



**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**



Organización y  
Digitalización CS: Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
**INVENTARIO**

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

**08-134165**

21. EXPEDIENTE No.

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

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 405/14

LICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SÖDERTÄLJE, SUECIA

REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE  
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 17 DIC. 2008

(FORMA P 10)

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-134165- -00000-0000

Fecha: 2008-12-17 17:01:39 Dep 2020 NUECREACION  
Ira. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 116

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE  
(71)

Nombre: ASTRAZENECA AB

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 LLORED RICAURTE

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

Teléfono: 3264270      Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual

Número 39.690.713 TP 53.215

4

INVENTOR(ES)  
(72)

Nombre: BURROWS, Jeremy; HUERTA, Fernando; REIN, Tobias; ROTTICCI, Didier; STAAF, Karin y TUREK, Dominika.

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/SE2007/000621

Fecha: 26/06/07

Publicación Internacional No. WO 2008/002245 A3

Fecha: 03/01/08

6

Título (54) "DERIVADOS DE IMIDAZOL-PIRIMIDINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA GLUCÓGENO SINTASA QUINASA (GSK3)"

7

Clasificación Internacional (51) C07D 405/14

|   |           |                                                                    |            |                          |
|---|-----------|--------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------|
| 8 | Prioridad | (33) País de Origen                                                | (32) Fecha | (31) Número de Solicitud |
|   |           | SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> | US         | 27/06/06                 |

9

Comprobante de Pago No. 08 -97,206

Fecha: Diciembre 16 de 2008

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por 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 Notificación de Cambio de Dirección del inventor BURROWS, Jeremy.

11

FIGURA CARACTERISTICA:

## ANEXO

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

  
ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

## 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**

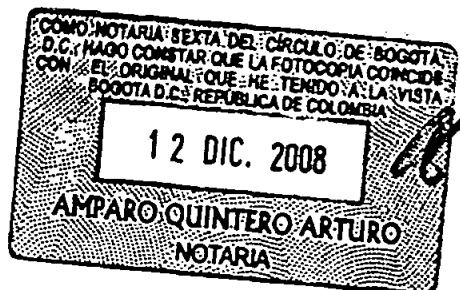
### Certificado

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 es 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



COLOMBIA

2-06

REPRESENTACIONES

250168  
Arturo Arango

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

BOGOTA D.C. 12 DIC 2008  
CARTERA DE NOTARIAS

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 creyeran 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

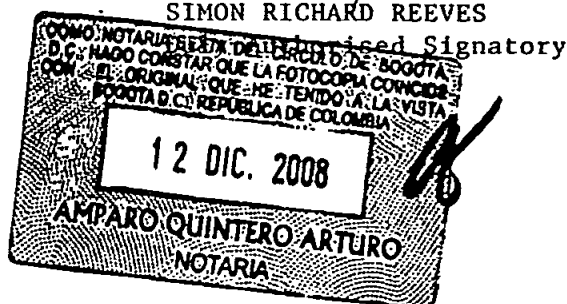
hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, 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 of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

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

SIMON RICHARD REEVES



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 26<sup>th</sup> 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

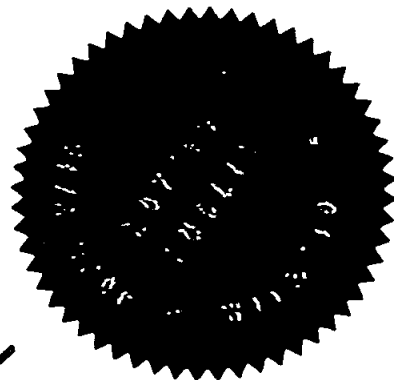
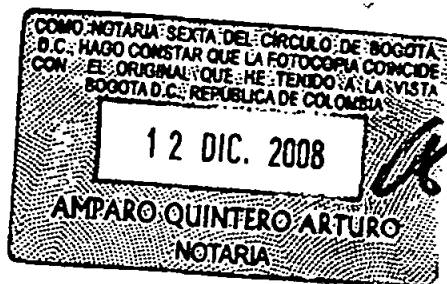
, domiciled at  
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,  
Sweden  
legally constituted for a period of tenure not yet  
expired, which exercises its corporate purposes  
according to the laws of Sweden

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. Hsing  
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  
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

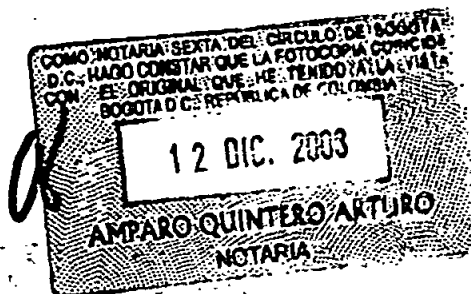
9. Stamp:  
timbre:

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**

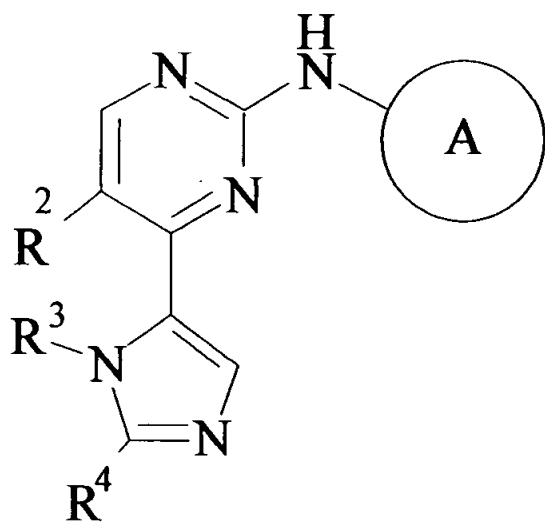
**BOGOTA, D.C. - COLOMBIA**

**ASTRAZENECA AB**

**SOLICITUD DE PATENTE PCT**

**SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/SE2007/000621**

**ARTE FINAL (1)**



(I)

---

El artículo 136 literal a) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, señala que no podrán registrarse como marca los signos que sean "idénticos o se asemejen, a una marca anteriormente solicitada para registro o registrada por un tercero, para los mismos productos o servicios, o para productos o servicios respecto de los cuales el uso de la marca puede causar un riesgo de confusión o de asociación".

## 1.2. Concepto y requisitos

La causal mencionada evita que el consumidor se confunda al momento de adquirir el producto o servicio, ya sea en cuanto al signo, esto es tomando un producto por otro o en cuanto a la procedencia empresarial que se le adjudique. La causal también tutela el derecho de uso exclusivo que terceros hayan adquirido con anterioridad, ya sea por tener en trámite una solicitud de marca o por tener un registro.

La comparación de marcas conlleva un estudio ponderado orientado con los criterios, principios y reglas que la doctrina y la jurisprudencia han fijado. La confusión marcaña se da por la conjunción de dos factores, semejanza o identidad de los signos y de los productos o servicios. Si uno de los dos factores no se presenta la causal no aplica, por eso ante el descarte de uno de ellos no es necesario verificar el otro. Sin perjuicio, de que se presenten casos donde deban ser analizados simultáneamente pues sólo de su examen conjunto se podría valorar el riesgo de confusión.

## 2. Caso concreto

### Antecedentes marcarios

Teniendo en cuenta los datos suministrados en la oposición y una vez revisada de oficio la clase para la que se solicita la marca y otras clases relacionadas, se encontró la siguiente información relevante para efectos del presente examen de registrabilidad

| Signo Distintivo | Titular                              | Expediente | Clase | Tipo | Certificado | Vigencia   |
|------------------|--------------------------------------|------------|-------|------|-------------|------------|
| CMI              | CENTRO MEDICO<br>IMBANACO DE CALI S. | 07-136998  | 8 3   | MI   |             | EN ESTUDIO |
| CMI              | CENTRO MEDICO<br>IMBANACO DE CALI S. | 07-137010  | 8 16  | MI   |             | EN ESTUDIO |
| CMI              | CENTRO MEDICO<br>IMBANACO DE CALI S. | 07-137018  | 8 5   | MI   | 370309      | EN ESTUDIO |
| CMI              | CENTRO MEDICO<br>IMBANACO DE CALI S. | 07-137016  | 8 10  | MI   | 370308      | EN ESTUDIO |
| CMI              | CENTRO MEDICO<br>IMBANACO DE CALI S. | 07-136994  | 8 44  | MI   |             | EN ESTUDIO |
| CMI              | CENTRO MEDICO<br>IMBANACO DE CALI S. | 07-136997  | 8 42  | MI   | 174891      | 25/01/2015 |

El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, en el proceso 81-IP-2004, marca TIERNITOS, expresó "Verificada la identidad o semejanza entre los signos en conflicto, y a fin de establecer la existencia o no del riesgo de confusión, el consultante también deberá efectuar la comparación entre los productos o servicios de cada uno de aquellos ampara".

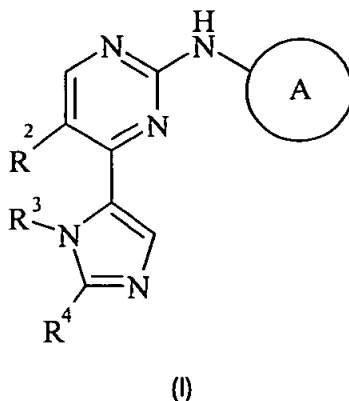
El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, en el proceso 81-IP-2004, marca SANTA EMILIA, expresó "cuando los signos sean idénticos o muy semejantes, mayor deberá ser la diferenciación exigible entre los productos o servicios a los que se aplican, y a la inversa, esto es, cuando los productos o servicios sean idénticos o muy similares, mayor deberá ser la diferenciación exigible entre los signos enfrentados."

|                                                                                                                                          |                                                       |               |      |          |                     |                                                                                                    |                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------|------|----------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| (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    | (72) Inventor(es)   | BURROWS, Jeremy; HUERTA, Fernando; REIN, Tobias; ROTTICCI, Didier, STAAF, Karin y TUREK, Dominika. |                           |
|                                                                                                                                          |                                                       | 60/816,755    |      | 27/06/06 | (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 2008/002245 A3         |
|                                                                                                                                          | No. de solicitud PCT/SE2007/000621                    |               |      |          |                     |                                                                                                    |                           |
| (54) Titulo: "DERIVADOS DE IMIDAZOL-PIRIMIDINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA GLUCÓGENO SINTASA QUINASA (GSK3)" |                                                       |               |      |          |                     |                                                                                                    |                           |

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Un compuesto de fórmula (I):



donde:

A es heterociclil o carbociclil; donde dicho heterociclil o carbociclil es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R<sup>1</sup> y donde si dicho heterociclil contiene una mitad -NH- ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por un grupo -R<sup>5</sup>-R<sup>7</sup>, con la condición de que dicho carbociclil no sea fenil;

R<sup>1</sup> es seleccionado de halo, nitro, ciano, hidroxil, amino, sulfamilo, carbamilo, C<sub>1</sub>-3alquil, un carbociclil, un heterociclil y un grupo -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>, donde dicho C<sub>1</sub>-3alquil es opcionalmente sustituido por uno o más halo y donde dicho carbociclil o heterociclil opcionalmente forma un sistema de anillos conjugado junto con A;

R<sup>2</sup> es seleccionado de halo, nitro, trifluorometil, trifluorometoxi y ciano;

R<sup>3</sup> es seleccionado de metil, C<sub>6</sub>alquil, C<sub>6</sub>alquenil, C<sub>6</sub>alquinil, un carbociclil no aromático de 6 miembros y un heterociclil no aromático de 6 miembros, donde dicho C<sub>6</sub>alquil, C<sub>6</sub>alquenil, C<sub>6</sub>alquinil, carbociclil o heterociclil es opcionalmente sustituido por uno o más halo, ciano, trifluorometoxi, C<sub>1</sub>-3haloalquil o C<sub>1</sub>-3alquil;

R<sup>4</sup> es seleccionado de hidrógeno, C<sub>1-3</sub>alquil, ciano y C<sub>1-3</sub>haloalquil, donde dicho C<sub>1-3</sub>alquil o C<sub>1-3</sub>haloalquil es opcionalmente sustituido con uno o más OR<sup>8</sup>; donde R<sup>8</sup> es independientemente seleccionado de hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquil o C<sub>1-6</sub>haloalquil;

R<sup>5</sup> es seleccionado de -C(O)N(R<sup>9</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)-, -SO<sub>2</sub>O-, -C(O)-, -C(O)O- y (-CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>; donde R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son independientemente seleccionados de hidrógeno o C<sub>1-6</sub>alquil y donde dicho C<sub>1-6</sub>alquil es opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>19</sup>; y donde m es 0, 1, 2 ó 3 y donde z es 1 ó 2;

R<sup>6</sup> es seleccionado de -O-, -N(R<sup>11</sup>)C(O)-, -C(O)N(R<sup>12</sup>)-, -S(O)-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>13</sup>)-, -N(R<sup>14</sup>)SO<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>15</sup>)-, -OSO<sub>2</sub>-, -C(O)-, -C(O)O-, -N(R<sup>16</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>17</sup>)C(O)N(R<sup>18</sup>)- y (-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>; donde R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> son independientemente seleccionados de hidrógeno o C<sub>1-6</sub>alquil y donde dicho C<sub>1-6</sub>alquil es opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>19</sup>; y donde n es 0, 1, 2 ó 3 y donde p es 0, 1, 2 ó 3 y donde r es 0, 1 ó 2;

R<sup>7</sup> es seleccionado de hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>2-6</sub>alquenil, C<sub>2-6</sub>alquinil, -C<sub>1-4</sub>alquilcarbocidil, -C<sub>1-4</sub>alquiheterocidil, carbocidil y heterocidil; donde R<sup>7</sup> puede ser opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R<sup>20</sup>; y donde si dicho heterocidil contiene una mitad -NH- ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R<sup>21</sup>;

R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> son independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, hidroxil, amino, carboxil, carbamoil, sulfamoil, C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>2-6</sub>alquenil, C<sub>2-6</sub>alquinil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>alcanoil, N-(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, N,N-(C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>2</sub>amino, C<sub>1-6</sub>alcanoilamino, N-(C<sub>1-6</sub>alquil)carbamoil, N,N-(C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>2</sub>carbamoil, C<sub>1-6</sub>alquilS(O)<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>alcoxycarbonil, N-(C<sub>1-6</sub>alquil)sulfamoil, N,N-(C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>2</sub>sulfamoil, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilamino, carbocidil, heterocidil, carbocidilC<sub>1-6</sub>alquil-R<sup>22</sup>-, heterocidilC<sub>1-6</sub>alquil-R<sup>23</sup>-, carbocidil-R<sup>24</sup>- y heterocidil-R<sup>25</sup>-; donde a es 0, 1 ó 2; y donde R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> independientemente uno de otro es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R<sup>26</sup>; y donde si dicho heterocidil contiene una mitad -NH- ese nitrógeno es opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R<sup>27</sup>;

R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup> son independientemente seleccionados de -O-, -N(R<sup>28</sup>)-, -C(O)-, -N(R<sup>29</sup>)C(O)-, -C(O)N(R<sup>30</sup>)-, -S(O)<sub>s</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>31</sup>)- y -N(R<sup>32</sup>)SO<sub>2</sub>-; donde R<sup>28</sup>, R<sup>29</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>31</sup> y R<sup>32</sup> son independientemente seleccionados de hidrógeno o C<sub>1-6</sub>alquil y s es 0, 1 ó 2;

