huesos que comprende administrar a un
mamífero que necesita de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente
30 efectiva de un compuesto de fórmula (I) como el definido en la presente invención.

Otro aspecto de la presente invención está dirigido a un método de prevención y/o
tratamiento de la osteoporosis que comprende administrar a un mamífero que necesita de
tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de

fórmula (I) como el definido en la presente invención.

Otro aspecto de la presente invención está dirigido a un método de aumentar la formación ósea que comprende administrar a un mamífero que necesita de tal tratamiento, una
5 cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) como el definido en la presente invención.

Otro aspecto de la presente invención está dirigido a un método de aumentar la densidad mineral ósea que comprende administrar a un mamífero que necesita de tal tratamiento,
10 una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) como el definido en la presente invención.

Otro aspecto de la presente invención está dirigido a un método de reducir la incidencia de fractura que comprende administrar a un mamífero que necesita de tal tratamiento, una
15 cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) como el definido en la presente invención.

Otro aspecto de la presente invención está dirigido a un método de mejorar la curación de fracturas que comprende administrar a un mamífero que necesita de tal tratamiento, una
20 cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) como el definido en la presente invención.

Otro aspecto de la presente invención está dirigido a dichos métodos y donde dicho mamífero es un humano.

25

Otro aspecto de la presente invención está dirigido a dichos métodos y donde dicho mamífero es un animal vertebrado, preferiblemente pero no limitado a animales más grandes tal como caballos, camellos, dromedarios pero no limitados a estos.

30 El uso de los inhibidores de la GSK3, los compuestos de fórmula (I) definidos aquí anteriormente, en osteoporosis primaria y secundaria, donde la osteoporosis primaria incluye la osteoporosis posmenopáusica y osteoporosis senil tanto en hombres como en mujeres y la osteoporosis secundaria incluye la osteoporosis inducida por cortisona, así como cualquier otro tipo de osteoporosis secundaria inducida, están incluidos en el término

a temperatura ambiente, cada reacción fue terminada por la adición de 25 µl de la solución de parada que contiene 5 mM EDTA, 50 µM ATP, 0.1 % Triton X-100 y 0.25 mg de perlas del Ensayo de Proximidad de Centelleo (SPA) recubiertas con estreptavidina (Amersham, UK). Después de 6 horas la radioactividad fue determinada en un contador de centelleo líquido (1450 MicroBeta Trilux, Wallac). Las curvas de inhibición fueron analizadas por regresión no lineal usando GraphPad Prism, Estados Unidos. El valor K_m de ATP para GSK3β, usado para calcular las constantes de inhibición (K_i) de los diferentes compuestos, fue 20 µM.

Las siguientes abreviaturas han sido usadas:

MOPS Ácido morfolinapropanosulfónico

EDTA Ácido etilenodiaminatetraacético

BSA Albúmina de Suero Bovino

ATP Trifosfato de Adenosina

SPA Ensayo de Proximidad de Centelleo

GSK3 Glicógeno sintasa quinasa 3

Resultados

Los valores K_i típicos para los compuestos de la presente invención están en el rango de alrededor de 0.001 a alrededor de 10,000 nM. Otros valores para K_i están en el rango de alrededor de 0.001 a alrededor de 1000 nM. Valores adicionales para K_i están en el rango de alrededor de 0.001 nM a alrededor de 700 nM.

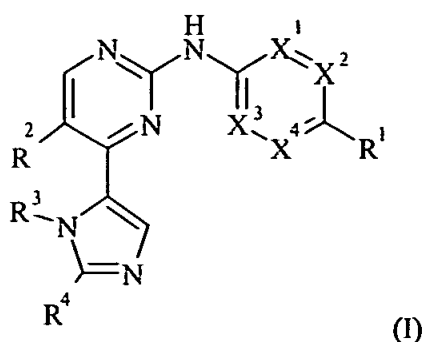
Tabla 1. Resultados del espécimen a partir del ensayo.

Ejemplo no	K_i (nM)	Ejemplo no	K_i (nM)	Ejemplo no	K_i (nM)
1	468	23	41	42	11
2	40	24	24	43	23
3	661	25	28	44	55
4	63	26	31	45	32
5	70	27	28	46	39
10	45	28	19	47	100
11	60	29	34	48	16

12	29	30	17	49	19
13	34	31	12	50	33
14	16	32	33	51	21
15	43	33	16	52	39
16	9	34	85	53	20
17	50	35	20	54	7
18	47	36	10	55	18
19	25	37	56	56	55
20	26	38	29	57	19
21	90	39	160	58	30
22	67	40	16		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



caracterizado por que:

- 5 R^1 es seleccionado de sulfamoyl, carbamoyl, un grupo $-R^5-R^6$ y un anillo saturado de 4-7 miembros unido al nitrógeno el cual opcionalmente contiene un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre adicional; donde dicho anillo es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^7 ; y donde si dicho anillo contiene un átomo de nitrógeno adicional ese nitrógeno es opcionalmente sustituido por R^8 ;
- 10 al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es seleccionado de N, los otros tres X^1 , X^2 , X^3 o X^4 son independientemente seleccionados de N o $C(R^9)$, a condición de que no más de dos de X^1 , X^2 , X^3 o X^4 sean seleccionados de N;
- 15 R^2 es halo o ciano;
- R^3 es metil, 3-tetrahidropiranyl o 4-tetrahidropiranyl, donde el grupo tetrahidropiranyl es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{10} ;
- 20 R^4 es seleccionado de hidrógeno, halo, ciano y C_{1-3} alquil, donde C_{1-3} alquil es opcionalmente sustituido con uno o más halo;
- R^5 es seleccionado de $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{11})-$, $-S(O)_r-$ y $-SO_2N(R^{12})-$; donde R^{11} y R^{12} son independientemente seleccionados de hidrógeno o C_{1-6} alquil y dicho alquil es opcionalmente sustituido por uno o más R^{13} ; y r es 0, 1 ó 2;
- 25 R^6 es seleccionado de C_{1-6} alquil, carbociclil y heterociclil; donde R^6 es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{14} ; y donde si dicho heterociclil contiene una

106

mitad -NH- ese nitrógeno es opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R¹⁵;

R⁷ es seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, C₁₋₃alcoxi y C₁₋₃alquil, donde dicho C₁₋₃alquil es opcionalmente sustituido por uno o más halo;

5

R⁹ es seleccionado de hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, C₁₋₃alquil y C₁₋₃alcoxi;

R¹⁰, R¹³ y R¹⁴ son independientemente seleccionados de halo, ciano, hidroxilo, amino, sulfamoilo, C₁₋₆alquil, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alcoxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alcanoilamino, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a donde a es 0 a 2, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, carbociclilo, heterociclilo, carbocicliloC₁₋₃alquil-R¹⁶-, heterocicliloC₁₋₃alquil-R¹⁷-, carbociclilo-R¹⁸- y heterociclilo-R¹⁹-; donde R¹⁰, R¹³ y R¹⁴ son independientemente uno de otro sustituidos en el carbono por uno o más R²⁰; y donde si
15 dicho heterociclilo contiene una mitad -NH- ese nitrógeno es opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R²¹;

R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ son independientemente seleccionados de -O-, -N(R²²)-, -C(O)-, -N(R²³)C(O)-, -C(O)N(R²⁴)-, -S(O)_s-, -SO₂N(R²⁵)- y -N(R²⁶)SO₂-; donde R²², R²³, R²⁴,
20 R²⁵ y R²⁶ son independientemente seleccionados de hidrógeno y C₁₋₆alquil; y s es 0, 1 ó 2;