R<sup>21</sup> y R<sup>27</sup> son independientemente seleccionados de C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alcanoil, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, C<sub>1-6</sub>alcoxycarbonil, carbamoil, N-(C<sub>1-6</sub>alquil)carbamoil, N,N-(C<sub>1-6</sub>alquil)carbamoil, carbocidil, heterocidil, -C<sub>1-6</sub>alquilcarbocidil, -C<sub>1-6</sub>alquiheterocidil, benciloxycarbonil, benzoil y fenilsulfonil; donde R<sup>21</sup> y R<sup>27</sup> independientemente uno de otro es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R<sup>33</sup>; y

R<sup>26</sup> y R<sup>33</sup> son independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, -C<sub>1-3</sub>alquilhidroxil, -C<sub>1-3</sub>alquilmetoxil, -C<sub>1-3</sub>alquiletoxil, -C<sub>1-3</sub>alquilisopropoxil, hidroxil, trifluorometoxil, trifluorometil, amino, carboxil, carbamoil, mercapto, sulfamoil, metil, etil, ciclopropil, ciclobutil, metoxil, etoxil, acetil, acetoxil, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoil, N-etilcarbamoil, N,N-dimetilcarbamoil, N,N-dietilcarbamoil, N-metil-N-etilcarbamoil, metiltio, etiltio, metilsulfonil, etilsulfonil, mesil, etilsulfonil, metoxycarbonil, etoxycarbonil, N-metilsulfamoil, N-etilsulfamoil, N,N-dimetilsulfamoil, N,N-dietilsulfamoil, N-metil-N-etilsulfamoil, carbocido y heterocido; donde dicho carbocido o heterocido es opcionalmente sustituido por halo, metil, trifluorometil, ciano o etil;

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



**Industria y Comercio**

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

**TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS**

**SUPERINTENDENCIA**

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

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 17-12-08

(51) Clasificación Internacional : C07D 405/14

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

(72) Inventor(es) **BURROWS, Jeremy; HUERTA, Fernando; REIN, Tobias; ROTTICCI, Didier; STAAF, Karin y TUREK, Dominika**

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

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

**60/816,755**

(32)

**Fecha**

**27-06-06**

(33) **País**

**US**

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

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

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

No. De solicitud **PCT/SE2007/000621**

(87) Publicación internacional

Fecha: **03-01-08**

N° publicación: **WO 2008/002245 A3**

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

(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; REIN, Tobias; ROTTICCI, Didier; STAAF, Karin y TUREK, Dominika

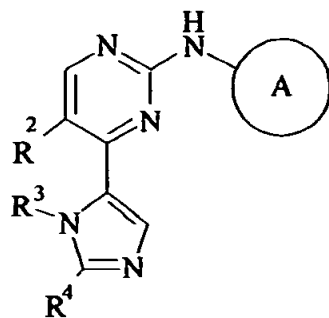
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País  
60/816,755 27-06-06 US

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

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT  
Fecha de presentación de la solicitud: 26-06-07  
No. de solicitud PCT/SE2007/000621

(87) Publicación internacional:  
Fecha: 03-01-08  
No. Publicación: WO 2008/002245 A3



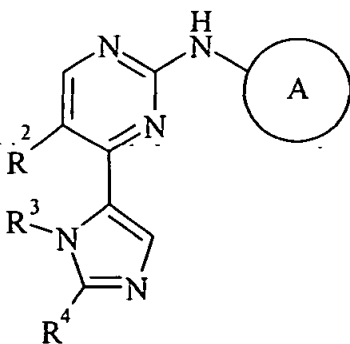
(I)

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

(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

Un compuesto de fórmula (I):



(I)

donde:

A es heterociclil o carbociclil; donde dicho heterociclil o carbociclil es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R<sup>1</sup> y donde si dicho heterociclil contiene una mitad -NH- ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por un grupo -R<sup>5</sup>-R<sup>7</sup>, con la condición de que dicho carbociclil no sea fenil;

R<sup>1</sup> es seleccionado de halo, nitro, ciano, hidroxil, amino, sulfamoi, carbamoi, C<sub>1-3</sub>alquil, un carbociclil, un heterociclil y un grupo -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>, donde dicho C<sub>1-3</sub>alquil es opcionalmente sustituido por uno o más halo y donde dicho carbociclil o heterociclil opcionalmente forma un sistema de anillos conjugado junto con A;

R<sup>2</sup> es seleccionado de halo, nitro, trifluorometil, trifluorometoxi y ciano;

R<sup>3</sup> es seleccionado de metil, C<sub>6</sub>alquil, C<sub>6</sub>alquenil, C<sub>6</sub>alquinil, un carbociclil no aromático de 6 miembros y un heterociclil no aromático de 6 miembros, donde dicho C<sub>6</sub>alquil, C<sub>6</sub>alquenil, C<sub>6</sub>alquinil, carbociclil o heterociclil es opcionalmente sustituido por uno o más halo, ciano, trifluorometoxi, C<sub>1-3</sub>haloalquil o C<sub>1-3</sub>alquil;

R<sup>4</sup> es seleccionado de hidrógeno, C<sub>1-3</sub>alquil, ciano y C<sub>1-3</sub>haloalquil, donde dicho C<sub>1-3</sub>alquil o C<sub>1-3</sub>haloalquil es opcionalmente sustituido con uno o más OR<sup>8</sup>; donde R<sup>8</sup> es independientemente seleccionado de hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquil o C<sub>1-6</sub>haloalquil;

R<sup>5</sup> es seleccionado de -C(O)N(R<sup>9</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)-, -SO<sub>2</sub>O-, -C(O)-, -C(O)O- y (-CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>; donde R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son independientemente seleccionados de hidrógeno o C<sub>1-6</sub>alquil y donde dicho C<sub>1-6</sub>alquil es opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>19</sup>; y donde m es 0, 1, 2 ó 3 y donde z es 1 ó 2;

R<sup>6</sup> es seleccionado de -O-, -N(R<sup>11</sup>)C(O)-, -C(O)N(R<sup>12</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>13</sup>)-, -N(R<sup>14</sup>)SO<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>15</sup>)-, -OSO<sub>2</sub>-, -C(O)-, -C(O)O-, -N(R<sup>16</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>17</sup>)C(O)N(R<sup>18</sup>)- y (-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>; donde R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> son independientemente seleccionados de hidrógeno o C<sub>1-6</sub>alquil y donde dicho C<sub>1-6</sub>alquil es opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>19</sup>; y donde n es 0, 1, 2 ó 3 y donde p es 0, 1, 2 ó 3 y donde r es 0, 1 ó 2;

R<sup>7</sup> es seleccionado de hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>2-6</sub>alquenil, C<sub>2-6</sub>alquinil, -C<sub>1-4</sub>alquilcarbociclil, -C<sub>1-4</sub>alquilheterociclil, carbociclil y heterociclil; donde R<sup>7</sup> puede ser opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R<sup>20</sup>; y donde si dicho heterociclil contiene una mitad -NH- ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R<sup>21</sup>;

R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> son independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, hidroxil, amino, carboxi, carbamoi, sulfamoi, C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>2-6</sub>alquenil, C<sub>2-6</sub>alquinil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>alcanoil, N-(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, N,N-(C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>2</sub>amino, C<sub>1-6</sub>alcanoilamino, N-(C<sub>1-6</sub>alquil)carbamoi, N,N-(C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>2</sub>carbamoi, C<sub>1-6</sub>alquilS(O)<sub>a</sub>, C<sub>1-6</sub>alcoxycarbonil, N-(C<sub>1-6</sub>alquil)sulfamoi, N,N-(C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>2</sub>sulfamoi, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilamino, carbociclil, heterociclil, carbociclilC<sub>1-6</sub>alquil-R<sup>22</sup>, heterociclilC<sub>1-6</sub>alquil-R<sup>23</sup>, carbociclil-R<sup>24</sup> y heterociclil-R<sup>25</sup>; donde a es 0, 1 ó 2; y donde R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> independientemente uno de otro es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R<sup>26</sup>; y donde si dicho heterociclil contiene una mitad -NH- ese nitrógeno es opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R<sup>27</sup>;

R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup> son independientemente seleccionados de -O-, -N(R<sup>28</sup>)-, -C(O)-, -N(R<sup>29</sup>)C(O)-, -C(O)N(R<sup>30</sup>)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>31</sup>)- y -N(R<sup>32</sup>)SO<sub>2</sub>-; donde R<sup>28</sup>, R<sup>29</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>31</sup> y R<sup>32</sup> son independientemente seleccionados de hidrógeno o C<sub>1-6</sub>alquil y s es 0, 1 ó 2;

R<sup>21</sup> y R<sup>27</sup> son independientemente seleccionados de C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alcanoil, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, C<sub>1-6</sub>alcoxycarbonil, carbamoi, N-(C<sub>1-6</sub>alquil)carbamoi, N,N-(C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>2</sub>carbamoi, carbociclil, heterociclil, -C<sub>1-6</sub>alquilcarbociclil, -C<sub>1-6</sub>alquilheterociclil, benciloxycarbonil, benzoil y fenilsulfonil; donde R<sup>21</sup> y R<sup>27</sup> independientemente uno de otro es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R<sup>33</sup>; y

R<sup>26</sup> y R<sup>33</sup> son independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, -C<sub>1-3</sub>alquilhidroxil, -C<sub>1-3</sub>alquilmetoxi, -C<sub>1-3</sub>alquiletoxil, -C<sub>1-3</sub>alquilisopropoxil, hidroxil, trifluorometoxil, trifluorometil, amino, carboxi, carbamoi, mercapto, sulfamoi, metil, etil, ciclopropil, ciclobutil, metoxil, etoxil, acetil, acetoxil, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoi, N-etilcarbamoi, N,N-dimetilcarbamoi, N,N-dietilcarbamoi, N-metil-N-etilcarbamoi, metiltio, etiltio, metilsulfonil, etilsulfonil, mesil, etilsulfonil, metoxycarbonil, etoxycarbonil, N-metilsulfamoi, N-etilsulfamoi, N,N-dimetilsulfamoi, N,N-dietilsulfamoi, N-metil-N-etilsulfamoi, carbociclo y heterociclo; donde dicho carbociclo o heterociclo es opcionalmente sustituido por halo, metil, trifluorometil, ciano o etil;

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2007/000621

## 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),<br>10 February 2005 (10.02.2005), claims 1, 29, 39-40,<br>example 6<br><br>--                  | 1-84                  |
| A         | WO 2004005283 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS<br>INCORPORATED), 15 January 2004 (15.01.2004),<br>claims 1, 28, examples 9, 121<br><br>-- | 1-84                  |
| A         | WO 2006064251 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED),<br>22 June 2006 (22.06.2006), the claims examples 38,<br>49-50<br><br>--                 | 1-84                  |

☒ 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

"&amp;" 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/Eö

Telephone No. +46 8 782 25 00

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

CORRECTED

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE2007/000621

## 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.: 62-81  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 62-81 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 1-82 directed to the compounds of formula I, their pharmaceutical use and partly claims 83-84 (the first compound of claim 83).

2: Claims 83-84 (partly) directed to 2-bromo-5-fluoro-4-[2-methyl-1-(tetrahyro-2H-pyran-4-yl)-1H-imiazol-5-yl]pyrimidin (the second compound of claim 83).

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/SE2007/000621

| 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 2005042525 A1 (CYCLACEL LIMITED), 12 May 2005<br>(12.05.2005), claims 9, 33-34<br>-- | 1-84                  |
| A                                                     | WO 2005075468 A2 (CYCLACEL LIMITED),<br>18 August 2005 (18.08.2005)<br>--               | 1-84                  |
| P,X                                                   | WO 2007040440 A1 (ASTRAZENECA AB), 12 April 2007<br>(12.04.2007)<br>--                  | 1-84                  |
| P,A                                                   | WO 2006095159 A1 (ASTRAZENECA AB), 14 Sept 2006<br>(14.09.2006)<br>--<br>-----          | 1-84                  |

**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](http://www.prv.se)**

The cited patent documents can be downloaded at [www.prv.se](http://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 AXDOXUCYQI.

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/SE2007/000621

|    |            |    |            |    |             |   |            |
|----|------------|----|------------|----|-------------|---|------------|
| 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 2008/002245 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 405/14 (2006.01) C07D 501/14 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01) C07D 403/14 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/SE2007/000621

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/816,755 27 June 2006 (27.06.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-  
TRAZENECA 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]; As-  
traZeneca 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).  
STAAR, Karin [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje,  
S-151 85 Södertälje (SE). TUREK, Dominika [SE/SE];  
AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE).

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

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every

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

Published:

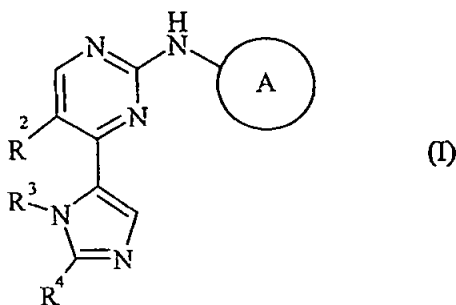
— with international search report  
— before the expiration of the time limit for amending the  
claims and to be republished in the event of receipt of  
amendments

(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 SYN-  
THASE 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 the compound of formula (I).

WO 2008/002245 A3

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

To:

ASTRAZENECA AB  
Global Intellectual Property  
S-151 85 Södertälje  
SUÈDE

|                                                                   |                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>19 November 2008 (19.11.2008) | IMPORTANT NOTIFICATION                                                  |
| Applicant's or agent's file reference<br>102385-1 WO              |                                                                         |
| International application No.<br>PCT/SE2007/000621                | International filing date (day/month/year)<br>26 June 2007 (26.06.2007) |

|                                                                                                                   |                                                                               |                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 1. The following indications appeared on record concerning:                                                       |                                                                               |                                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> the applicant                                                                 | <input checked="" type="checkbox"/> the inventor                              | <input type="checkbox"/> the agent              |
| <input type="checkbox"/> the common representative                                                                |                                                                               |                                                 |
| Name and Address<br>BURROWS, Jeremy<br>AstraZeneca R & D Södertälje<br>S-151 85 Södertälje<br>Sweden              | State of Nationality<br>GB                                                    | State of Residence<br>SE                        |
|                                                                                                                   | Telephone No.                                                                 |                                                 |
|                                                                                                                   | Facsimile No.                                                                 |                                                 |
|                                                                                                                   | E-mail address                                                                |                                                 |
| 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: |                                                                               |                                                 |
| <input type="checkbox"/> the person                                                                               | <input type="checkbox"/> the name                                             | <input checked="" type="checkbox"/> the address |
| <input type="checkbox"/> the nationality                                                                          |                                                                               |                                                 |
| <input type="checkbox"/> the residence                                                                            |                                                                               |                                                 |
| Name and Address<br>BURROWS, Jeremy<br>Route D'Arnex 15<br>CH-1262 Eysins<br>Switzerland                          | State of Nationality<br>GB                                                    | State of Residence<br>CH                        |
|                                                                                                                   | Telephone No.                                                                 |                                                 |
|                                                                                                                   | Facsimile No.                                                                 |                                                 |
|                                                                                                                   | E-mail address<br><input type="checkbox"/> Notifications by e-mail authorized |                                                 |
| 3. Further observations, if necessary:                                                                            |                                                                               |                                                 |
| 4. A copy of this notification has been sent to:                                                                  |                                                                               |                                                 |
| <input type="checkbox"/> the receiving Office                                                                     | <input checked="" type="checkbox"/> the designated Offices concerned          |                                                 |
| <input type="checkbox"/> the International Searching Authority                                                    | <input type="checkbox"/> the elected Offices concerned                        |                                                 |
| <input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority                                        | <input type="checkbox"/> other:                                               |                                                 |

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

Facsimile No. +41 22 338 70 80

Form PCT/IB/306 (July 2008)

1700311V3C0

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

**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).

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

**CAMPO TÉCNICO DE LA PRESENTE INVENCION**

5 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 compuestos de fórmula (I) y con nuevos productos intermedios usados aquí.

10

**ANTECEDENTES DE LA PRESENTE INVENCION**

La glicógeno sintasa quinasa 3 (GSK3) es una proteína serina / treonina quinasa compuesta de dos isoformas ( $\alpha$  y  $\beta$ ), las cuales son codificadas por distintos genes pero son altamente homólogas dentro del dominio catalítico. La GSK3 es altamente expresada en el sistema  
15 nervioso central y periférico. La GSK3 fosforila varios sustratos incluyendo tau,  $\beta$ -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  $\beta$  amiloides. La secuencia de estos eventos en AD no está clara, pero se cree que estén relacionadas. La glicógeno sintasa quinasa 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) o quinasa de fosforilación de Tau  
25 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 neurofibrilares en cerebros con AD. Esto resulta en la despolimerización de los  
30 microtúbulos, lo que conduce a la degeneración retrógrada de los axones y a la distrofia neurítica. Los enredos neurofibrilares son consistentemente encontrados en enfermedades tal como AD, esclerosis lateral amiotrófica, parkinsonismo—demencia de Guam,

degeneración corticobasal, demencia pugilística y trauma craneal, Síndrome de Down, parkinsonismo postencefálico, parálisis supranuclear progresiva, Enfermedad de Niemann–Pick y Enfermedad de Pick. La adición de  $\beta$  amiloides a cultivos primarios del hipocampo resulta en la hiperfosforilación de tau y un estado similar a los filamentos helicoidales  
5 pareados por medio de la inducción de la actividad de la GSK3 $\beta$ , seguido por la disrupción del transporte axonal y la muerte neuronal (Imahori y Uchida, J. Biochem. 1997, 121:179–188). La GSK3 $\beta$  preferentemente etiqueta los enredos neurofibrilares y ha sido mostrado 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  
10 GSK3 $\beta$  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 funciones cognitivas. La acumulación de  $\beta$  amiloides es un evento temprano en AD. La GSK en ratones Tg mostró niveles aumentados de  $\beta$  amiloides en el cerebro. También, los  
15 ratones PDAPP alimentados con litio mostraron niveles de  $\beta$  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 $\beta$  puede tener efectos beneficiosos en la progresión así como en los déficits cognitivos asociados con la enfermedad de Alzheimer y otras referencias anteriores a enfermedades.

20

#### *Enfermedades neurodegenerativas crónicas y agudas*

La activación mediada por el factor de crecimiento de la ruta PI3K/Akt ha sido mostrada para jugar un papel clave en la supervivencia neuronal. La activación de esta ruta resulta en la inhibición de la GSK3 $\beta$ . Estudios recientes (Bhat y otros, PNAS 2000, 97: 11074–  
25 11079) indicaron que la actividad de la GSK3 $\beta$  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 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,  
30 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

células y en el cerebro a dosis que resultaron en la inhibición de la GSK3 $\beta$ . De esa manera los inhibidores de la GSK3 $\beta$  podrían ser útiles en la atenuación del curso de las enfermedades neurodegenerativas.

5    *Trastornos bipolares (BD)*

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  
10    litio inhibe la GSK3 a concentraciones terapéuticas ha elevado la posibilidad de que esta 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  
15    forzada, un modelo para evaluar el comportamiento depresivo (O'Brien y otros, J Neurosci 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 $\beta$  puede por lo tanto ser de relevancia terapéutica en el tratamiento del BD así como en pacientes con AD que tienen trastornos afectivos.

20

*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.  
25    (Kozlovsky y otros, Am. J. Psychiatry, 2000, 157, 5: 831–833) encontraron que los niveles de GSK3 $\beta$  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  $\beta$ -catenina reducidos han sido reportados en pacientes  
30    que exhiben esquizofrenia (Cotter y otros, Neuroreport 1998, 9(7):1379–1383). Los 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, May 4).

#### *Diabetes*

- 5 La insulina estimula la síntesis de glicógeno en músculos esqueléticos a través de la defosforilación y de esta manera la activación de 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  
10 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  
15 neuropatía diabética Tipo I y Tipo II.

#### *Alopecia*

- La GSK3 fosforila y degrada la  $\beta$ -catenina. La  $\beta$ -catenina es un efector de la ruta para la síntesis de keratonina. La estabilización de  $\beta$ -catenina puede ser conducida para aumentar  
20 el desarrollo del cabello. Los ratones que expresan una  $\beta$ -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  
25 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  
30 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 trastornos del humor.

#### *Cáncer*

- 5 La GSK3 es sobreexpresada en células de cáncer de ovario, mama y próstata y 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.
- 10 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.

15

#### *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
- 20 GSK3 pueden ser usados para el tratamiento de los trastornos relacionados con los 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
- 25 tipos de células son de importancia clave: los osteoblastos (responsables de la formación 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).

30

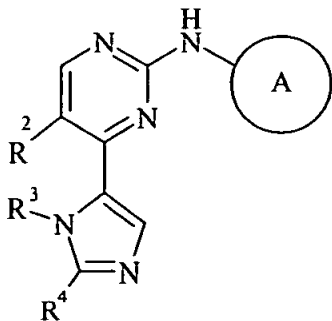
La osteoporosis es un trastorno del esqueleto en el cual una baja masa ósea y el deterioro de la microarquitectura ósea conducen a una fragilidad ósea aumentada y al riesgo de

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 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.

Estudios recientes *in vitro* sugieren un papel de la GSK3 $\beta$  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 $\beta$  en los osteoblastos, resultando en una regulación de c-Myc hacia abajo y el impedimento de la transición del ciclo celular G<sub>1</sub>/S. El ciclo celular atenuado y el nivel de c-Myc reducido son regresados al normal cuando la GSK3 $\beta$  es inhibida usando cloruro de litio (Smith y otros, J. Biol. Chem., 2002, 277: 18191–18197). En segundo lugar, la inhibición de la GSK3 $\beta$  en la línea celular mesenquimal pluripotente C3H10T1/2 conduce a un aumento significativo en la actividad de señalización de la  $\beta$ -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 proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

donde:

A es heterociclil o carbociclil; donde dicho heterociclil o carbociclil es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más  $R^1$  y donde si dicho heterociclil contiene una mitad  $-NH-$  ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por un grupo  $-R^5-R^7$ , con la condición de que dicho carbociclil no sea fenil;

5

$R^1$  es seleccionado de halo, nitro, ciano, hidroxil, amino, sulfamilo, carbamilo,  $C_{1-3}$ alquil, un carbociclil, un heterociclil y un grupo  $-R^6-R^7$ , donde dicho  $C_{1-3}$ alquil es opcionalmente sustituido por uno o más halo y donde dicho carbociclil o heterociclil opcionalmente forma un sistema de anillos conjugado junto con A;

10

$R^2$  es seleccionado de halo, nitro, trifluorometil, trifluorometoxi y ciano;

$R^3$  es seleccionado de metil,  $C_6$ alquil,  $C_6$ alquenil,  $C_6$ alquinil, un carbociclil no aromático de 6 miembros y un heterociclil no aromático de 6 miembros, donde dicho  $C_6$ alquil,

15

$C_6$ alquenil,  $C_6$ alquinil, carbociclil o heterociclil es opcionalmente sustituido por uno o más halo, ciano, trifluorometoxi,  $C_{1-3}$ haloalquil o  $C_{1-3}$ alquil;

$R^4$  es seleccionado de hidrógeno,  $C_{1-3}$ alquil, ciano y  $C_{1-3}$ haloalquil, donde dicho  $C_{1-3}$ alquil o  $C_{1-3}$ haloalquil es opcionalmente sustituido con uno o más  $OR^8$ ; donde  $R^8$  es

20

independientemente seleccionado de hidrógeno,  $C_{1-6}$ alquil o  $C_{1-6}$ haloalquil;

$R^5$  es seleccionado de  $-C(O)N(R^9)-$ ,  $-S(O)_z-$ ,  $-SO_2N(R^{10})-$ ,  $-SO_2O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$  y  $(-CH_2-)_m$ ; donde  $R^9$  y  $R^{10}$  son independientemente seleccionados de hidrógeno o  $C_{1-6}$ alquil y donde dicho  $C_{1-6}$ alquil es opcionalmente sustituido por uno o más  $R^{19}$ ; y donde m

25

es 0, 1, 2 ó 3 y donde z es 1 ó 2;

$R^6$  es seleccionado de  $-O-$ ,  $-N(R^{11})C(O)-$ ,  $-C(O)N(R^{12})-$ ,  $-S(O)_r-$ ,  $-SO_2N(R^{13})-$ ,  $-N(R^{14})SO_2-$ ,  $-(CH_2)_pN(R^{15})-$ ,  $-OSO_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-N(R^{16})C(O)O-$ ,  $-N(R^{17})C(O)N(R^{18})-$ , y  $(-CH_2-)_n$ ; donde  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  y  $R^{18}$  son

30

independientemente seleccionados de hidrógeno o  $C_{1-6}$ alquil y donde dicho  $C_{1-6}$ alquil es opcionalmente sustituido por uno o más  $R^{19}$ ; y donde n es 0, 1, 2 ó 3 y donde p es 0, 1, 2 ó 3 y donde r es 0, 1 ó 2;

R<sup>7</sup> es seleccionado de hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>2-6</sub>alquenil, C<sub>2-6</sub>alquinil, -C<sub>1-6</sub>alquilcarbociclil, -C<sub>1-6</sub>alquilheterociclil, carbociclil y heterociclil; donde R<sup>7</sup> puede ser opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R<sup>20</sup>; y donde si dicho heterociclil  
 5 contiene una mitad -NH- ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R<sup>21</sup>;

R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> son independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, hidroxil, amino, carboxi, carbamoil, sulfamoil, C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>2-6</sub>alquenil, C<sub>2-6</sub>alquinil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>alcoxiC<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-6</sub>alcanoil, *N*-(C<sub>1-6</sub>alquil)amino, *N,N*-(C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>2</sub>amino, C<sub>1-6</sub>alcanoilamino, *N*-(C<sub>1-6</sub>alquil)carbamoil, *N,N*-(C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>2</sub>carbamoil, C<sub>1-6</sub>alquilS(O)<sub>a</sub>, C<sub>1-6</sub>alcoxycarbonil, *N*-(C<sub>1-6</sub>alquil)sulfamoil, *N,N*-(C<sub>1-6</sub>alquil)<sub>2</sub>sulfamoil, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonilamino, carbociclil, heterociclil, carbociclilC<sub>1-6</sub>alquil-R<sup>22</sup>-, heterociclilC<sub>1-6</sub>alquil-R<sup>23</sup>-, carbociclil-R<sup>24</sup>- y heterociclil-R<sup>25</sup>-; donde a es 0, 1 ó 2; y donde R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup>  
 10 independientemente uno de otro es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R<sup>26</sup>; y donde si dicho heterociclil contiene una mitad -NH- ese nitrógeno es opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de R<sup>27</sup>;

R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup> son independientemente seleccionados de -O-, -N(R<sup>28</sup>)-, -C(O)-, -N(R<sup>29</sup>)C(O)-, -C(O)N(R<sup>30</sup>)-, -S(O)<sub>5</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>31</sup>)- y -N(R<sup>32</sup>)SO<sub>2</sub>-; donde R<sup>28</sup>, R<sup>29</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>31</sup> y R<sup>32</sup> son independientemente seleccionados de hidrógeno o C<sub>1-6</sub>alquil y s es 0, 1 ó 2;  
 20

R<sup>21</sup> y R<sup>27</sup> son independientemente seleccionados de C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alcanoil, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, C<sub>1-6</sub>alcoxycarbonil, carbamoil, *N*-(C<sub>1-6</sub>alquil)carbamoil, *N,N*-(C<sub>1-6</sub>alquil)carbamoil, carbociclil, heterociclil, -C<sub>1-6</sub>alquilcarbociclil, -C<sub>1-6</sub>alquilheterociclil, benciloxycarbonil, benzoil y fenilsulfonil; donde R<sup>21</sup> y R<sup>27</sup> independientemente uno de otro es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R<sup>33</sup>; y  
 25

R<sup>26</sup> y R<sup>33</sup> son independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, -C<sub>1-3</sub>alquilhidroxil, -C<sub>1-3</sub>alquilmetoxi, -C<sub>1-3</sub>alquiletoxi, -C<sub>1-3</sub>alquilisopropoxi, hidroxil, trifluorometoxi, trifluorometil, amino, carboxi, carbamoil, mercapto, sulfamoil, metil, etil, ciclopropil, ciclobutil, metoxi, etoxi, acetil, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino,  
 30

*N*-metil-*N*-etilamino, acetilamino, *N*-metilcarbamoil, *N*-etilcarbamoil, *N,N*-dimetilcarbamoil, *N,N*-dietilcarbamoil, *N*-metil-*N*-etilcarbamoil, metiltio, etiltio, metilsulfinil, etilsulfinil, mesil, etilsulfonil, metoxicarbonil, etoxicarbonil, *N*-metilsulfamoil, *N*-etilsulfamoil, *N,N*-dimetilsulfamoil, *N,N*-dietilsulfamoil, *N*-metil-*N*-etilsulfamoil, carbociclo y heterociclo; donde dicho carbociclo o heterociclo es

opcionalmente sustituido por halo, metil, trifluorometil, ciano o etil;

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 A es heterociclil o carbociclil; donde dicho heterociclil o carbociclil es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más  $R^1$  y donde si dicho heterociclil contiene una mitad -NH- ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por  $-R^5-R^7$ , con la condición de que dicho carbociclo no sea fenil;

$R^1$  es seleccionado de halo, nitro, ciano, hidroxil, amino, sulfamoil, carbamoil,  $C_{1-3}$ alquil, un carbociclil, un heterociclil y un grupo  $-R^6-R^7$ , donde dicho  $C_{1-3}$ alquil es opcionalmente sustituido por uno o más halo y donde dicho carbociclil o heterociclil opcionalmente forma un sistema de anillos conjugado junto con A;

$R^2$  es seleccionado de halo, trifluorometil, trifluorometoxi y ciano;

$R^3$  es seleccionado de metil,  $C_6$ alquil,  $C_6$ alquenil,  $C_6$ alquinil, un carbociclil no aromático de 6 miembros y un heterociclil no aromático de 6 miembros, donde dicho  $C_6$ alquil,  $C_6$ alquenil,  $C_6$ alquinil, carbociclil o heterociclil es opcionalmente sustituido por uno o más halo, ciano, trifluorometoxi,  $C_{1-3}$ haloalquil o  $C_{1-3}$ alquil;