R⁸, R¹⁵ y R²¹ son independientemente seleccionados de C₁₋₄alquil, carbociclilo, heterociclilo, -C₁₋₄alquilcarbociclilo, -C₁₋₄alquilheterociclilo, C₁₋₄alcanoilo, C₁₋₄alquilsulfonilo y C₁₋₄alcoxycarbonilo; donde R⁸, R¹⁵ y R²¹ independientemente uno de otro pueden ser
25 opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R²⁷; y

R²⁰ y R²⁷ son independientemente seleccionados de halo, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, metilo, etilo, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metoxi, etoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, mesilo, etilsulfonilo y fenilo;

30

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por que

R¹ es un grupo -R⁵-R⁶ o un anillo saturado de 4-7 miembros unido al nitrógeno el cual

107

opcionalmente contiene un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre adicional; donde dicho anillo puede ser opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^7 ; y donde si dicho anillo contiene un átomo de nitrógeno adicional ese nitrógeno es opcionalmente sustituido por R^8 ;

5

al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es seleccionado de N, los otros tres X^1 , X^2 , X^3 o X^4 son independientemente seleccionados de N o C(R^9) a condición de que no más de dos de X^1 , X^2 , X^3 o X^4 sean seleccionados de N;

10 R^2 es halo o ciano;

R^3 es metil o 4-tetrahidropiranyl, donde dicho grupo tetrahidropiranyl es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{10} ;

15 R^4 es seleccionado de hidrógeno, halo, ciano y C_{1-3} alquil, donde dicho C_{1-3} alquil es opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R^5 es seleccionado de $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{11})-$, $-S(O)_r-$ y $-SO_2N(R^{12})-$; donde R^{11} y R^{12} son independientemente seleccionados de hidrógeno o C_{1-6} alquil y dicho alquil es opcionalmente sustituido por uno o más R^{13} ; y r es 0 ó 2;

20

R^6 es seleccionado de C_{1-6} alquil, carbocicilil y heterocicilil; donde R^6 es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{14} ; y donde si dicho heterocicilil contiene una mitad $-NH-$ ese nitrógeno es opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R^{15} ;

25

R^7 es seleccionado de halo, ciano, hidroxil, trifluorometoxil, C_{1-3} alcoxil y C_{1-3} alquil, donde dicho C_{1-3} alquil es opcionalmente sustituido por uno o más halo;

R^9 es seleccionado de hidrógeno, halo, ciano, hidroxil, C_{1-3} alquil y C_{1-3} alcoxil;

30

R^{10} , R^{13} y R^{14} son independientemente seleccionados de halo, ciano, hidroxil, amino, sulfamoyl, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxil, C_{1-6} alcoxil C_{1-6} alcoxil, $N-(C_{1-6}$ alquil)amino, $N,N-(C_{1-6}$ alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alcanoilamino, $N-(C_{1-6}$ alquil)carbamoil, $N,N-(C_{1-6}$ alquil) $_2$ carbamoil, C_{1-6} alquilS(O) $_a$ donde a es de 0 a 2, $N-(C_{1-6}$ alquil)sulfamoyl, $N,N-C_{1-6}$ alquil) $_2$ sulfamoyl,

108

C₁₋₆alquilsulfonilamino, carbociclil, heterociclil, carbociclilC₁₋₃alquil-R¹⁶-, heterociclilC₁₋₃alquil-R¹⁷-, carbociclil-R¹⁸- y heterociclil-R¹⁹-; donde R¹⁰, R¹³ y R¹⁴

independientemente uno de otro son opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R²⁰; y donde si dicho heterociclil contiene una mitad -NH- ese nitrógeno es

5 opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R²¹;

R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ son independientemente seleccionados de -O-, -N(R²²)-, -C(O)-, -N(R²³)C(O)-, -C(O)N(R²⁴)-, -S(O)₂-, -SO₂N(R²⁵)- y -N(R²⁶)SO₂-; donde R²², R²³, R²⁴, R²⁵ y R²⁶ son independientemente seleccionados de hidrógeno o C₁₋₆alquil; y s es 0, 1 ó 2;

10

R⁸, R¹⁵ y R²¹ son independientemente seleccionados de C₁₋₄alquil, carbociclil, heterociclil, -C₁₋₄alquilcarbociclil, -C₁₋₄alquilheterociclil, C₁₋₄alcanoi, C₁₋₄alquilsulfonil y C₁₋₄alcocarbonil; donde R⁸, R¹⁵ y R²¹ independientemente uno de otro pueden ser opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R²⁷; y

15

R²⁰ y R²⁷ son independientemente seleccionados de halo, ciano, hidroxil, trifluorometoxil, trifluorometil, amino, metil, etil, fenil, ciclopropil, ciclobutil, metoxil, etoxil, metilaminol, etilaminol, dimetilaminol, dietilaminol, mesil y etilsulfonil;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable, un éster hidrolizable *in vivo*,

20

solvato o solvato de una sal del mismo del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que R² es halo.

4. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por
25 que R² es fluoro.

5. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que R³ es 4-tetrahidropiranil o metil.

30 6. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que R⁴ es hidrógeno o C₁₋₃alquil, donde dicho C₁₋₃alquil es opcionalmente sustituido con uno o más halo.

7. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 6, caracterizado por que R⁴ es C₁₋₃alquil.

8. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 7, caracterizado por que R^4 es metil.
9. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 6, caracterizado por que R^4 es
5 trifluorometil.
10. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que R^5 es $-C(O)-$ o $-S(O)_r-$; y r es 0 ó 2.
- 10 11. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 10, caracterizado por que R^5 es $-C(O)-$.
12. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 10, caracterizado por que R^5 es $-S(O)_r-$; y r es 2.
- 15 13. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que R^5 es $-O-$ o $C(O)O-$.
14. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que R^5 es $-C(O)N(R^{11})-$ o $-SO_2N(R^{12})-$; donde R^{11} y R^{12} son independientemente
20 seleccionados de hidrógeno o C_{1-6} alquil.
15. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado por que R^6 es C_{1-6} alquil o heterociclil; donde R^6 es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{14} ; y donde si dicho heterociclil contiene una mitad $-NH-$ ese nitrógeno es
25 opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R^{15} .
16. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 15, caracterizado por que dicho C_{1-6} alquil es metil, etil, butan-2-il, butan-3-il, propan-2-il o tert-butil.
- 30 17. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 15 o a la reivindicación 16, caracterizado por que dicho heterociclil es seleccionado de morfolinil, homomorfolinil, piperidinil, pirrolidinil, azetidilil, piperazinil, homopiperidinil y homopiperazinil.
18. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 17, caracterizado por que dicho

heterociclil es seleccionado de piperidinil, pirrolidinil, azetidinil y piperazinil.

19. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 15, caracterizado por que R^{14} es C_{1-6} alcoxi, halo, C_{1-6} alquil, carbociclil, heterociclil y $N,N-(C_{1-6}alquil)_2$ amino; donde R^{14} es
5 opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{20} .

20. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 15, caracterizado por que R^{15} es C_{1-4} alquil o carbociclo; donde R^{15} es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más
10 R^{27} .

21. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizado por que R^8 es C_{1-4} alquil, y donde R^8 puede ser opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{27} .

15 22. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 20 o a la reivindicación 21, caracterizado por que R^{27} es hidroxil, halo, etoxil, metoxil o fenil.

23. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, caracterizado por que al menos uno de X^2 , X^3 y X^4 es seleccionado de N, los otros dos X^2 , X^3 o X^4 son
20 independientemente seleccionados de N o $C(R^9)$.

24. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 23, caracterizado por que X^3 o X^4 es N.

25. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, caracterizado por que R^9 es hidrógeno, metil, trifluorometil, trifluorometoxil o halo.
25

26. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 25, caracterizado por que R^9 es hidrógeno.

30 27. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 25, caracterizado por que uno de R^9 es halo.

28. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 27, caracterizado por que dicho halo es cloro.

29. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 o a la reivindicación 2, caracterizado por que

R^1 es un grupo $-R^5-R^6$;

5 al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es seleccionado de N, los otros tres X^1 , X^2 , X^3 o X^4 son independientemente seleccionados de N o $C(R^9)$, a condición de que no más de dos de X^1 , X^2 , X^3 o X^4 sean seleccionados de N;

R^2 es halo;

R^3 es metil o 4-tetrahidropiranyl;

10 R^4 es C_{1-3} alquil, donde dicho C_{1-3} alquil es opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R^5 es seleccionado de $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{11})-$, $-S(O)_r-$ y $-SO_2N(R^{12})-$;

donde R^{11} y R^{12} son independientemente seleccionados de hidrógeno o C_{1-6} alquil y dicho alquil es opcionalmente sustituido por uno o más R^{13} y r es 2;

15 R^6 es C_{1-6} alquil o heterociclil; donde R^6 es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{14} ; y donde si dicho heterociclil contiene una mitad $-NH-$ ese nitrógeno es opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R^{15} ;

R^9 es hidrógeno o halo;

R^{14} es seleccionado de halo, C_{1-6} alquil, carbociclo, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2$ amino, heterociclil y C_{1-6} alcoxi; donde R^{14} es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{20} ;

20 R^{15} es C_{1-4} alquil o carbociclo; donde R^{15} es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{27} ; y

R^{20} y R^{27} son independientemente seleccionados de halo, metoxi, etoxi, y fenil.

30. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que,

25 R^1 es un grupo $-R^5-R^6$;

al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es seleccionado de N, los otros tres X^1 , X^2 , X^3 o X^4 son independientemente seleccionados de N o $C(R^9)$, a condición de que no más de dos de X^1 , X^2 , X^3 o X^4 sean seleccionados de N;

R^2 es halo;

30 R^3 es 4-tetrahidropiranyl;

R^4 es C_{1-3} alquil;

R^5 es $-C(O)-$ o $-S(O)_r-$ y $-SO_2N(R^{12})-$; y r es 2;

R^6 es C_{1-6} alquil o heterociclil; donde si dicho heterociclil contiene una mitad $-NH-$ ese nitrógeno es opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R^{15} ;

R⁹ es hidrógeno; y

R¹⁵ es C₁₋₄alquil.

31. Un compuesto seleccionado de:

- 5 5-Fluoro-*N*-[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina hidrocloreto;
- Azetidin-1-il-[3-cloro-5-[[5-fluoro-4-[3-metil-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona hidrocloreto;
- N*-[5-Cloro-6-(piperidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina hidrocloreto;
- 10 *N*-[5-Cloro-6-(piperidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina hidrocloreto;
- N*-[5-Cloro-6-(piperidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-5-fluoro-4-[1-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina hidrocloreto; y
- 15 *N*-[5-Cloro-6-(piperidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-5-fluoro-4-[1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina hidrocloreto;
- u otras sales farmacéuticamente aceptables o bases libres de los mismos.

32. Un compuesto seleccionado de:

- 20 5-Fluoro-*N*-[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
- 5-Fluoro-*N*-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-2-il}-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
- 5-Fluoro-*N*-{6-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-3-il}-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
- 25 *N*-[6-(Azetidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
- (6-Etoxi-piridin-3-il)-{5-fluoro-4-[2-metil-3-(tetrahydro-piran-4-il)-3*H*-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amina;
- 30 {5-Fluoro-4-[2-metil-3-(tetrahydro-piran-4-il)-3*H*-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-amina;
- N*-Butan-2-il-5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-*N*-propil-piridina-2-carboxamida;
- (3,3-Difluoropirrolidin-1-il)-[5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-

- il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona;
[5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-(3-metil-1-piperidil)metanona;
5 5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-*N*-metil-*N*-propan-2-il-piridina-2-carboxamida;
[5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-(4-(4-fluorofenil)-1-piperidil)metanona;
(4-Etilpiperazin-1-il)-[5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona;
10 (4-Butilpiperazin-1-il)-[5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona;
N-Etil-5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-*N*-propan-2-il-piridina-2-carboxamida;
[5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-(1-piperidil)metanona;
15 [5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-(4-propan-2-ilpiperazin-1-il)metanona;
5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-*N,N*-dipropan-2-il-piridina-2-carboxamida;
20 (2,6-Dimetil-1-piperidil)-[5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona;
5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-*N,N*-dipropil-piridina-2-carboxamida;
[5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-(4-metoxi-1-piperidil)metanona;
25 [5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-(4-metil-1-piperidil)metanona;
N-Etil-5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-*N*-metil-piridina-2-carboxamida;
[5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-(4-metil-1-piperidil)metanona;
30 (4-Bencilpiperazin-1-il)-[5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona;
(4,4-Difluoro-1-piperidil)-[5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona;
N-Bencil-5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-

- N*-propan-2-il-piridina-2-carboxamida;
5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-*N*-metil-*N*-(2-metilpropil)piridina-2-carboxamida;
[5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il)-(4-fluoro-1-piperidil)metanona;
5 *N*-Bencil-*N*-etil-5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridina-2-carboxamida;
(4-Butan-2-ilpiperazin-1-il)-[5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona;
10 *N*-(Ciclopropilmetil)-5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-*N*-propil-piridina-2-carboxamida;
[5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il)-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]metanona;
[5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il)-(4-propilpiperazin-1-il)metanona;
15 *N,N*-Dietil-5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridina-2-carboxamida;
N-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridina-2-carboxamida;
20 (3,5-Dimetil-1-piperidil)-[5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona;
Metil 5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridina-2-carboxilato;
Azetidil-1-il-[3-cloro-5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona;
25 [3-Cloro-5-[[5-fluoro-4-[3-(oxan-4-il)-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
[3-Cloro-5-[[5-fluoro-4-[3-metil-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
30 *N*-[6-(Azetidil-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;
4-(1,2-Dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{6-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-3-il}pirimidin-2-amina;
N-[6-(Azetidil-1-ilcarbonil)-5-cloropiridin-3-il]-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-

fluoropirimidin-2-amina;

N-{5-Cloro-6-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-3-il}-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;

{5-Fluoro-4-[2-metil-3-(tetrahidro-piran-4-il)-3*H*-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-[6-(propan-2-ilsulfonil)-piridin-3-il]-amina;

(6-Etanosulfonil-piridin-3-il)-{5-fluoro-4-[2-metil-3-(tetrahidro-piran-4-il)-3*H*-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amina;

5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)-2,4-dihidroimidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)piridina-2-sulfonamida;

N,N-Dimetil-5-[[4-[2-metil-3-(oxan-4-il)-2,4-dihidroimidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridina-2-sulfonamida; y

{5-Fluoro-4-[2-metil-3-(tetrahidro-piran-4-il)-3*H*-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-[6-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-piridin-3-il]-amina;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

33. Una formulación farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 en asociación con excipientes, portadores o diluentes farmacéuticamente aceptables.