$R^4$  es seleccionado de hidrógeno,  $C_{1-3}$ alquil, ciano y  $C_{1-3}$ haloalquil, donde dicho  $C_{1-3}$ alquil o  $C_{1-3}$ haloalquil es opcionalmente sustituido con uno o más  $OR^8$ ; donde  $R^8$  es independientemente seleccionado de hidrógeno,  $C_{1-6}$ alquil o  $C_{1-6}$ haloalquil;

$R^5$  es seleccionado de  $-C(O)N(R^9)-$ ,  $-S(O)_z-$ ,  $-SO_2N(R^{10})-$ ,  $-SO_2O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$  y  $(-CH_2-)_m$ ; donde  $R^9$  y  $R^{10}$  son independientemente seleccionados de hidrógeno o  $C_{1-6}$ alquil y donde dicho  $C_{1-6}$ alquil es opcionalmente sustituido por uno o más  $R^{19}$ ; y donde m es 0, 1, 2 ó 3 y donde z es 1 ó 2;

$R^6$  es seleccionado de  $-O-$ ,  $-N(R^{11})C(O)-$ ,  $-C(O)N(R^{12})-$ ,  $-S(O)_r-$ ,  $-SO_2N(R^{13})-$ ,  $-N(R^{14})SO_2-$ ,  $-(CH_2)_p N(R^{15})-$ ,  $-OSO_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-N(R^{16})C(O)O-$ , -

- $N(R^{17})C(O)N(R^{18})-$ , y  $(-CH_2-)_n$ ; donde  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  y  $R^{18}$  son independientemente seleccionados de hidrógeno o  $C_{1-6}$ alquil y donde dicho  $C_{1-6}$ alquil es opcionalmente sustituido por uno o más  $R^{19}$ ; donde  $n$  es 0, 1, 2 ó 3 y donde  $p$  es 0, 1, 2 ó 3 y donde  $r$  es 0, 1 ó 2;
- 5  $R^7$  es seleccionado de hidrógeno,  $C_{1-6}$ alquil,  $C_{2-6}$ alquenil,  $C_{2-6}$ alquinil,  $-C_{1-6}$ alquilcarbociclil,  $-C_{1-6}$ alquilheterociclil, carbociclil y heterociclil; donde  $R^7$  puede ser opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más  $R^{20}$ ; y donde si dicho heterociclil contiene una mitad  $-NH-$  ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de  $R^{21}$ ;
- 10  $R^{19}$  y  $R^{20}$  son independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, hidroxil, amino, carboxi,  $C_{1-6}$ alquil,  $C_{2-6}$ alquenil,  $C_{2-6}$ alquinil,  $C_{1-6}$ alcoxi,  $C_{1-6}$ alcoxi $C_{1-6}$ alcoxi,  $C_{1-6}$ alcanoil,  $N-(C_{1-6}$ 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 $S(O)_a$ , carbociclil, heterociclil, carbociclil $C_{1-6}$ alquil- $R^{22}-$ , heterociclil $C_{1-6}$ alquil- $R^{23}-$ , carbociclil- $R^{24}-$  y heterociclil-  
 15  $R^{25}-$ ; donde  $a$  es 0, 1 ó 2; y donde  $R^{19}$  y  $R^{20}$  independientemente uno de otro es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más  $R^{26}$ ; y donde si dicho heterociclil contiene una mitad  $-NH-$  ese nitrógeno es opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de  $R^{27}$ ;
- $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$  y  $R^{25}$  son independientemente seleccionados de  $-O-$ ,  $-N(R^{28})-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-N(R^{29})C(O)-$ ,  $-C(O)N(R^{30})-$ ,  $-S(O)_s-$ ,  $-SO_2N(R^{31})-$  y  $-N(R^{32})SO_2-$ ; donde  $R^{28}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{31}$  y  $R^{32}$  son independientemente seleccionados de hidrógeno o  $C_{1-6}$ alquil y  $s$  es 0, 1 ó 2;  $R^{21}$  y  $R^{27}$  son independientemente seleccionados de  $C_{1-6}$ alquil,  $C_{1-6}$ alcanoil,  $C_{1-6}$ alquilsulfonil,  $C_{1-6}$ alcoxycarbonil, carbamoil,  $N-(C_{1-6}$ alquil)carbamoil,  $N,N-(C_{1-6}$ alquil)carbamoil, carbociclil, heterociclil,  $-C_{1-6}$ alquilcarbociclil,  $-C_{1-6}$ alquilheterociclil,  
 25 benciloxycarbonil, benzoil y fenilsulfonil; donde  $R^{21}$  y  $R^{27}$  independientemente uno de otro es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más  $R^{33}$ ; y
- $R^{26}$  y  $R^{33}$  son independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano,  $-C_{1-3}$ alquilhidroxil,  $-C_{1-3}$ alquilmetoxil,  $-C_{1-3}$ alquiletoxil,  $-C_{1-3}$ alquilisopropoxil, hidroxil, trifluorometoxil, trifluorometil, amino, carboxil, carbamoil, mercapto, sulfamoil, metil, etil, ciclopropil,   
 30 ciclobutil, metoxil, etoxil, acetil, acetoxil, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metiltio, etiltio, metilsulfonil, etilsulfonil, mesil, etilsulfonil, metoxycarbonil, etoxycarbonil,  $N,N$ -dimetilsulfamoil,  $N,N$ -dietilsulfamoil,  $N$ -metil- $N$ -etilsulfamoil, carbociclo y

heterociclo; donde dicho carbociclo o heterociclo es opcionalmente sustituido por halo, metil, trifluorometil, ciano o etil.

- Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), donde
- 5 A es heterociclil o carbociclil; donde dicho heterociclil o carbociclil es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más  $R^1$  y donde si dicho heterociclil contiene una mitad  $-NH-$  ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por  $-R^5-R^7$  con la condición de que dicho carbociclil no sea fenil;
- $R^1$  es seleccionado de  $C_{1-3}$ alquil, un carbociclil, un heterociclil y un grupo  $-R^6-R^7$ , donde
- 10 dicho  $C_{1-3}$ alquil es opcionalmente sustituido por uno o más halo y donde dicho carbociclil o heterociclil opcionalmente forma un sistema de anillos conjugado junto con A;
- $R^2$  es seleccionado de halo, trifluorometil, trifluorometoxi y ciano;
- $R^3$  es seleccionado de metil,  $C_6$ alquil, un carbociclil no aromático de 6 miembros y un heterociclil no aromático de 6 miembros, donde dicho  $C_6$ alquil, carbociclil o heterociclil es
- 15 opcionalmente sustituido por uno o más halo, ciano, trifluorometoxi,  $C_{1-3}$ haloalquil o  $C_{1-3}$ alquil;
- $R^4$  es seleccionado de hidrógeno,  $C_{1-3}$ alquil, ciano y  $C_{1-3}$ haloalquil, donde dicho  $C_{1-3}$ alquil o  $C_{1-3}$ haloalquil es opcionalmente sustituido con uno o más  $OR^8$ ; donde  $R^8$  es independientemente seleccionado de hidrógeno,  $C_{1-6}$ alquil o  $C_{1-6}$ haloalquil;
- 20  $R^5$  es seleccionado de  $-C(O)N(R^9)-$ ,  $-S(O)_z-$ ,  $-SO_2N(R^{10})-$ ,  $-SO_2O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$  y  $(-CH_2-)_m$ ; donde  $R^9$  y  $R^{10}$  son independientemente seleccionados de hidrógeno o  $C_{1-6}$ alquil y donde dicho  $C_{1-6}$ alquil es opcionalmente sustituido por uno o más  $R^{19}$ ; y donde m es 0, 1, 2 ó 3 y donde z es 1 ó 2;
- $R^6$  es seleccionado de  $-O-$ ,  $-N(R^{11})C(O)-$ ,  $-C(O)N(R^{12})-$ ,  $-S(O)_r-$ ,  $-SO_2N(R^{13})-$ ,  $-N(R^{14})SO_2-$ ,  $-(CH_2)_pN(R^{15})-$ ,  $-OSO_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-N(R^{16})C(O)O-$ ,  $-N(R^{17})C(O)N(R^{18})-$ , y  $(-CH_2-)_n$ ; donde  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  y  $R^{18}$  son
- 25 independientemente seleccionados de hidrógeno o  $C_{1-6}$ alquil y donde dicho  $C_{1-6}$ alquil es opcionalmente sustituido por uno o más  $R^{19}$ ; y donde n es 0, 1, 2 ó 3 y donde p es 0, 1, 2 ó 3 y donde r es 0, 1 ó 2;
- 30  $R^7$  es seleccionado de hidrógeno,  $C_{1-6}$ alquil,  $C_{2-6}$ alquenil,  $C_{2-6}$ alquinil,  $-C_{1-4}$ alquilcarbociclil,  $-C_{1-4}$ alquilheterociclil, carbociclil y heterociclil; donde  $R^7$  puede ser opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más  $R^{20}$ ; y donde si dicho heterociclil

contiene una mitad -NH- ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de  $R^{21}$ ;

$R^{19}$  y  $R^{20}$  son independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, hidroxil, amino, carboxi,  $C_{1-6}$ alquil,  $C_{2-6}$ alquenil,  $C_{2-6}$ alquinil,  $C_{1-6}$ alcoxi,  $C_{1-6}$ alcoxi $C_{1-6}$ alcoxi,  $C_{1-6}$ alcanoil,  $N$ -( $C_{1-6}$ 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, carbocicilil, heterocicilil, carbocicilil $C_{1-6}$ alquil- $R^{22}$ -, heterocicilil $C_{1-6}$ alquil- $R^{23}$ -, carbocicilil- $R^{24}$ - y heterocicilil- $R^{25}$ -; y donde  $R^{19}$  y  $R^{20}$  independientemente uno de otro es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más  $R^{26}$ ; y donde si dicho heterocicilil contiene una mitad -NH- ese nitrógeno es

opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de  $R^{27}$ ;

$R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$  y  $R^{25}$  son independientemente seleccionados de -O-, -N( $R^{28}$ )-, -C(O)-, -N( $R^{29}$ )C(O)-, -C(O)N( $R^{30}$ )-, -S(O) $_2$ -, -SO $_2$ N( $R^{31}$ )- y -N( $R^{32}$ )SO $_2$ -; donde  $R^{28}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{31}$  y  $R^{32}$  son independientemente seleccionados de hidrógeno o  $C_{1-6}$ alquil y s es 0, 1 ó 2;  $R^{21}$  y  $R^{27}$  son independientemente seleccionados de  $C_{1-6}$ alquil,  $C_{1-6}$ alcanoil,  $C_{1-6}$ alcoxicarbonil, carbamoil,  $N$ -( $C_{1-6}$ alquil)carbamoil,  $N,N$ -( $C_{1-6}$ alquil) $_2$ carbamoil, carbocicilil, heterocicilil, - $C_{1-6}$ alquilcarbocilil, - $C_{1-6}$ alquilheterocicilil, benzoil y fenilsulfonil; donde  $R^{21}$  y  $R^{27}$  independientemente uno de otro es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más  $R^{33}$ ; y

$R^{26}$  y  $R^{33}$  son independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, - $C_{1-3}$ alquilhidroxil, - $C_{1-3}$ alquilmetoxil, - $C_{1-3}$ alquiletoxil, - $C_{1-3}$ alquilisopropoxil, hidroxil, trifluorometoxil, trifluorometil, amino, carboxi, carbamoil, mercapto, sulfamoil, metil, etil, ciclopropil, ciclobutil, metoxil, etoxil, acetil, acetoxil, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metiltio, etiltio, metilsulfonil, mesil, etilsulfonil, metoxycarbonil, etoxycarbonil,  $N,N$ -dietilsulfamoilcarbociclo y heterociclo; donde dicho carbociclo o heterociclo es

opcionalmente sustituido por halo, metil, trifluorometil, ciano o etil.

Aún otro aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), donde  $R^2$  es halo o ciano.

Un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), donde  $R^2$  es halo. De acuerdo con una realización de la presente invención,  $R^2$  es fluoro.

Un aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), donde  $R^3$  es seleccionado de un carbociclil no aromático de 6 miembros o un heterociclil no aromático de 6 miembros, donde dicho carbociclil o heterociclil es opcionalmente  
5 sustituido por uno o más halo, ciano, trifluorometoxi,  $C_{1-3}$ haloalquil o  $C_{1-3}$ alquil.

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), donde  $R^3$  es un heterociclil no aromático de 6 miembros.

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

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

15

Aún un aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), donde  $R^4$  es  $C_{1-3}$ alquil o  $C_{1-3}$ haloalquil, donde dicho  $C_{1-3}$ alquil o  $C_{1-3}$ haloalquil es opcionalmente sustituido con uno o más  $OR^8$ ; donde  $R^8$  es independientemente seleccionado de hidrógeno,  $C_{1-6}$ alquil o  $C_{1-6}$ haloalquil.

20

Un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), donde  $R^4$  es  $C_{1-3}$ alquil.

25 Un aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), donde  $R^4$  es metil.

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), donde A es heterociclil; donde dicho heterociclil es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más  $R^1$  y donde si dicho heterociclil contiene una mitad  $-NH-$  ese nitrógeno puede  
30 ser opcionalmente sustituido por  $-R^5-R^7$ . De acuerdo con una realización de la presente invención, A es 4-piperidinil, 4-tetrahidropiranyl, 3-piridil, 4-piridil, 5-pirimidinil, 4-isoquinolinil o 2-piridil.

Aún otro aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), donde A es un carbociclil no aromático; donde dicho carbociclil es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más  $R^1$ . De acuerdo con una realización de la presente invención, dicho carbociclil no aromático es ciclohexil.

Un aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), donde  $R^1$  es  $C_{1-3}$ alquil, donde dicho  $C_{1-3}$ alquil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más halo. De acuerdo con una realización de la presente invención,  $R^1$  es metil. De acuerdo con una realización de la presente invención,  $R^1$  es  $C_{1-3}$ alquil sustituido por uno o más halo. De acuerdo con otra realización de la presente invención,  $R^1$  es trifluorometil.

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), donde  $R^1$  es seleccionado de un grupo  $-R^6-R^7$ . De acuerdo con una realización de la presente invención,  $R^6$  es seleccionado de  $-O-$ ,  $-(CH_2)_pN(R^{15})-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-N(R^{16})C(O)O-$ , y  $-(CH_2)_n$ . De acuerdo con otra realización de la presente invención,  $R^6$  es seleccionado de  $-O-$ ,  $-(CH_2)_pN(R^{15})-$ ,  $-C(O)-$  y  $-(CH_2)_n$ . De acuerdo con otra realización de la presente invención,  $R^6$  es  $-(CH_2)_n$  y n es 0 ó 1. De acuerdo con otra realización de la presente invención,  $R^6$  es  $-(CH_2)_pN(R^{15})-$  y p es 1.

Un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), donde  $R^5$  es seleccionado de  $-C(O)N(R^9)-$ ,  $-S(O)_z-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$  y  $-(CH_2)_m$ ; y donde m es 0 ó 1 y donde z es 2. De acuerdo con una realización de la presente invención,  $R^5$  es seleccionado de,  $-S(O)_z-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$  y  $-(CH_2)_m$ ; y donde m es 0 ó 1 y donde z es 2.