34. Un compuesto como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 para uso en terapia.

35. Uso de un compuesto como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de afecciones asociadas con la glicógeno sintasa quinasa-3.

36. Uso de un compuesto como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de trastornos cognitivos.

37. El uso de acuerdo a la reivindicación 36, donde el trastorno cognitivo es demencia, Déficit Cognitivo en Esquizofrenia (CDS), Deterioro Cognitivo Leve (MCI), Deterioro de la Memoria Asociada con la Edad (AAMI), Declive Cognitivo Relacionado con la Edad (ARCD) o Deterioro Cognitivo Sin Demencia (CIND)

38. El uso de acuerdo a la reivindicación 37, donde la enfermedad es Déficit Cognitivo en Esquizofrenia.
- 5 39. El uso de acuerdo a la reivindicación 37, caracterizado por que la demencia está asociada con patologías de enredos neurofibrilares.
40. El uso de acuerdo a la reivindicación 37, caracterizado por que la demencia es demencia Frontotemporal (FTD), demencia Frontotemporal Tipo Parkinson (FTDP),
10 parálisis supranuclear progresiva (PSP), Enfermedad de Pick, Enfermedad de Niemann–Pick, degeneración corticobasal (CBD), lesión cerebral traumática (TBI) y demencia pugilística.
41. El uso de acuerdo a la reivindicación 37, caracterizado por que la demencia es la
15 Enfermedad de Alzheimer (AD), síndrome de Down, demencia vascular, Enfermedad de Parkinson (PD), parkinsonismo postencefálico, demencia con cuerpos de Lewy, demencia por VIH, Enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedades neuromotoras (MND), enfermedad de Creutzfeld–Jacob y enfermedades priónicas.
- 20 42. El uso de acuerdo a la reivindicación 41 caracterizado por que la demencia es la Enfermedad de Alzheimer.
43. El uso de acuerdo a la reivindicación 37, caracterizado por que el uso es en el retardo de la progresión de la enfermedad de la Enfermedad de Alzheimer.
25
44. Uso de un compuesto como el definido en cualquiera de reivindicaciones 1 a 32 en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento del trastorno de déficit de atención (ADD), trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD) o trastornos afectivos.
30
45. El uso de acuerdo a la reivindicación 44, caracterizado por que los trastornos afectivos son el Trastorno Bipolar incluyendo la manía aguda, depresión bipolar, mantenimiento bipolar, trastornos depresivos mayores (MDD) incluyendo depresión, depresión mayor, estabilización del humor, trastornos esquizoafectivos incluyendo esquizofrenia, o distimia.

46. Uso de un compuesto como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la diabetes Tipo I, diabetes Tipo II, neuropatía diabética, alopecia, enfermedades inflamatoria o cáncer.
- 5
47. Uso de un compuesto como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de trastornos o afecciones relacionadas con los huesos en mamíferos.
- 10
48. El uso de un compuesto como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la osteoporosis en mamíferos.
- 15
49. El uso de un compuesto como el descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, en la fabricación de un medicamento para aumentar la formación ósea en mamíferos.
- 20
50. El uso de un compuesto como el descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, en la fabricación de un medicamento para aumentar la formación de hueso esponjoso y/o la formación de nuevos huesos en mamíferos.
- 25
51. El uso de un compuesto como el descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, en la fabricación de un medicamento para aumentar la densidad mineral del hueso en un mamífero.
- 30
52. El uso de un compuesto como el descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, en la fabricación de un medicamento para reducir la incidencia de la fractura en un mamífero.
53. El uso de un compuesto como el descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, en la fabricación de un medicamento para mejorar la curación de la fractura en un mamífero.
54. El uso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 35 a 53, caracterizado por que dicho mamífero es un humano.

55. Un método de prevención y/o tratamiento de afecciones asociadas con la glicógeno sintasa quinasa-3, que comprende administrar a un mamífero, incluyendo un humano en necesidad de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32.
56. Un método de prevención y/o tratamiento de trastornos cognitivos, que comprende administrar a un mamífero, incluyendo un humano en necesidad de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32.
57. El método de acuerdo a la reivindicación 56, caracterizado por que el trastorno cognitivo es la demencia, Déficit Cognitivo en Esquizofrenia (CDS), Deterioro Cognitivo Leve (MCI), Deterioro de la Memoria Asociada con la Edad (AAMI), Declive Cognitivo Relacionado con la Edad (ARCD) o Deterioro Cognitivo Sin Demencia (CIND)
58. El método de acuerdo a la reivindicación 57, caracterizado por que la enfermedad es el Déficit Cognitivo en Esquizofrenia.
59. El método de acuerdo a la reivindicación 57, caracterizado por que la demencia está asociada con patologías de enredos neurofibrilares.
60. El método de acuerdo a la reivindicación 57, caracterizado por que la demencia es demencia Frontotemporal (FTD), demencia Frontotemporal Tipo Parkinson (FTDP), parálisis supranuclear progresiva (PSP), Enfermedad de Pick, Enfermedad de Niemann-Pick, degeneración corticobasal, lesión cerebral traumática (TBI) o demencia pugilística.
61. El método de acuerdo a la reivindicación 60, caracterizado por que la demencia es la Enfermedad de Alzheimer (AD), síndrome de Down, demencia vascular, Enfermedad de Parkinson (PD), parkinsonismo postencefálico, demencia con cuerpos de Lewy, demencia por VIH, Enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedades neuromotoras (MND), enfermedad de Creutzfeld-Jacob o enfermedades priónicas.
62. El método de acuerdo a la reivindicación 61, caracterizado por que la demencia es la

Enfermedad de Alzheimer.

63. El método de acuerdo a la reivindicación 61, caracterizado por que el tratamiento es el retardo de la progresión de la enfermedad de la Enfermedad de Alzheimer.

5

64. Un método de prevención y/o tratamiento de trastornos de déficit de atención (ADD), trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD) o trastornos afectivos, que comprende administrar a un mamífero, incluyendo un humano en necesidad de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32.

10

65. El método de acuerdo a la reivindicación 64, caracterizado por que los trastornos afectivos son el Trastorno Bipolar incluyendo la manía aguda, depresión bipolar, mantenimiento bipolar, trastornos depresivos mayores (MDD) incluyendo depresión, depresión mayor, estabilización del humor, trastornos esquizoafectivos incluyendo esquizofrenia, o distimia.

15

66. Un método de prevención y/o tratamiento de la diabetes Tipo I, diabetes Tipo II, neuropatía diabética, alopecia, enfermedades inflamatorias o cáncer, que comprende administrar a un mamífero, incluyendo un humano en necesidad de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal del compuesto como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32.

20

67. Un método de prevención y/o tratamiento de trastornos o afecciones relacionadas con los huesos que comprende administrar a un mamífero, en necesidad de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal del compuesto como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32.

25

68. Un método de prevención y/o tratamiento de la osteoporosis que comprende administrar a un mamífero, en necesidad de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como el descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32.

30

69. Un método de aumentar la formación ósea que comprende administrar a un mamífero,

en necesidad de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como el descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32.

70. Un método de aumentar la formación de hueso esponjoso y/o la formación de nuevos
5 huesos que comprende administrar a un mamífero, en necesidad de tal prevención y/o
tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como el descrito en
cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32.

71. Un método de aumentar la densidad mineral ósea que comprende administrar a un
10 mamífero, en necesidad de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente
efectiva de un compuesto como el descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32.

72. Un método de reducir la incidencia de la fractura que comprende administrar a un
15 mamífero, en necesidad de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente
efectiva de un compuesto como el descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32.

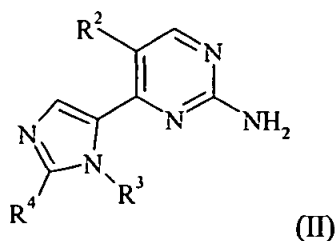
73. Un método de mejorar la curación de la fractura que comprende administrar a un
mamífero, en necesidad de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente
efectiva de un compuesto como el descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32.

20

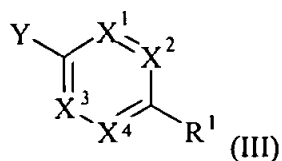
74. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 55 a 73, caracterizado por
que dicho mamífero es un humano.

75. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente
25 aceptable o un éster hidrolizable *in vivo* del mismo, cuyo proceso comprende:

a) reaccionar una pirimidina de fórmula (II):



con un compuesto de fórmula (III):



caracterizado por que

Y es un grupo desplazable; y

R¹, R², R³, R⁴, X¹, X², X³ y X⁴ son, a menos que se especifique lo contrario, definidos

5 como en la reivindicación 1;

y a continuación opcionalmente:

b) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);

c) eliminar cualquier grupo de protección; y

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

10

76. Un compuesto seleccionado de:

Litio 5[[5fluoro4[2metil3(oxan4il)imidazol4il]pirimidin2il]amino]piridina2carboxilato;

Azetidin1il(3,5dicloropiridin2il)metanona;

(3,5Dicloropiridin2il)(4metilpiperazin1il)metanona;

15 Ácido 5bromopiridina2sulfónico (2,2,2trifluoroetil)amida;

1(5Bromopiridina2sulfonil)4metilpiperazina;

Ácido 5bromopiridina2sulfónico dimetilamida; y

3,5Dicloro2(piperidin1ilcarbonil)piridina.

20 77. Uso de un compuesto de acuerdo a la reivindicación 76, como un producto intermedio en la fabricación de un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1.

25

30



No. 08-134161-00000-0000

Fecha: 2008-12-17 17:00:39 Dep: 2020 NUECHLACION
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 122



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] 20
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Claudia M Neiva Cortés
Firma Responsable

Fecha _____

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



No. 08-134161-00001-0000

Fecha: 2008-12-29 16:32:22 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 16

31A
941
304
700
3701

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jllico@lloredacamacho.com

Re: P1.-ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional
PCT para "DERIVADOS DE IMIDAZOL-PIRIMIDINA PARA EL
TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA
GLICÓGENO SINTASA QUINASA (GSK3)".-Clase C07D 405/14.-
Expediente número 08-134.161.-

1. Me refiero a mi Solicitud de Patente de Invención de 17 de Diciembre de 2008.
2. Debidamente autorizado por mi representado, me permito manifestar a ese Despacho que es deseo del solicitante presentar un nuevo juego de reivindicaciones que reemplaza el capítulo reivindicatorio originalmente presentado y que consta de 25 reivindicaciones.

En relación con la anterior modificación, atentamente me permito manifestar a ese Despacho que la misma **no amplía** de ninguna manera el alcance de la presente invención y que el nuevo capítulo modificado es el que debe ser tenido en cuenta en el trámite de Fase Nacional.

3. Anexo me permito presentar:
 - (a) Formulario único de correcciones y modificaciones;
 - (b) Recibo número 08-100,823, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la modificación mencionada;
 - (c) Nuevo extracto de la Solicitud en sus dos formas para su publicación, **que reemplazan los originalmente presentados**, en los cuales se ha realizado la modificación a la reivindicación 1; y
 - (d) Copia de las páginas **86 a 95** que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio que consta de **25** reivindicaciones.

LLOREDA & CIA. S. A.

4. En vista de todo lo anterior, ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

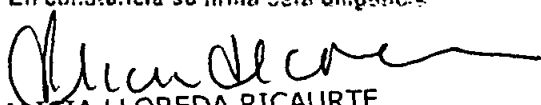
Señor Superintendente,

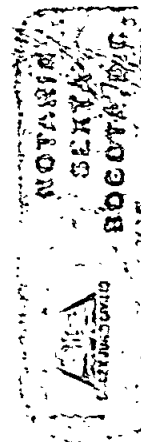

ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. **129 DEC 2008**
Ante MI MARÍA FERNANDA CASAS COLL,
NOTARIA SEXTA (E) DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ D.C.



Quien(es), exhibi(eron) la(s) C.C.
C.C. 39.690.713
T.P. 53.215
Y declaro(eron) que soy el/financier(o) que aparece(n),
en el presente documento notarial la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia


ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES.
2000-10

①

SOLICITUD DE:

☐

Corrección de Error Material.

☒

Modificación a una Solicitud.

②

SOLICITANTE

Nombre: **ASTRAZENECA AB**, sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Suecia.

Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia.

Teléfono: 3 264270 Fax: 6 069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

Domicilio: Södertälje, Suecia.

IDENTIFICACION

C.C.

NIT

C.E.

Otro

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3 264270 Fax: 2 126426

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

NIT

C.E.

Otro

Número

39.690.713

53.215

TP

④

Número de expediente:

08-134.161

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada modificaciones voluntarias al Capítulo Reivindicatorio presentado en Fase Internacional.

⑥

Comprobante de pago No. 08-100.823

Fecha 26 de Diciembre de 2008

⑦

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa.

☐

Poderes, si fuere el caso.

☐

Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑧

NOMBRE ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA

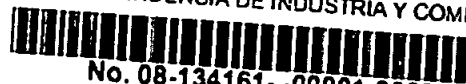


C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-134161- -00001-0000

Fecha: 2008-12-29 16:32:22 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Evg: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 16

NIT : 800176089-2

CIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 100,823
CHA : DICIEMBRE 26 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	97134704	26/12/2008	1,406,000.00

***** CONCEPTO *****

NT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
	TOTAL :	\$ 103,000.00

N: CIENTO TRES MIL PESOS

SPONSABLE : 

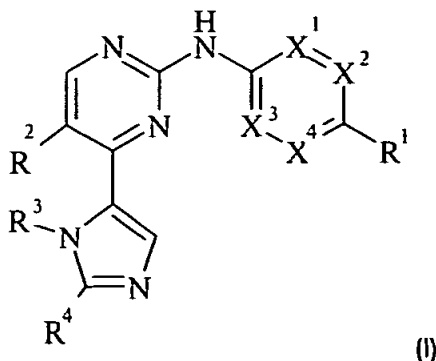
CIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(21) N° de solicitud: 08-134.161				(51) Int Cl: C07D 405/14	
(22) Fecha de solicitud: 17-12-08				(71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es): BURROWS, Jeremy; HUERTA, Fernando; LAKE, Fredrik; PEDERSEN, Torben; REIN, Tobias; ROTTICCI, Didier; STAAF, Karin y YNGVE, Ulrika.	
	60/816,756	27-06-06	US		
				(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 27-01-09			(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha: 03-01-08	
	Fecha de presentación de la solicitud: 26-06-07			N° publicación: WO 2008/002244 A3	
	No. de solicitud: PCT/SE2007/000620				
(54) Título: DERIVADOS DE IMIDAZOL-PIRIMIDINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA GLICÓGENO SINTASA QUINASA (GSK3)					