De acuerdo con una realización de la presente invención,  $R^7$  es seleccionado de hidrógeno,  $C_{1-6}$ alquil,  $-C_{1-4}$ alquilcarbociclil,  $-C_{1-4}$ alquilheterociclil, carbociclil y heterociclil; donde  $R^7$  puede ser opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más  $R^{20}$ ; y donde si dicho heterociclil contiene una mitad  $-NH-$  ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de  $R^{21}$ . De acuerdo con otra realización de la presente invención,  $R^7$  es  $C_{1-6}$ alquil, heterociclil o carbociclil; donde  $R^7$  puede ser opcionalmente sustituido en el

carbono por uno o más  $R^{20}$ ; y donde si dicho heterociclil contiene una mitad  $-NH-$  ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de  $R^{21}$ . De acuerdo con aún otra realización de la presente invención,  $R^7$  es  $C_{1-6}$ alquil. De acuerdo con una realización adicional de la presente invención,  $R^7$  es metil.

5

De acuerdo con una realización de la presente invención, A es no sustituido.

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), donde A es heterociclil o carbociclil; donde dicho heterociclil o carbociclil es opcionalmente  
10 sustituido en el carbono por uno o más  $R^1$  y donde si dicho heterociclil contiene una mitad  $-NH-$  ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por un grupo  $-R^5-R^7$ , con la condición de que dicho carbociclil no sea fenil;

$R^1$  es seleccionado de  $C_{1-3}$ alquil, un carbociclil, y un grupo  $-R^6-R^7$ , donde dicho  $C_{1-3}$ alquil es opcionalmente sustituido por uno o más halo;  $R^2$  es halo;  $R^3$  es un heterociclil no  
15 aromático de 6 miembros;  $R^4$  es  $C_{1-3}$ alquil;  $R^5$  es seleccionado de  $-S(O)_z-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$  y  $(-CH_2-)_m$ ; y donde m es 0 ó 1 y donde z es 2;  $R^6$  es seleccionado de  $-O-$ ,  $-(CH_2)_pN(R^{15})-$ ,  $-C(O)-$  y  $(-CH_2-)_n$ ; donde  $R^{15}$  es seleccionado de hidrógeno o  $C_{1-6}$ alquil y donde dicho  $C_{1-6}$ alquil es opcionalmente sustituido por uno o más  $R^{19}$ ; y donde n es 0 ó 1 y donde p es 1;  $R^7$  es seleccionado de hidrógeno,  $C_{1-6}$ alquil,  $-C_{1-4}$ alquilcarbociclil,  $-C_{1-4}$ alquilheterociclil, carbociclil y heterociclil; donde  $R^7$  puede ser opcionalmente sustituido  
20 en el carbono por uno o más  $R^{20}$ ; y donde si dicho heterociclil contiene una mitad  $-NH-$  ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de  $R^{21}$ ;  $R^{19}$  y  $R^{20}$  son independientemente seleccionados de halo, ciano,  $C_{1-6}$ alquil,  $C_{1-6}$ alcoxi,  $N-(C_{1-6}$ alquil)amino,  $N,N-(C_{1-6}$ alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclil y heterociclil; y donde  $R^{19}$  y  $R^{20}$   
25 independientemente uno de otro es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más  $R^{26}$ ;  $R^{21}$  es  $C_{1-6}$ alcanoil o heterociclil; y  $R^{26}$  es seleccionado de halo, ciano,  $-C_{1-3}$ alquilmetoxy, hidroxi, metil, heterociclo y metoxy; donde dicho carbociclo o heterociclo es opcionalmente sustituido por halo.

30 De acuerdo con una realización de la presente invención,  $R^2$  es fluoro. De acuerdo con otra realización de la presente invención,  $R^3$  es 4-tetrahidropiranyl. De acuerdo con otra realización de la presente invención,  $R^4$  es metil.

Aún otro aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), donde A es heterociclil donde dicho heterociclil es opcionalmente sustituido, en el carbono, por uno o más R<sup>1</sup>; R<sup>1</sup> es C<sub>1-3</sub>alquil o un grupo -R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>, donde dicho C<sub>1-3</sub>alquil  
 5 puede ser opcionalmente sustituido por uno o más halo; R<sup>2</sup> es halo; R<sup>3</sup> es un heterociclil no aromático de 6 miembros; R<sup>4</sup> es C<sub>1-3</sub>alquil; R<sup>6</sup> es -O-, o -C(O)-; y R<sup>7</sup> es C<sub>1-6</sub>alquil.

La presente invención también proporciona un compuesto seleccionado de:

- 5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-N-pirimidin-5-ilpirimidin-2-amina;  
 10 1-[5-({5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)piridin-3-il]etanona;  
 5-Fluoro-N-(6-metoxipiridin-2-il)-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;  
 15 5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]pirimidin-2-amina;  
 5-Fluoro-N-(6-metilpiridin-3-il)-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;  
 5-Fluoro-N-(4-metoxipiridin-2-il)-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;  
 20 5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-N-[6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-3-il]pirimidin-2-amina;  
 5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-N-[6-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il]pirimidin-2-amina;  
 25 5-Fluoro-N-{6-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil]piridin-3-il}-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;  
 5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-N-{6-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)metil]piridin-3-il}pirimidin-2-amina;  
 5-Fluoro-N-(6-{[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil}piridin-3-il)-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;  
 30 N-{6-[(4-Acetil-1,4-diazepan-1-il)metil]piridin-3-il}-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

- N*-{6-[(2,6-Dimetilmorfolin-4-il)metil]piridin-3-il}-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
- N*-{6-[(4,4-Difluoropiperidin-1-il)metil]piridin-3-il}-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
- 5 5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]pirimidin-2-amina;
- N*-[6-({[(6-Cloropiridin-3-il)metil]amino}metil)piridin-3-il]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
- 5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[6-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)piridin-3-il]pirimidin-2-amina;
- 10 5-Fluoro-*N*-{6-[(4-metoxipiperidin-1-il)metil]piridin-3-il}-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
- (1-{[5-({5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)piridin-2-il]metil}piperidin-3-il)metanol;
- 15 1-[3-({[5-({5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)piridin-2-il]metil}amino)propil]pirrolidin-2-one;
- 5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-{6-[(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)metil]piridin-3-il}pirimidin-2-amina;
- 3-[{[5-({5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)piridin-2-il]metil}(tetrahydrofuran-2-ilmetil)amino]propanonitrilo;
- 20 *N*-[6-(Azetidin-1-ilmetil)piridin-3-il]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
- N*-(6-{[Etil(2-metoxietil)amino]metil}piridin-3-il)-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
- 25 ({[5-({5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)piridin-2-il]metil}amino)acetonitrilo;
- {5-Fluoro-4-[2-metil-3-(tetrahydro-piran-4-il)-3*H*-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-isoquinolin-4-il-amina;
- 30 {5-Fluoro-4-[2-metil-3-(tetrahydro-piran-4-il)-3*H*-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-piridin-4-il-amina;

- tert*-Butil 4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)piperidina-1-carboxilato;
- 5 5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2-amina;
- N*-(1-Acetilpiperidin-4-il)-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
- N*-Ciclohexil-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
- N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
- 10 *N*-(1-Benzoilpiperidin-4-il)-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
- 5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[1-(fenilacetil)piperidin-4-il]pirimidin-2-amina;
- 15 Bencil 4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)piperidina-1-carboxilato;
- 5-Fluoro-*N*-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
- 5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[1-(fenilsulfonyl)piperidin-4-il]pirimidin-2-amina;
- 20 *N*-[1-(bencilsulfonyl)piperidin-4-il]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina; y
- 5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]-*N*-[1-(trifluoroacetil)piperidin-4-il]pirimidin-2-amina;
- 25 como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también proporciona un compuesto seleccionado de:

- 5-({5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)piridina-2-carbaldehído; y 2-Bromo-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidina. Dicho(s) compuesto(s) puede(n) ser usado(s) como productos intermedios en los procesos para obtener un compuesto de fórmula (I).
- 30

En esta descripción el término “alquil” incluye grupos alquilo de cadena recta y ramificada pero las referencias a grupos alquilo individuales tal como “propil” son específicas solamente para la versión de cadena recta. Por ejemplo, “C<sub>1-6</sub>alquil” y “C<sub>1-4</sub>alquil” incluyen metil, etil, propil, isopropil y *t*-butil. También, por ejemplo “C<sub>6</sub>alquil” pretende  
5 incluir grupos alquilo de cadena recta y ramificada que tienen 6 átomos de carbono, tal como hexan-1-il, hexan-2-il y hexan-3-il. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales tal como “propil” son específicas solamente para la versión de cadena recta 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  
10 aplica a otros radicales, por ejemplo “carbociclilC<sub>1-6</sub>alquil-R<sup>22</sup>” incluye carbociclilmetil-R<sup>22</sup>, 1-carbocicliletil-R<sup>22</sup> y 2-carbocicliletil-R<sup>22</sup>.

En la descripción el término “alquenil” incluye grupos alquenilo de cadena recta y ramificada. Por ejemplo, “C<sub>2-6</sub>alquenil” y “C<sub>2-4</sub>alquenil” incluyen alil, etenil, 2-metilprop-  
15 1-enil, but-1-enil, but-2-enil y 2-metilbut-2-enil. También, por ejemplo “C<sub>6</sub>alquenil” pretende incluir grupos alquenil de cadena recta y ramificada que tienen 6 átomos de carbono, tal como hex-4-enil, hex-5-enil y 2-metil-pent-3-enil

En la descripción el término “alquinil” incluye grupos alquinilo de cadena recta y  
20 ramificada. Por ejemplo, “C<sub>2-6</sub>alquinil” incluyen etinil, propinil, but2-inil y 2-metilpent-2-inil. También, por ejemplo “C<sub>6</sub>alquinil” pretende incluir grupos alquinil de cadena recta y ramificada que tienen 6 átomos de carbono tal como 2-metilpent-2-inil y hex-4-inil.

El término “halo” se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.  
25

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.  
30

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 nitrógeno, donde un grupo  $-\text{CH}_2-$  puede ser opcionalmente reemplazado por un  $-\text{C}(\text{O})-$ , un átomo de nitrógeno del anillo puede opcionalmente portar un grupo  $\text{C}_{1-6}$ 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-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 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 a carbono o nitrógeno, un grupo  $-\text{CH}_2-$  puede ser opcionalmente reemplazado por un  $-\text{C}(\text{O})-$  y un átomo de azufre del anillo puede ser opcionalmente oxidado para formar los *S*-óxidos.

Un “carbociclil” o “carbociclo” es un anillo de carbono mono o bicíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 3-12 átomos; donde un grupo  $\text{CH}_2-$  puede ser opcionalmente reemplazado por un  $-\text{C}(\text{O})-$ . 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 para el “carbociclil” incluyen ciclopropil, ciclobutil, 1-oxociclopentil, ciclopentil, ciclopentenil, ciclohexil, ciclohexenil, fenil, naftil, tetralinil, indanil o 1-oxoindanil.

Ejemplos de “ $\text{C}_{1-6}$ alcoxi” incluyen metoxi, etoxi y propoxi. Ejemplos de “ $\text{C}_{1-6}$ alcanoilamino” incluyen formamido, acetamido y propionilamino. Ejemplos de “ $\text{C}_{1-6}$ alquil $\text{S}(\text{O})_a$  donde *a* es 0 a 2” incluyen metiltio, etiltio, metilsulfinil, etilsulfinil, mesil y etilsulfonil. Ejemplos de “ $\text{C}_{1-6}$ alcanoil” incluyen propionil y acetil. Ejemplos de “*N*-( $\text{C}_{1-6}$ alquil)amino” incluyen metilamino y etilamino. Ejemplos de “*N,N*-( $\text{C}_{1-6}$ alquil) $_2$ amino”

incluyen di-*N*-metilamino, di-(*N*-etil)amino y *N*-etil-*N*-metilamino. Ejemplos de "*N*-(*C*<sub>1-6</sub>alquil)sulfamoil" son *N*-(metil)sulfamoil y *N*-(etil)sulfamoil. Ejemplos de "*N,N*-(*C*<sub>1-6</sub>alquil)<sub>2</sub>sulfamoil" son *N,N*-(dimetil)sulfamoil y *N*-(metil)-*N*-(etil)sulfamoil. Ejemplos de "*N*-(*C*<sub>1-6</sub>alquil)carbamoil" son metilaminocarbonil y etilaminocarbonil. Ejemplos de

5 "*N,N*-(*C*<sub>1-6</sub>alquil)<sub>2</sub>carbamoil" son dimetilaminocarbonil y metiletilaminocarbonil. Ejemplos de "*C*<sub>1-6</sub>alquilsulfonilamino" incluyen metilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino y *t*-butilsulfonilamino. Ejemplos de "*C*<sub>1-6</sub>alquilsulfonil" incluyen metilsulfonil, isopropilsulfonil y *t*-butilsulfonil.

10 Los términos "*C*<sub>1-4</sub>alquilcarbocicil" y "*C*<sub>1-4</sub>alquiheterocicil" incluyen grupos alquilo de cadena recta 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 *C*<sub>1-4</sub>alquilcarbocicil por lo tanto incluyen bencil, 2-feniletíl, 1-feniletíl, ciclopropilmetil y ciclohexiletíl. Ejemplos no

15 limitativos de *C*<sub>1-4</sub>alquiheterocicil incluyen piridin-3-ilmetil, oxolan-2il-metil, 2-(4-piperidil)etil y 1-tiofen-2-iletíl.

Los términos "*C*<sub>1-3</sub>alquilhidroxi", "*C*<sub>1-3</sub>alquilmetoxi", "*C*<sub>1-3</sub>alquiletoxi" y "*C*<sub>1-3</sub>alquilisopropoxi" incluyen grupos alquilo de cadena recta y ramificada de entre uno y tres

20 átomos de carbono que luego se unen a un grupo hidroxi, metoxi, etoxi o isopropoxi respectivamente. Ejemplos no limitativos de "*C*<sub>1-3</sub>alquilhidroxi" incluyen hidroximetil, 1-hidroxietil y 2-hidroxietil. Ejemplos no limitativos de "*C*<sub>1-3</sub>alquilmetoxi" incluyen metoximetil, 1-metoxietil y 2-metoxietil. Ejemplos no limitativos de "*C*<sub>1-3</sub>alquiletoxi" incluyen etoximetil, 1-etoxietil y 2-etoxietil. Ejemplos no limitativos de "*C*<sub>1-</sub>

25 <sub>3</sub>alquilisopropoxi" incluyen isopropoximetil, 1-isopropoxietil y 2-isopropoxietil.

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

30 inorgánico o 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.

5

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo carboxi o hidroxi es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que es hidrolizado en el cuerpo humano o animal para producir el alcohol o ácido madre. Ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para el carboxi incluyen C<sub>1-6</sub>alcoximetil ésteres por ejemplo metoximetil, C<sub>1-6</sub>alcanoiloximetil ésteres por ejemplo pivaloiloximetil, flalidil ésteres, C<sub>3-8</sub>cicloalcoxycarboniloxiC<sub>1-6</sub>alquil ésteres por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietil; 1,3-dioxolen-2-onilmetil ésteres por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetil; y C<sub>1-6</sub>alcoxycarboniloxietil ésteres por ejemplo 1-metoxycarboniloxietil y puede formarse en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta presente invención.