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de fórmula (I):



En donde:

R¹ se selecciona de sulfamilo, carbamilo, un grupo -R⁵-R⁶ y un anillo saturado de 4-7 miembros unido a nitrógeno, el cual opcionalmente contiene un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre adicional; en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R⁷; y en donde si dicho anillo contiene un átomo de nitrógeno adicional ese nitrógeno está opcionalmente sustituido por R⁸;

al menos uno de X¹, X², X³ y X⁴ se selecciona de N, los otros tres X¹, X², X³ o X⁴ se seleccionan independientemente de N o C(R⁹), con la condición que no más de dos de X¹, X², X³ o X⁴ se seleccionan de N;

R² es halo o ciano;

R³ es metilo, 3-tetrahidropiraniilo o 4-tetrahidropiraniilo, en donde el grupo tetrahidropiraniilo está opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R¹⁰;

R⁴ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquilo C₁₋₃, en donde alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R⁵ se selecciona de -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R¹¹)-, -S(O)- y -SO₂N(R¹²)-; en donde R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y dicho alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R¹³; y r es 0, 1 ó 2;

R⁶ se selecciona de alquilo C₁₋₆, carbociclilo y heterociclilo; en donde R⁶ está opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R¹⁴; y en donde si dicho heterociclilo contiene un fragmento-NH- ese nitrógeno está opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R¹⁵;

R⁷ se selecciona de halo, ciano, hidroxí, trifluorometoxí, alcoxi C₁₋₃ y alquilo C₁₋₃, en donde dicho alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido por uno o más halo;

R⁹ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano, hidroxí, amino, alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃;

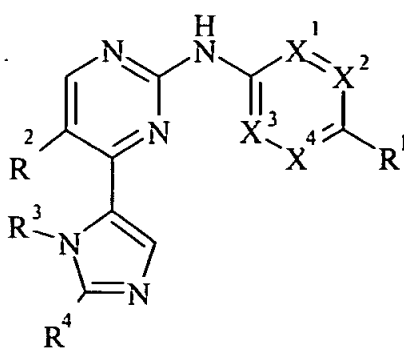
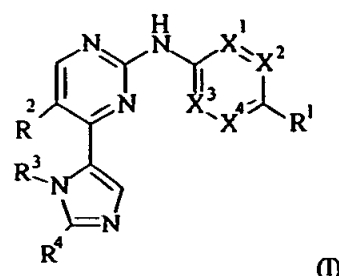
R¹⁰, R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente de halo, ciano, hidroxí, amino, sulfamoilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ alcoxi C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-(alquil C₁₋₆)₂amino, alcanoilamino C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂carbamoilo, alquilo C₁₋₆S(O)_a en donde a es 0 a 2, N-(alquil C₁₋₆)sulfamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C₁₋₆, carbociclilo, heterociclilo, carbociclilo-alquilo C₁₋₃-R¹⁶, heterociclilo-alquilo C₁₋₃-R¹⁷, carbociclilo-R¹⁸ y heterociclilo-R¹⁹; en donde R¹⁰, R¹³ y R¹⁴ están, independientemente uno de otro, sustituidos en el carbono por uno o más R²⁰; y en donde si dicho heterociclilo contiene un fragmento -NH- ese nitrógeno está opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R²¹;

R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ se seleccionan independientemente de -O-, -N(R²²)-, -C(O)-, -N(R²³)C(O)-, -C(O)N(R²⁴)-, -S(O)_s-, -SO₂N(R²⁵)- y -N(R²⁶)SO₂-; en donde R²², R²³, R²⁴, R²⁵ y R²⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y s es 0, 1 ó 2;

R⁸, R¹⁵ y R²¹ se seleccionan independientemente de alquilo C₁₋₄, carbociclilo, heterociclilo, alquilcarbociclilo -C₁₋₄, alquilheterociclilo -C₁₋₄, alcanoil C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄ y alcóxicarbonilo C₁₋₄; en donde R⁸, R¹⁵ y R²¹ independientemente uno de otro pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R²⁷; y

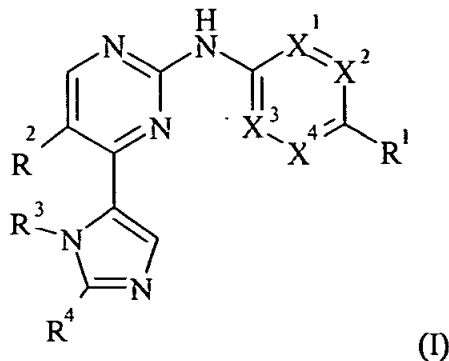
R²⁰ y R²⁷ se seleccionan independientemente de halo, ciano, hidroxí, trifluorometoxí, trifluorometilo, amino, metilo, etilo, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metoxi, etoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, mesilo, etilsulfonilo y fenilo;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



En donde:

- 5 R^1 se selecciona de sulfamoilo, carbamoilo, un grupo $-R^5-R^6$ y un anillo saturado de 4-7 miembros unido a nitrógeno, el cual opcionalmente contiene un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre adicional; en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^7 ; y en donde si dicho anillo contiene un átomo de nitrógeno adicional ese nitrógeno está opcionalmente sustituido por R^8 ;

10

al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 se selecciona de N, los otros tres X^1 , X^2 , X^3 o X^4 se seleccionan independientemente de N o $C(R^9)$, con la condición que no más de dos de X^1 , X^2 , X^3 o X^4 se seleccionan de N;

15

R^2 es halo o ciano;

R^3 es metilo, 3-tetrahidropiranilo o 4-tetrahidropiranilo, en donde el grupo tetrahidropiranilo está opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{10} ;

20

R^4 se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquilo C_{1-3} , en donde alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

25

R^5 se selecciona de $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{11})-$, $-S(O)_r-$ y $-SO_2N(R^{12})-$; en donde R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-6} y dicho alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R^{13} ; y r es 0, 1 ó 2;

30

R^6 se selecciona de alquilo C_{1-6} , carbociclilo y heterociclilo; en donde R^6 está opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{14} ; y en donde si dicho heterociclilo contiene un fragmento $-NH-$ ese nitrógeno está opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R^{15} ;

R^7 se selecciona de halo, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, alcoxi C_{1-3} y alquilo C_{1-3} , en

donde dicho alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido por uno o más halo;

R^9 se selecciona de hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} ;

5 R^{10} , R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente de halo, ciano, hidroxilo, amino, sulfamoilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , N -(alquil C_{1-6})amino, N,N -(alquil C_{1-6})₂amino, alcanoilamino C_{1-6} , N -(alquil C_{1-6})carbamoilo, N,N -(alquil C_{1-6})₂carbamoilo, alquilo C_{1-6} $S(O)_a$ en donde a es 0 a 2, N -(alquil C_{1-6})sulfamoilo, N,N -(alquil C_{1-6})₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C_{1-6} , carbociclilo, heterociclilo, carbociclilo-
10 alquilo $C_{1-3}-R^{16}-$, heterociclilo-alquilo $C_{1-3}-R^{17}-$, carbociclilo- $R^{18}-$ y heterociclilo- $R^{19}-$; en donde R^{10} , R^{13} y R^{14} están, independientemente uno de otro, sustituidos en el carbono por uno o más R^{20} ; y en donde si dicho heterociclilo contiene un fragmento $-NH-$ ese nitrógeno está opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R^{21} ;