15

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxi incluye ésteres inorgánicos tal como fosfato ésteres y  $\alpha$ -aciloxialquil éteres y compuestos relacionados los cuales como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster se rompen para dar el grupo hidroxi madre. Ejemplos de  $\alpha$ -aciloxialquil éteres incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloxi-metoxi. Una selección de grupos que forman un éster hidrolizable *in vivo* para hidroxi incluye alcanoil, benzoil, fenilacetil y benzoil y fenilacetil sustituido, alcoxycarbonil (para dar alquil carbonato ésteres), dialquilcarbamoil y *N*-(dialquilaminoetil)-*N*-alquilcarbamoil (para dar carbamatos), dialquilaminoacetil y carboxiacetil. Ejemplos de sustituyentes en el benzoil incluyen morfolino y piperazino unidos a partir de un átomo de nitrógeno del anillo a través de un grupo metileno a la posición 3 ó 4 del anillo de benzoil.

20

25

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.

30

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.

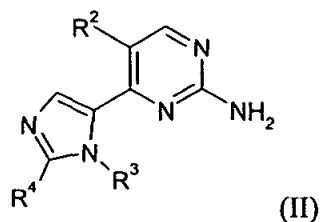
- 5 La definición de los compuestos de fórmula (I) también incluye ésteres hidrolizables *in vivo*, solvatos o solvatos de las sales de los mismos.

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  
10 que la presente invención todas dichas formas solvatadas que poseen actividad inhibidora de la GSK3.

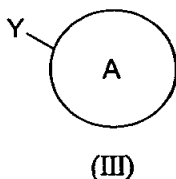
### Métodos de Preparación

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

- a) reaccionar una pirimidina de fórmula (II):



con un compuesto de fórmula (III):



20

donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y A son, a menos que se especifique lo contrario, como los definidos en la fórmula (I);

donde A contiene una heterociclo mono o bicíclico aromático;

donde Y es un grupo desplazable;

25 y a continuación opcionalmente:

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

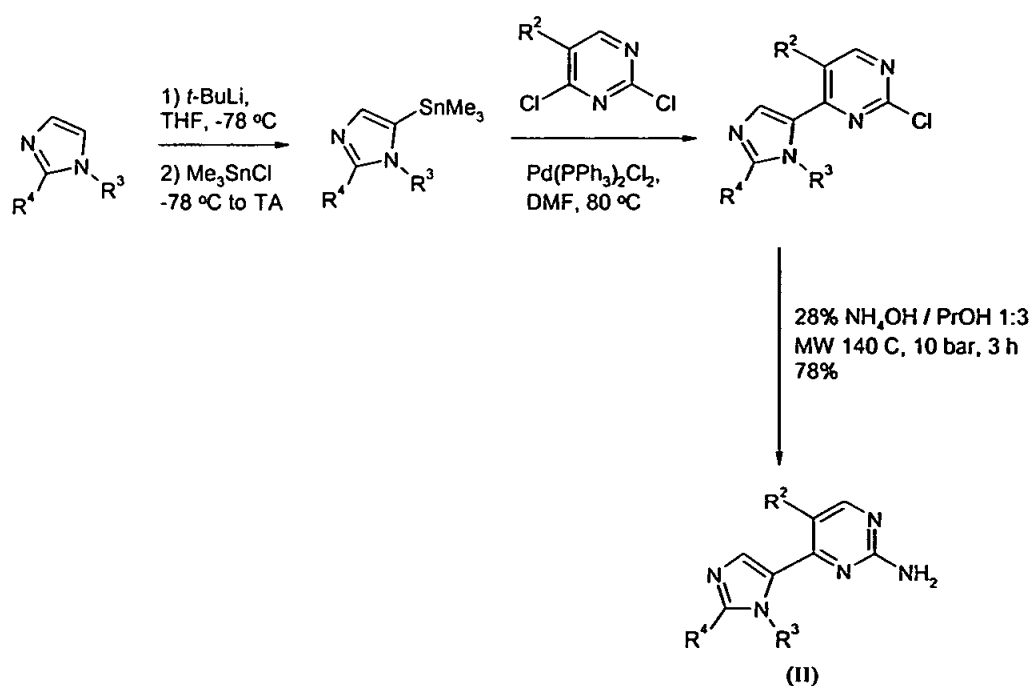
- c) eliminar cualquier grupo de protección; y
- d) formar una sal farmacéuticamente aceptable o éster hidrolizable *in vivo*.

Y es un grupo desplazable, tal como un grupo halo o sulfoniloxi, por ejemplo un grupo  
5 cloro, bromo, yodo o trifluorometanesulfoniloxi. 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) o (IV) 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–díciclohexilfosfino–2',4',6'–triiso–propil–1,1'–bifenil y a una temperatura en el rango de +25 a +90°C. Pirimidinas de la fórmula (II), donde R<sup>3</sup> es metil y R<sup>4</sup> y R<sup>2</sup> son definidos como en la fórmula (I), pueden  
20 ser preparadas de acuerdo al Esquema 1:

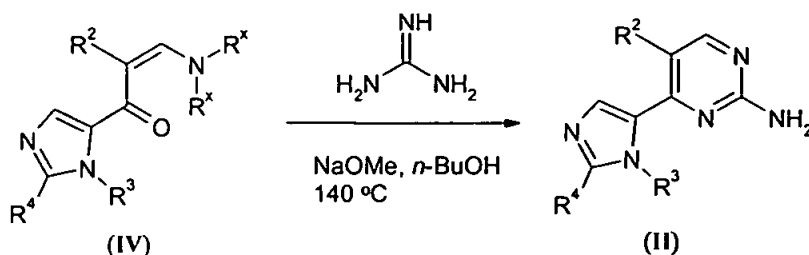
25



Esquema 1

Una síntesis alternativa de las pirimidinas de fórmula (II) como la descrita en el Esquema 2 (donde  $\text{R}^x$  es seleccionado de  $\text{C}_{1-6}$ alquil igual o diferente, y  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  son como los

5 definidos en la fórmula (I)):



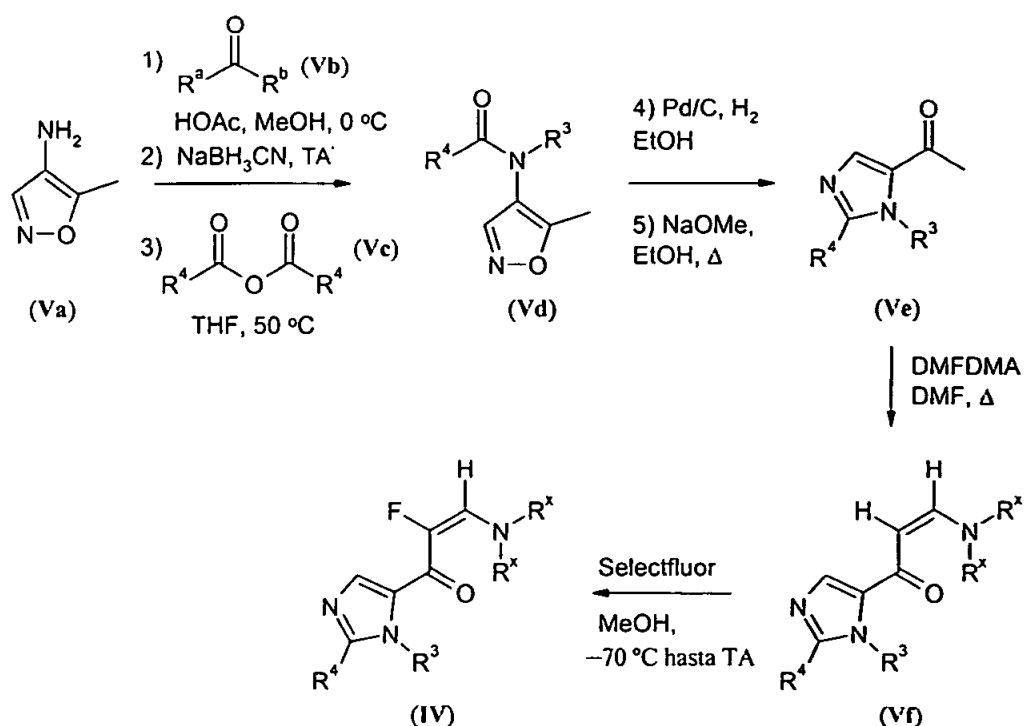
Esquema 2

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

10 arte.

Los compuestos de fórmula (IV) en los cuales  $\text{R}^3$  tiene la estructura general  $\text{R}^a\text{-CH-R}^b$ , donde  $\text{R}^a$  y  $\text{R}^b$  son hidrógeno o forman juntos un anillo de tetrahidropirano, donde  $\text{R}^4$  es hidrógeno o  $\text{C}_{1-3}$ alquil, donde dicho  $\text{C}_{1-3}$ alquil puede opcionalmente ser sustituido con uno

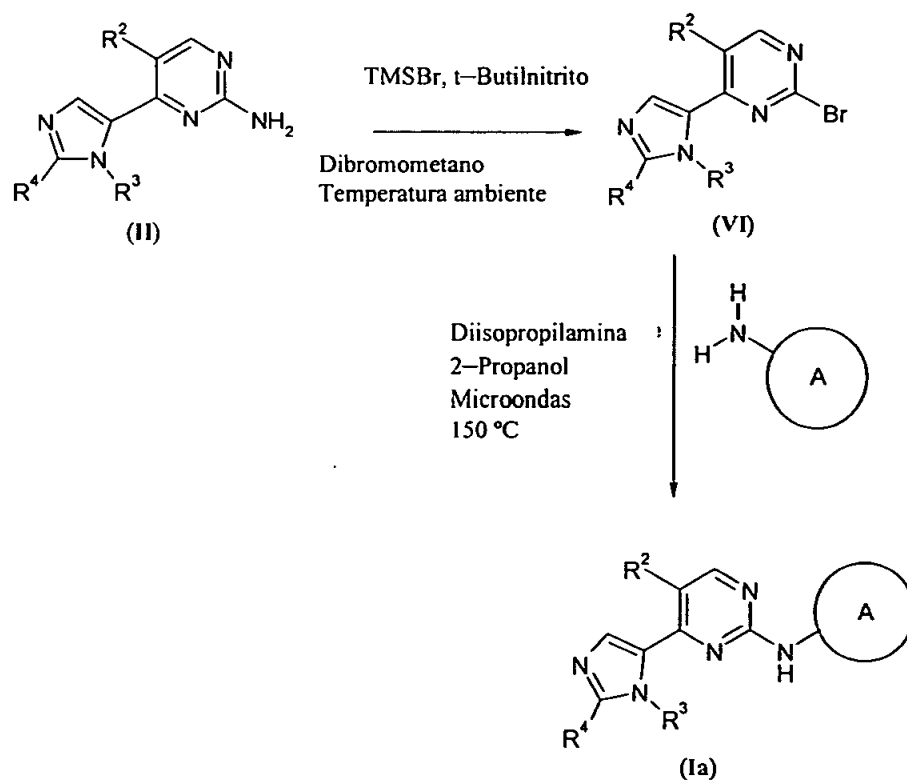
o más halo y donde  $R^2$  es fluoro y  $R^x$  es como el definido anteriormente pueden ser preparados de acuerdo al Esquema 3:



Esquema 3

- 5 Los compuestos de fórmula (Va), (Vb) y (Vc) son compuestos comercialmente disponibles, o son conocidos en la literatura, o pueden ser preparados por procesos estándares conocidos en el arte. El compuesto de fórmula (Vf) puede existir en ambas formas, E y Z.
- 10 Además, los compuestos de fórmula (Ia) pueden también ser preparados por la reacción de un producto intermedio tal como el compuesto VI, el cual es preparado a partir de un compuesto de fórmula (II) mediante la reacción con TMSBr y tert-butilnitrito en un solvente aprótico polar, donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y A son, a menos que se especifique lo contrario, como los definidos en la fórmula (I); A es un carbociclo saturado o parcialmente saturado o un heterociclo saturado o parcialmente saturado.
- 15

27



Esquema 4

A puede también ser un heterociclo saturado o parcialmente saturado protegido (por ejemplo piperidina protegida con *tert*-butoxicarbonil) o un carbociclo saturado o

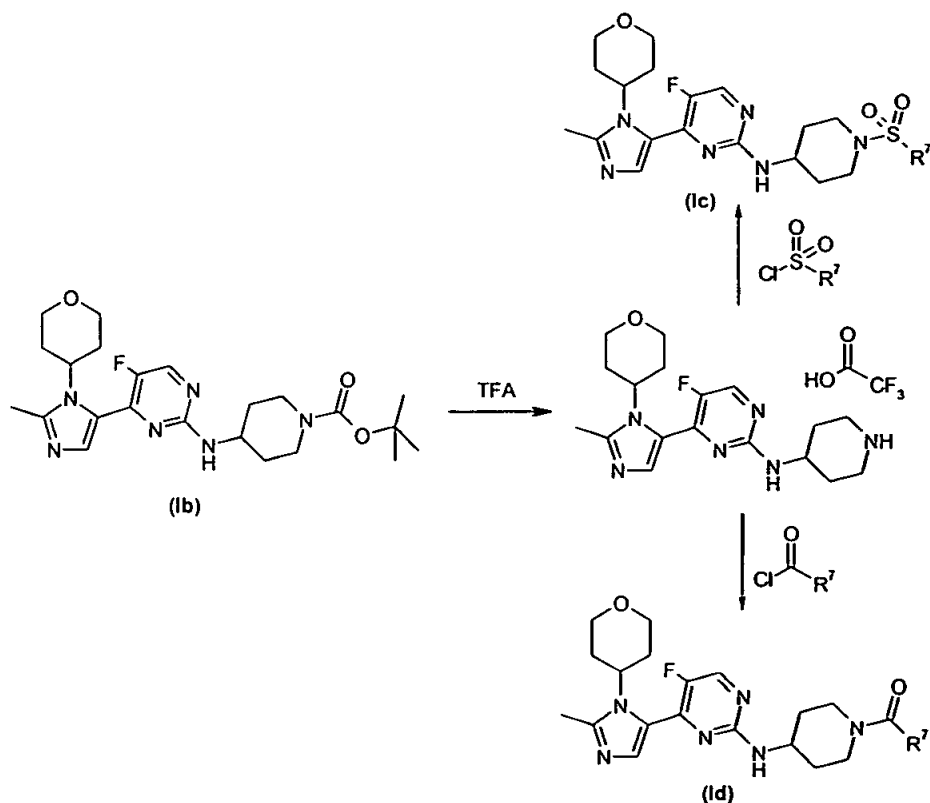
5 parcialmente saturado con un sustituyente protegido (por ejemplo amino protegido con *tert*-butoxicarbonil, sustituido en un anillo ciclohexil) y en tales casos los compuestos de fórmula (Ia) adicionalmente pueden ser preparados eliminando el grupo de protección y luego reaccionando la amina para obtener, por ejemplo, amidas o sulfonamidas. Esto es

10 mostrado en el Esquema 5, en el cual el compuesto de partida de fórmula (Ib) (donde  $\text{R}^3$  es 4-tetrahidropiranyl,  $\text{R}^4$  es metil,  $\text{R}^2$  es fluoro, A es 4-piperidinil,  $\text{R}^5$  es  $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$  y  $\text{R}^7$  es *tert*-butil) es desprotegido para dar una amina secundaria, dicha amina es reaccionada para dar un compuesto de fórmula (Id) (donde  $\text{R}^5$  es  $\text{C}(\text{O})$  y  $\text{R}^7$  es los definidos anteriormente), o un compuesto de fórmula (Ic) (donde  $\text{R}^5$  es  $\text{SO}_2$  y  $\text{R}^7$  es como el definido anteriormente).

La desprotección del compuesto de fórmula (Ib) puede ser realizada en solventes o medios

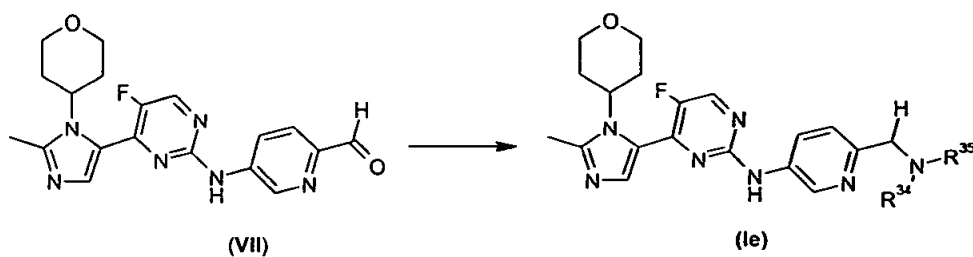
15 ácidos tal como ácido trifluoroacético (TFA) o ácido clorhídrico anhidro en metanol. Los acoplamientos de amida para obtener los compuestos de fórmula (Id) pueden ser realizados usando reactivos de acoplamientos de amida estándares en un solvente aprótico polar en presencia de una base. Las sulfonamidas de fórmula (Ic) pueden ser preparadas mediante

reacción con sulfonil haluros (tal como fluoro, cloro o bromo) en un solvente aprótico polar en presencia de una base.



Esquema 5

- 5 Un compuesto de fórmula (Ie) puede ser preparado reaccionando un aldehído intermedio de fórmula (VII) de manera reductiva con aminas primarias o secundarias como es mostrado en el Esquema 6. Esta reacción puede ser lograda mezclando dicho aldehído con una amina en un solvente aprótico polar para formar una imina, esto es luego seguido por la reducción de la imina a una amina. Las condiciones de aminación reductiva involucran,
- 10 por ejemplo, tener una mezcla de amina y aldehído en NMP y añadir a dicha mezcla, después de la formación de la imina, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio.



*Esquema 6*

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 para 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 hidroxil 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 alcoxycarbonil, por ejemplo un grupo metoxycarbonil, etoxycarbonil o *t*-butoxycarbonil, un grupo

arilmetoxicarbonil, por ejemplo benciloxicarbonil, o un grupo aroil, por ejemplo benzoil. Las condiciones de desprotección para los grupos de protección anteriores necesariamente variaran 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 puede ser eliminado 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 arilmetoxicarbonil tal como un grupo benciloxicarbonil 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.

15

Un grupo de protección adecuado para un grupo hidroxil 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 variaran 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.

25

Un grupo de protección adecuado para un grupo carboxil 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.

30

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.

## 5 Métodos Generales

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.

- 10 Los espectros  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR fueron registrados en un Espectrómetro NMR Varian 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  $\mu\text{l}$  con gradientes Z, o un espectrómetro NMR Bruker DPX400
- 15 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
- 20  $\text{DMSO}-d_6$   $\delta$  2.50 (1H),  $\delta$  39.51 (13C); la línea media de  $\text{CD}_3\text{OD}$   $\delta$  3.31 (1H) o  $\delta$  49.15 (13C);  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  7.26 (1H) y la línea media de  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  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.
- 25 Los espectros de masa fueron registrados en un LCMS Waters que consiste en un Alliance 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
- 30 tiempo de exploración de 0.3s. Las separaciones fueron realizadas en un Water X–Terra MS C8 (3.5  $\mu\text{m}$ , 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 10 mM NH<sub>4</sub>OAc:MeCN, o 95:5 8 mM HCOOH:MeCN) terminando a 100% B (MeCN).

5 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 Waters ZQ simple cuadrupolo. 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  
10 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% A (A: 0.1% HCOOH (ac.)) terminando a 100% B (MeCN) en 5 minutos. Tasa de flujo: 2.0 mL/min.

15

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

Los análisis HPLC fueron desarrollados en un sistema Agilent HP1000 que consiste en un  
20 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, 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  
25 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<sub>4</sub>OAc:MeCN) y terminando a 100% B (B: MeCN), en 4 min.

Como alternativa, los análisis HPLC fueron realizados en un HPG Gynkotek P580 que  
30 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  $\text{MgSO}_4$  o  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , 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 F<sub>254</sub>) y la UV visualizó las manchas. La cromatografía flash fue realizada en un Combi Flash<sup>®</sup> Companion<sup>™</sup> usando columnas flash de fase normal RediSep<sup>™</sup> o usando Gel de sílice 60 de Merck (0.040–0.063 mm). Solventes típicos usados para la cromatografía flash fueron mezclas de cloroformo/metanol, diclorometano/metanol, heptano/etil acetato, cloroformo/metanol/amoniaco (ac.) y diclororometano/metanol/  $\text{NH}_3$   
15 (ac.). Columnas de intercambio de iones SCX fueron realizadas en columnas Isolute<sup>®</sup>. 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  
20 detector de arreglo de diodo. Columna: XTerra MS C8, 19 x 300 mm, 10  $\mu\text{m}$ . Gradientes estrechos con MeCN/(95:5 0.1M  $\text{NH}_4\text{OAc}$ :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<sup>®</sup> (C18, 5  $\mu\text{m}$ , 100 mm x 19 mm). Gradientes estrechos con  
25 MeCN/0.1% ácido trifluoroacético en Agua MilliQ fueron usados a una tasa de flujo de 10 ml/min.

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

Las siguientes abreviaturas han sido usadas:

|    |                                                    |                                        |
|----|----------------------------------------------------|----------------------------------------|
|    | ac.                                                | acuoso;                                |
|    | Ar (g)                                             | gas Argón;                             |
|    | CDCl <sub>3</sub>                                  | cloroformo deuterado;                  |
| 5  | CHCl <sub>3</sub>                                  | cloroformo;                            |
|    | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>                    | dimetilcloruro;                        |
|    | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>                    | carbonato de cesio;                    |
|    | DMF                                                | <i>N,N</i> -dimetilformamida;          |
|    | DMFDMA                                             | dimetilformamida dimetilacetal;        |
| 10 | DMSO                                               | dimetil sulfóxido;                     |
|    | DMSO-d <sub>6</sub>                                | dimetil sulfóxido deuterado;           |
|    | EtOAc                                              | etil acetato;                          |
|    | EtOH                                               | etanol;                                |
|    | HCOOH                                              | ácido acético;                         |
| 15 | HCl                                                | hidrocloruro;                          |
|    | HOAc                                               | ácido acético;                         |
|    | MeCN                                               | acetonitrilo;                          |
|    | MeOH                                               | metanol;                               |
|    | MeOD                                               | metanol deuterado;                     |
| 20 | Me <sub>3</sub> SnCl                               | cloruro de trimetilestano;             |
|    | MgSO <sub>4</sub>                                  | sulfato de magnesio;                   |
|    | Min                                                | minutos;                               |
|    | NaBH(OAc) <sub>3</sub>                             | triacetoxiborohidruro de sodio;        |
|    | NaHCO <sub>3</sub>                                 | bicarbonato de sodio;                  |
| 25 | NaOMe                                              | metóxido de sodio;                     |
|    | Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>                    | sulfato de sodio;                      |
|    | n-BuOH                                             | n-butanol;                             |
|    | NH <sub>3</sub>                                    | amoníaco;                              |
|    | NH <sub>4</sub> OAc                                | acetato de amonio;                     |
| 30 | NH <sub>4</sub> OH                                 | hidróxido de amonio;                   |
|    | Pd/C                                               | paladio sobre carbón;                  |
|    | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | bis(trifenilfosfina)paladio dicloruro; |

|    |                                    |                                                                                   |
|----|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
|    | Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> | tris(dibencilidenoacetona)dipaladio;                                              |
|    | PrOH                               | propan-1-ol;                                                                      |
|    | t.a. o TA                          | temperatura ambiente;                                                             |
|    | T de Ret.                          | tiempo de retención                                                               |
| 5  | Selectfluor                        | <i>N</i> -fluoro- <i>N'</i> -clorometil-trietilenodiamina-bis(tetrafluoroborato); |
|    | <i>t</i> -BuLi                     | tert-butilitio;                                                                   |
|    | THF                                | tetrahidrofurano;                                                                 |
|    | TMSBr                              | trimetilsililbromuro;                                                             |
|    | Xantfos                            | 9,9-Dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno;                                       |
| 10 | X-Fos                              | 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiso-propil-1,1'-bifenil.                        |

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.

15

Los compuestos han sido nombrados usando el software ACD/Name, versión 9 de Advanced Chemistry Development, Inc. (ACD/Labs), Toronto ON, Canadá, [www.acdlabs.com](http://www.acdlabs.com), 2004 o nombrados de acuerdo a la convención IUPAC.

## 20 Métodos generales A a D

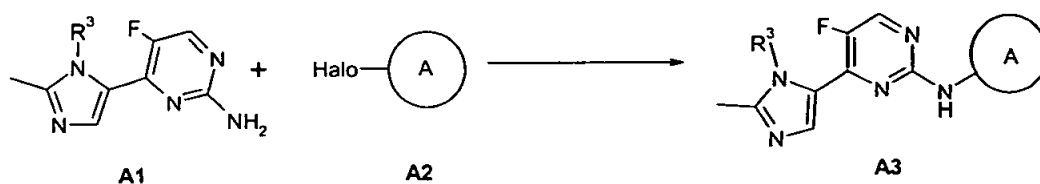
En los siguientes métodos generales A a D, los grupos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, halo y A son usados independientemente para indicar la diversidad de la sustitución dentro de cada estructura.

La identidad de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, halo y A estará clara para una persona experta en el arte en base a los materiales de partida y productos intermedios para cada ejemplo específico. Por

25 ejemplo en el Ejemplo 1, el cual se refiere al Método General A, A1 es 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina de manera que R<sup>3</sup> es 4-tetrahidropiranil y A2 es 5-bromopirimidina de manera que A es pirimidina y Halo es bromo en la posición 5 del anillo de pirimidina.

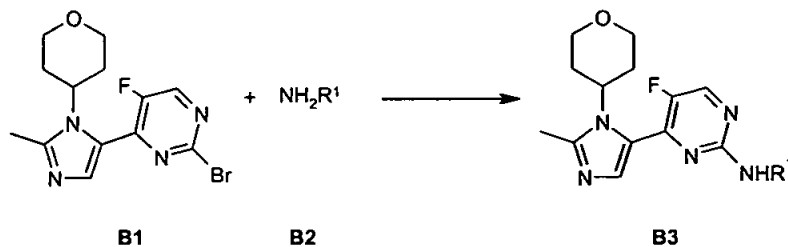
## 30 Método General A

36



- A1 (1.01–1.27 equiv.), A2 (1.0 equiv.) (donde A y R<sup>3</sup> son como los definidos en la fórmula (I) y Halo es Cl, Br o I) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.66–2.25 equiv.) fueron mezclados en 1,4-dioxano anhidro y la mezcla fue purgada con argón durante 5 minutos antes que Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.05–0.08 equiv.) y X-Fos o Xantfos (0.10–0.16 equiv.) fueran añadidos. La mezcla fue purgada con argón, luego calentada en un tubo sellado a +90 – +100 °C hasta que la reacción se completó. El solvente fue eliminado al *vacío* y el residuo fue tomado en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y lavado con NaHCO<sub>3</sub> diluido (ac.) o agua. La capa orgánica fue secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada y evaporada. El crudo del producto base fue purificado usando HPLC preparativa.
- Opcionalmente, la sal de mono o di-hidrocloreto fue hecha disolviendo el compuesto en un solvente tal como dietil éter, tetrahydrofurano, diclorometano, diclorometano/tolueno o diclorometano/metanol, seguido por la adición de cloruro de hidrógeno 1M en dietil éter.

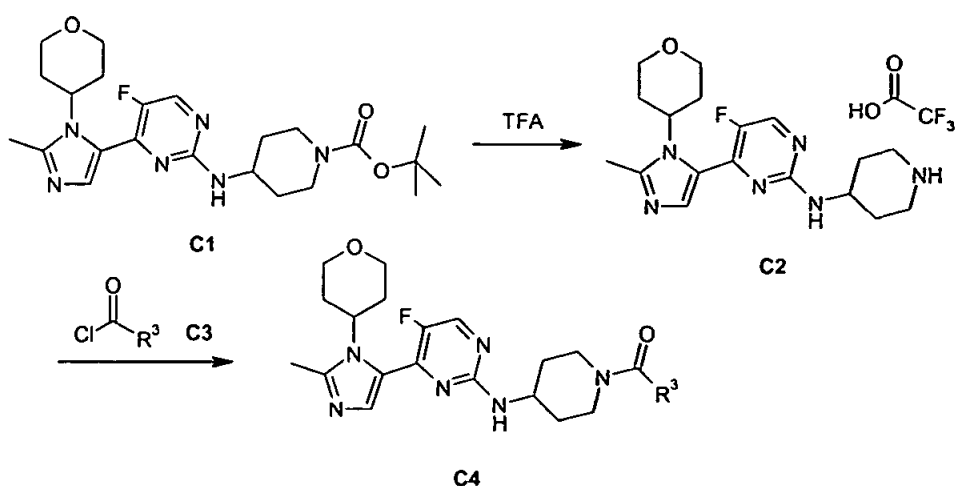
#### Método General B



- 2-Bromo-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidina (B1) (1.0 equiv.), una amina primaria B2 (2.0 equiv), diisopropiletilamina (2.0–5.0 equiv) y 2-propanol fueron añadidos a un tubo de un microondas y calentados durante 6 horas a 150 °C en el microondas. El solvente fue evaporado al *vacío* y el producto crudo fue purificado usando HPLC preparativa.

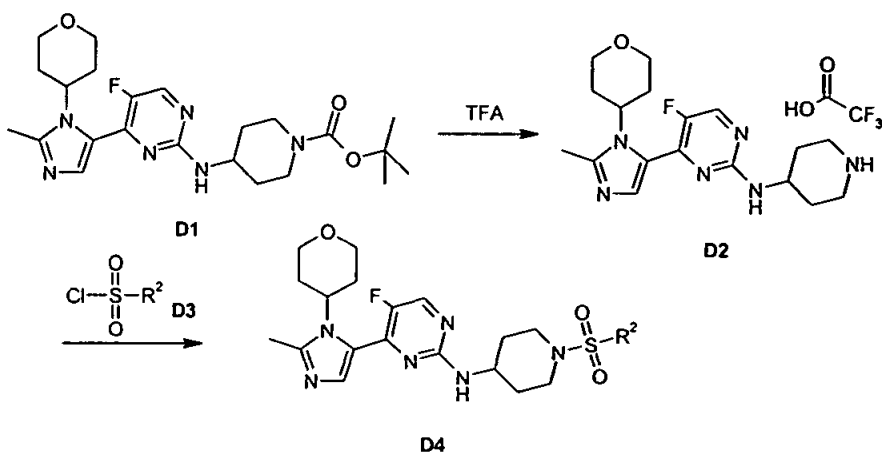
#### Método General C

37



*tert*-Butil 4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)piperidina-1-carboxilato (C1) (1.0 equiv.) fue disuelto en TFA y agitado a t.a. durante 30 minutos. El solvente fue evaporado al *vacío* y el residuo (C2) fue  
 5 disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Diisopropiletilamina (2.5 equiv) fue añadida, seguido por el cloruro ácido C3 (1 equiv.) y la mezcla fue agitada a t.a. durante 1 hora antes de que fuera diluida con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavada con NaHCO<sub>3</sub> saturado (ac.), secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y filtrada. El solvente fue evaporado al *vacío* y el producto crudo fue purificado usando HPLC preparativa.