15 R^{16} , R^{17} , R^{18} y R^{19} se seleccionan independientemente de $-O-$, $-N(R^{22})-$, $-C(O)-$, $-N(R^{23})C(O)-$, $-C(O)N(R^{24})-$, $-S(O)_s-$, $-SO_2N(R^{25})-$ y $-N(R^{26})SO_2-$; en donde R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} y R^{26} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y s es 0, 1 ó 2;

20 R^8 , R^{15} y R^{21} se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-4} , carbociclilo, heterociclilo, alquilcarbociclilo $-C_{1-4}$, alquilheterociclilo $-C_{1-4}$, alcanoililo C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} y alcoxycarbonilo C_{1-4} ; en donde R^8 , R^{15} y R^{21} independientemente uno de otro pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R^{27} ; y

25 R^{20} y R^{27} se seleccionan independientemente de halo, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, metilo, etilo, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metoxi, etoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, mesilo, etilsulfonilo y fenilo;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

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

R^1 es un grupo $-R^5-R^6$ o un anillo saturado de 4-7 miembros unido a nitrógeno, el cual opcionalmente contiene un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre adicional; en donde dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^7 ; y en donde si
35 dicho anillo contiene un átomo de nitrógeno adicional ese nitrógeno está opcionalmente sustituido por R^8 ;

al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 se selecciona de N, los otros tres X^1 , X^2 , X^3 o X^4 se

seleccionan independientemente de N o C(R⁹) con la condición que no más de dos de X¹, X², X³ o X⁴ se seleccionan de N;

R² es halo o ciano;

5

R³ es metilo o 4-tetrahidropiraniilo, en donde dicho grupo tetrahidropiraniilo está opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R¹⁰;

R⁴ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano y alquilo C₁₋₃, en donde dicho alquilo C₁₋₃ está
10 opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R⁵ se selecciona de -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R¹¹)-, -S(O)_r- y -SO₂N(R¹²)-; en donde R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y dicho alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R¹³; y r es 0 ó 2;

15

R⁶ se selecciona de alquilo C₁₋₆, carbociclilo y heterociclilo; en donde R⁶ está opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R¹⁴; y en donde si dicho heterociclilo contiene un fragmento -NH- ese nitrógeno está opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R¹⁵;

20

R⁷ se selecciona de halo, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, alcoxi C₁₋₃ y alquilo C₁₋₃, en donde dicho alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido por uno o más halo;

R⁹ se selecciona de hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃;

25

R¹⁰, R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente de halo, ciano, hidroxilo, amino, sulfamoilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ alcoxi C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)amino, N,N-(alquil C₁₋₆)₂amino, alcanoilamino C₁₋₆, N-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂carbamoilo, alquilo C₁₋₆ S(O)_a en donde a es de 0 a 2, N-(alquil C₁₋₆)sulfamoilo, N,N-(alquil C₁₋₆)₂sulfamoilo, alquilsulfonilamino C₁₋₆, carbociclilo, heterociclilo, carbociclil-
30 alquilo C₁₋₃-R¹⁶-, heterociclil-alquilo C₁₋₃-R¹⁷-, carbociclilo-R¹⁸- y heterociclilo-R¹⁹-; en donde R¹⁰, R¹³ y R¹⁴ independientemente uno de otro están opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R²⁰; y en donde si dicho heterociclilo contiene un fragmento -NH- ese nitrógeno está opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R²¹;

35

R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ se seleccionan independientemente de -O-, -N(R²²)-, -C(O)-, -N(R²³)C(O)-, -C(O)N(R²⁴)-, -S(O)_s-, -SO₂N(R²⁵)- y -N(R²⁶)SO₂-; en donde R²², R²³, R²⁴, R²⁵ y R²⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y s es 0, 1 ó

2;

R^8 , R^{15} y R^{21} se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-4} , carbociclilo, heterociclilo, -alquilcarbociclilo C_{1-4} , -alquilheterociclilo C_{1-4} , alcanoilo C_{1-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} y
 5 alcoxycarbonilo C_{1-4} ; en donde R^8 , R^{15} y R^{21} independientemente uno de otro pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono por uno o más R^{27} ; y

R^{20} y R^{27} se seleccionan independientemente de halo, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, metilo, etilo, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metoxi, etoxi,
 10 metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, mesilo y etilsulfonilo; como una base libre o una sal, un éster hidrolizable *in vivo*, solvato o solvato de una sal, farmacéuticamente aceptables, del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R^2 es halo,
 15 preferiblemente fluoro.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^3 es 4-tetrahidropiranilo o metilo.

20 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^4 es alquilo C_{1-3} , y en donde dicho alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más halo, preferiblemente metilo o trifluorometilo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^5 es -
 25 $C(O)-$.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^5 es -
 $S(O)_r-$; y r es 2.

30 8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^5 es -
 $O-$ o $-C(O)O-$.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^5 es -
 $C(O)N(R^{11})-$ o $-SO_2N(R^{12})-$; en donde R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente de
 35 hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^6 es alquilo C_{1-6} o heterociclilo; en donde R^6 está opcionalmente sustituido en el carbono por

uno o más R^{14} ; y en donde si dicho heterociclilo contiene un fragmento $-NH-$ ese nitrógeno está opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R^{15} .

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicho alquilo C_{1-6} es metilo, etilo, butan-2-ilo, butan-3-ilo, propan-2-ilo o tert-butilo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicho heterociclilo se selecciona de piperidinilo, pirrolidinilo, azetidinilo y piperazinilo.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R^{14} es alcoxi C_{1-6} , halo, alquilo C_{1-6} , carbociclilo, heterociclilo y N,N -(alquilo C_{1-6})₂amino; en donde R^{14} está opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{20} .

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R^{15} es alquilo C_{1-4} o carbociclo; en donde R^{15} está opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{27} .

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R^8 es alquilo C_{1-4} , y en donde R^8 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{27} .

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 o la reivindicación 15, en donde R^{27} es hidroxilo, halo, etoxi, metoxi o fenilo.

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde R^9 es hidrógeno.

18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde R^9 es halo, preferiblemente cloro.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R^1 es un grupo $-R^5-R^6$;
al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 se selecciona de N, los otros tres X^1 , X^2 , X^3 o X^4 se seleccionan independientemente de N o $C(R^9)$, con la condición que no más de dos de X^1 , X^2 , X^3 o X^4 se seleccionen de N;
 R^2 es halo;
 R^3 es metilo o 4-tetrahidropiranilo;
 R^4 es alquilo C_{1-3} , en donde dicho alquilo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

R^5 se selecciona de $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{11})-$, $-S(O)_r-$ y $-SO_2N(R^{12})-$; en donde R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-6} y dicho alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R^{13} y r es 2;

R^6 es alquilo C_{1-6} o heterociclilo; en donde R^6 está opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{14} ; y en donde si dicho heterociclilo contiene un fragmento $-NH-$ ese nitrógeno está opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R^{15} ;

R^9 es hidrógeno o halo;

R^{14} se selecciona de halo, alquilo C_{1-6} , carbociclo, N,N -(alquilo C_{1-6})₂amino, heterociclilo y alcoxi C_{1-6} ; en donde R^{14} está opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{20} ;

R^{15} es alquilo C_{1-4} o carbociclo; en donde R^{15} está opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R^{27} ; y

R^{20} y R^{27} se seleccionan independientemente de halo, metoxi, etoxi, y fenilo.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde,

R^1 es un grupo $-R^5-R^6$;

al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 se selecciona de N, los otros tres X^1 , X^2 , X^3 o X^4 se seleccionan independientemente de N o $C(R^9)$, con la condición que no más de dos de X^1 , X^2 , X^3 o X^4 se seleccionan de N;

R^2 es halo;

R^3 es 4-tetrahidropiraniilo;

R^4 es alquilo C_{1-3} ;

R^5 es $-C(O)$ o $-S(O)_r-$ y $-SO_2N(R^{12})-$; y r es 2;

R^6 es alquilo C_{1-6} o heterociclilo; en donde si dicho heterociclilo contiene un fragmento $-NH-$ ese nitrógeno está opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R^{15} ;

R^9 es hidrógeno; y

R^{15} es alquilo C_{1-4} .

21. Un compuesto seleccionado de:

Clorhidrato de 5-Fluoro-*N*-[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de azetidin-1-il-[3-cloro-5-[[5-fluoro-4-[3-metil-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona;

Clorhidrato de *N*-[5-Cloro-6-(piperidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

Clorhidrato de *N*-[5-Cloro-6-(piperidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;

Clorhidrato de *N*-[5-Cloro-6-(piperidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-5-fluoro-4-[1-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina; y

Clorhidrato de *N*-[5-Cloro-6-(piperidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-5-fluoro-4-[1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina; u otras sales farmacéuticamente aceptables o bases libres de los mismos.

- 5 22. Un compuesto seleccionado de:
- 5-Fluoro-*N*-[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
- 5-Fluoro-*N*-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-2-il}-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
- 10 5-Fluoro-*N*-{6-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-3-il}-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
- N*-[6-(Azetidín-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
- (6-Etoxi-piridin-3-il)-{5-fluoro-4-[2-metil-3-(tetrahydro-piran-4-il)-3*H*-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amina;
- 15 {5-Fluoro-4-[2-metil-3-(tetrahydro-piran-4-il)-3*H*-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-amina;
- N*-Butan-2-il-5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-*N*-propil-piridina-2-carboxamida;
- 20 (3,3-Difluoropirrolidin-1-il)-[5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona;
- [5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-(3-metil-1-piperidil)metanona;
- 5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-*N*-metil-*N*-propan-2-il-piridina-2-carboxamida;
- 25 [5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-[4-(4-fluorofenil)-1-piperidil]metanona;
- (4-Etilpiperazin-1-il)-[5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona;
- 30 (4-Butilpiperazin-1-il)-[5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona;
- N*-Etil-5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-*N*-propan-2-il-piridina-2-carboxamida;
- [5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-(1-piperidil)metanona;
- 35 [5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-(4-propan-2-ilpiperazin-1-il)metanona;
- 5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-*N,N*-

- dipropan-2-il-piridina-2-carboxamida;
 (2,6-Dimetil-1-piperidil)-[5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)]imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona;
 5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)]imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-*N,N*-
 5 dipropil-piridina-2-carboxamida;
 [5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)]imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-(4-metoxi-1-piperidil)metanona;
N-Etil-5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)]imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-*N*-metil-piridina-2-carboxamida;
 10 [5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)]imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-(4-metil-1-piperidil)metanona;
 (4-Bencilpiperazin-1-il)-[5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)]imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona;
 (4,4-Difluoro-1-piperidil)-[5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)]imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona;
 15 *N*-Bencil-5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)]imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-*N*-propan-2-il-piridina-2-carboxamida;
 5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)]imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-*N*-metil-*N*-(2-metilpropil)piridina-2-carboxamida;
 20 [5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)]imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-(4-fluoro-1-piperidil)metanona;
N-Bencil-*N*-etil-5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)]imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridina-2-carboxamida;
 (4-Butan-2-ilpiperazin-1-il)-[5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)]imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona;
 25 *N*-(Ciclopropilmetil)-5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)]imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-*N*-propil-piridina-2-carboxamida;
 [5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)]imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]metanona;
 30 [5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)]imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-(4-propilpiperazin-1-il]metanona;
N,N-Dietil-5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)]imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridina-2-carboxamida;
N-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)]imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridina-2-carboxamida;
 35 (3,5-Dimetil-1-piperidil)-[5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)]imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona;
 5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)]imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridina-2-

carboxilato de metilo;

Azetidin-1-il-[3-cloro-5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona;

[3-Cloro-5-[[5-fluoro-4-[3-(oxan-4-il)-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-(4-metilpiperazin-1-il)metanona;

[3-Cloro-5-[[5-fluoro-4-[3-metil-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-(4-metilpiperazin-1-il)metanona;

N-[6-(Azetidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;

4-(1,2-Dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{6-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-3-il}pirimidin-2-amina;

N-[6-(Azetidin-1-ilcarbonil)-5-cloropiridin-3-il]-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;

N-{5-Cloro-6-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-3-il}-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;

{5-Fluoro-4-[2-metil-3-(tetrahidro-piran-4-il)-3*H*-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-[6-(propan-2-il sulfonil)-piridin-3-il]-amina;

(6-Etanósulfonil-piridin-3-il)-{5-fluoro-4-[2-metil-3-(tetrahidro-piran-4-il)-3*H*-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amina;

5-[[5-Fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)-2,4-dihidroimidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)piridina-2-sulfonamida;

N,N-Dimetil-5-[[4-[2-metil-3-(oxan-4-il)-2,4-dihidroimidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridina-2-sulfonamida; y

{5-Fluoro-4-[2-metil-3-(tetrahidro-piran-4-il)-3*H*-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-[6-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-piridin-3-il]-amina;

como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. Un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para su uso en terapia.

24. Uso de un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de trastornos cognitivos, demencia, Déficit Cognitivo en Esquizofrenia (CDS), Deterioro Cognitivo Leve (MCI), Deterioro de la Memoria Asociado a la Edad (AAMI), Declive Cognitivo Relacionado con la Edad (ARCD), Deterioro Cognitivo Sin Demencia (CIND), demencia asociada con patologías de enredos neurofibrilares, demencia Frontotemporal (FTD), demencia Frontotemporal Tipo Parkinson (FTDP), parálisis supranuclear progresiva (PSP), Enfermedad de Pick, Enfermedad de Niemann-Pick, degeneración corticobasal, lesión

cerebral traumática (TBI), demencia pugilística, Enfermedad de Alzheimer (AD), síndrome de Down, demencia vascular, Enfermedad de Parkinson (PD), parkinsonismo postencefalítico, demencia con cuerpos de Lewy, demencia por VIH, Enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedades neuromotoras (MND),
 5 enfermedad de Creutzfeld–Jacob, enfermedades priónicas, trastorno de déficit de atención (ADD), trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD), trastornos afectivos, Trastorno Bipolar incluyendo manía aguda, depresión bipolar, mantenimiento bipolar, trastornos depresivos mayores (MDD) incluyendo depresión, depresión mayor, estabilización del humor, trastornos esquizoafectivos incluyendo esquizofrenia, distimia,
 10 diabetes Tipo I, diabetes Tipo II, neuropatía diabética, alopecia, enfermedades inflamatorias o cáncer.

25. Uso de un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de trastornos o
 15 afecciones relacionadas con los huesos, osteoporosis, para aumentar la formación ósea, para aumentar la formación de hueso esponjoso y/o la formación de nuevos huesos, para aumentar la densidad mineral del hueso, para reducir la incidencia de fracturas o para mejorar la curación de fracturas en mamíferos.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	8 134161
	Solicitud internacional	PCT/SE2007/000620
	Fecha inicio fase nacional	27/01/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	--" 2237

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 27 FEB. 2009
adpall