#### 10 **Método General D**



*tert*-Butil 4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)piperidina-1-carboxilato, D1, (1.0 equiv.) fue disuelto en TFA y agitado a t.a. durante 30 minutos. El solvente fue evaporado al *vacío* y el residuo (D2) fue  
 15 disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Diisopropiletilamina (2.5 equiv.) fue añadida seguido por sulfonil

cloruro D3 (1 equiv.) y la mezcla fue agitada a t.a. durante 1 hora antes de que fuera diluida con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavada con NaHCO<sub>3</sub> saturado (ac.), secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y filtrada. El solvente fue evaporado al *vacío* y el producto crudo fue purificado usando HPLC preparativa.

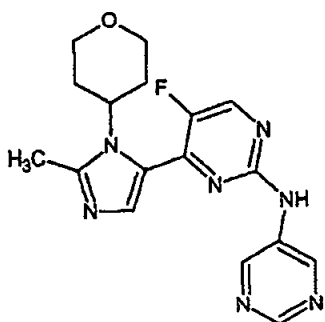
5

### EJEMPLOS

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

#### 10 Ejemplo 1

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

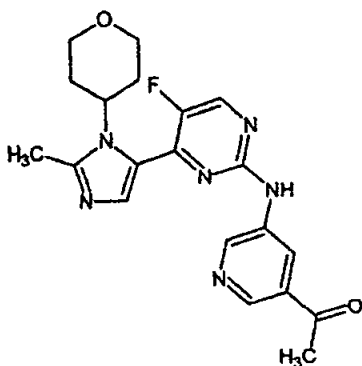


El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Método General A usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (50 mg, 0.18 mmol) y 5-bromopirimidina (29 mg, 0.18 mmol) para dar el compuesto del título (13 mg, 20%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9.04 (s, 2 H) 8.92 (s, 1 H) 8.36 (d, *J*=2.78 Hz, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 5.02 – 5.12 (m, 1 H) 4.09 (d, *J*=4.55 Hz, 1 H) 4.06 (d, *J*=4.80 Hz, 1 H) 3.26 (td, *J*=11.87, 1.77 Hz, 2 H) 2.65 (s, 3 H) 2.44 – 2.55 (m, 2 H) 1.86 (dd, *J*=2.78, 3.03 Hz, 2 H); MS (ES) *m/z* 356 (M+1).

#### Ejemplo 2

**1-[5-({5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)piridin-3-il]etanona**



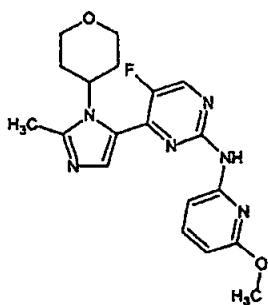
El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Método General A usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (50 mg, 0.18 mmol) y 1-(5-bromopiridin-3-il)etanona (34 mg, 0.17 mmol) para dar el  
 5 compuesto del título (29 mg, 43%) el cual fue luego transformado a la sal de hidrocloreuro como es definido en el Método General A.

<sup>1</sup>H NMR (sal de HCl, DMSO-*d*) δ ppm 10.46 (s, 1 H) 9.20 (s, 1 H) 8.91 (m, 2 H) 8.62 (s, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 4.97 (m, 1 H) 3.82 (m, 2 H) 3.20 (m, 2 H) 2.85 (s, 3 H) 2.65 (s, 3 H) 2.16 (m, 2 H) 1.94 (m, 2 H); MS (ES) *m/z* 397 (M+1).

10

### Ejemplo 3

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

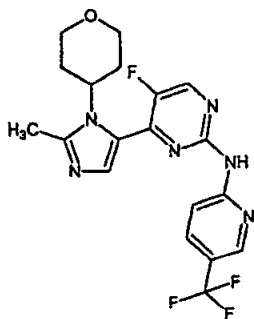


15 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Método General A usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (35 mg, 0.13 mmol) y 2-bromo-6-metoxipiridina (21 mg, 0.11 mmol) para dar el compuesto del título (38 mg, 87%) el cual fue luego transformado a la sal de hidrocloreuro como es definido en el Método General A.

$^1\text{H}$  NMR (sal de HCl, DMSO-*d*)  $\delta$  ppm 10.06 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.97 (m, 2H); MS (ES)  $m/z$  385 (M+1).

#### 5 Ejemplo 4

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

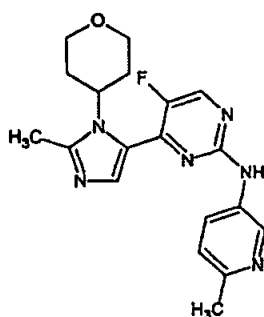


El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Método General A usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (35 mg, 0.13 mmol) y 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (21 mg, 0.11 mmol) para dar el compuesto del título (40 mg, 84%) el cual fue luego transformado a la sal de hidrocloreuro como es definido en el Método General A.

$^1\text{H}$  NMR (Sal de HCl, DMSO-*d*)  $\delta$  ppm 10.95 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.16 (m, 3H), 5.05 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.00 (m, 2H); MS (ES)  $m/z$  423 (M+1).

#### Ejemplo 5

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



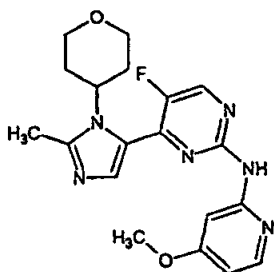
El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Método General A usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (35 mg, 0.13 mmol) y 2-bromo-5-metilpiridina (22 mg, 0.13 mmol) para dar el  
 5 compuesto del título (22 mg, 48%) el cual fue luego transformado a la sal de hidrocloreuro como es definido en el Método General A.

<sup>1</sup>H NMR (sal de HCl, DMSO-*d*) δ ppm 10.68 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.97 (m, 2H); MS (ES) *m/z* 369 (M+1).

10

#### **Ejemplo 6**

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



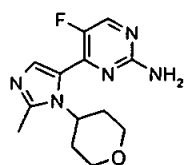
15 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Método General A usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (40 mg, 0.14 mmol) y 2-cloro-4-metoxipiridina (23 mg, 0.16 mmol) para dar el compuesto del título (49 mg, 88%) el cual fue luego transformado a la sal de hidrocloreuro como es definido en el Método General A.

$^1\text{H}$  NMR (sal de HCl, DMSO-*d*)  $\delta$  ppm 12.21 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.91 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.04 (m, 2H); MS (ES)  $m/z$  385 (M+1).

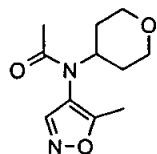
- 5 Los principales productos intermedios fueron preparados como sigue:

**Ejemplo 7**

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



- 10 **Ejemplo 7(a) 4-[N-Acetil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)]amino-5-metilisoxazol**

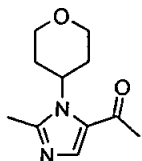


5-Metil-4-amino-isoxazol (Reiter, L.A., *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2714-2726) (0.68 g, 5.1 mmol) y ácido acético (0.61 g, 10.2 mmol) fueron disueltos en MeOH (20 mL).

- Tetrahidro-2H-piran-4-ona (0.76 g, 7.6 mmol) fue añadida y la mezcla fue enfriada hasta  
 15 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, provocando la evolución del 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  
 20 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%).

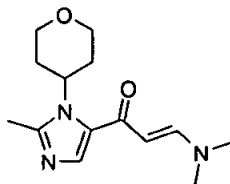
- 25  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm  $\delta$  8.04 (s, 1 H), 4.86–4.73 (m, 1 H), 4.00–3.89 (m, 2 H), 3.52–3.42 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 1.81 (s, 3 H), 1.70–1.57 (m, 2 H), 1.49–1.23 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  225 (M+1).

Ejemplo 7(b) 5-Acetil-2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol



4-[N-Acetil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)]amino-5-metilisoxazol (4.8 g, 21.4 mmol) fue  
5 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  
10 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 CHCl<sub>3</sub>. Las capas orgánicas combinadas fueron  
secadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y concentradas al vacío. El producto crudo fue purificado por  
cromatografía flash (EtOAc) para dar el compuesto del título (3.7 g, 83%).  
15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 (s, 1 H), 5.40–5.30 (m, 1 H), 4.13–4.01 (m, 2 H), 3.57–3.44 (m, 2  
H), 2.57 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.43–2.30 (m, 2 H), 1.80–1.72 (m, 2 H).

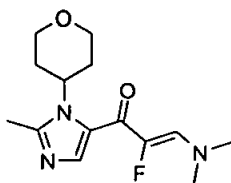
Ejemplo 7(c) (2E)-3-Dimetilamino-1-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona



20 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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica  
fue secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada y concentrada al vacío. El producto crudo fue purificado por  
25 cromatografía flash (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 15:1) para dar el compuesto del título (3.85 g, 82%).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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 ( $M+1$ ).

5 Ejemplo 7(d) (2Z)-3-Dimetilamino-2-fluoro-1-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona



Selectfluor (7.75 g, 21.87 mmol) fue añadido en porciones a una solución agitada de (2E)-3-dimetilamino-1-[2-metil-1-(tetrahydro-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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Este fue lavado con amoníaco ac., salmuera, secado ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y concentrado al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  15:1). La reacción no fue corrida hasta el

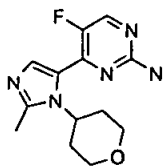
10

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%).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  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 ( $M^++1$ ).

20

Ejemplo 7(e) 5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-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-(tetrahydro-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

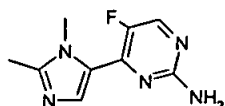
25

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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El solvente fue evaporado al vacío y el producto crudo fue purificado usando cromatografía flash de columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1) para dar el compuesto del título (1.21 g, 84%).

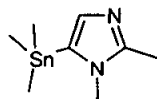
- 5 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.17 (d, *J* = 3.3 Hz, 1 H), 7.59 (d, *J* = 3.9 Hz, 1 H), 5.27–5.13 (m, 1 H), 4.93 (br s, 2 H), 4.13 (dd, *J* = 11.5 Hz, 4.3 Hz, 2 H), 3.48 (t, *J* = 11 Hz, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 2.58–2.40 (m, 2 H), 1.95–1.84 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 278 (M+1).

### Ejemplo 8

- 10 **4-(1,2-Dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina**



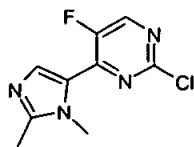
#### Ejemplo 8(a) 1,2-Dimetil-5-(trimetilstannil)-1*H*-imidazol



- 1,2-Dimetilimidazol (0.960 g, 10.0 mmol) fue diluido en THF seco (50 mL) bajo una  
 15 atmósfera de argón y la solución fue enfriada hasta –78°C. *tert*-Butilitio (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  
 20 para dar el compuesto del título (1.29 g, 50%). El producto crudo fue usado en el próximo paso sin purificación adicional.

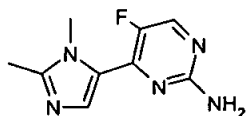
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6.87 (s, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 0.45–0.18 (m, 9 H); MS (CI) *m/z* 261 (<sup>120</sup>Sn) (M+1).

- 25 **Ejemplo 8(b) 2-Cloro-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidina**



- 1,2-Dimetil-5-(trimetilstannil)-1*H*-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. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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<sub>4</sub>), 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%).
- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 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 8(c)** 4-(1,2-Dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina



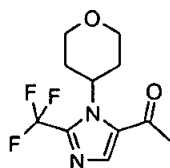
- 2-Cloro-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidina (0.295 g, 1.30 mmol) fue disuelto en 1-propanol (3.0 mL) en un vial de un microondas. Hidróxido de amonio (28%, 1.0 mL) fue añadido, el vial fue sellado y la mezcla calentada en un horno microondas (+140 °C, 4h). La mezcla de reacción fue enfriada hasta la t.a. y el solvente fue evaporado. El residuo fue particionado entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y HCl acuoso 1M. La fase acuosa, que contiene el producto, fue neutralizada con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso y el producto extraído con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica fue coevaporada con etanol y el residuo fue purificado por cromatografía flash usando (gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH; 100:1 to 94:6) para dar el compuesto del título (0.210 g, 78%).
- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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 9**

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



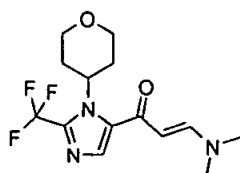
*Ejemplo 9(a) 5-Acetil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)- 2-trifluorometil-1H-imidazol*



5-Metil-4-amino-isoxazol (1.7 g, 17.25 mmol) y ácido acético (1.1 g, 19 mmol) fueron  
 5 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,  
 provocando la evolución del gas y una 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  
 10 mL). El metanol fue eliminado de la mezcla de reacción por destilación al vacío, y la  
 amina intermedia fue extraída con etil acetato (3×80 mL). Las capas orgánicas combinadas  
 fueron secadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), concentradas hasta secarse, disueltas en tolueno y  
 reconcentradas. La amina intermedia cruda, fue disuelta en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) y piridina (2  
 mL, 26 mmol) fue añadida. La mezcla fue enfriada hasta 0°C y anhídrido trifluoroacético  
 15 (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 NaHCO<sub>3</sub> saturado. La capa acuosa fue  
 extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×30 mL), los extractos orgánicos fueron secados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 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  
 20 (M<sup>+</sup>+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%).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  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).

- 5 Ejemplo 9(b) (2E)-3-Dimetilamino-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-trifluorometil-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona



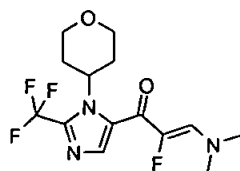
El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Método General del Ejemplo 7(c) con la excepción de que el producto fue purificado por cromatografía flash (EtOAc).

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

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  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).

15

- Ejemplo 9(c) (2Z)-3-Dimetilamino-2-fluoro-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-trifluorometil-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona

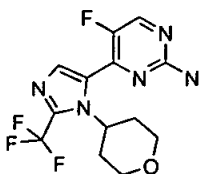


- Selectfluor (0.370 g, 1.04 mmol) fue añadido en porciones a una solución agitada de (2E)-3-dimetilamino-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-trifluorometil-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona (0.300 g, 0.946 mmol) en MeCN (20 mL) a 0 °C. Después de agitar durante 0.5 h a t.a. más Selectfluor (0.050 g, 0.14 mmol) fue añadido, y la mezcla fue agitada durante 0.5 h. El solvente fue evaporado al vacío, diluido con 3%  $\text{NH}_3$  acuoso (20 mL) y extraído con  $\text{CHCl}_3$  (3×20mL). Los extractos orgánicos fueron secados ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), evaporados al vacío y el producto crudo fue purificado por cromatografía flash
- 20
- 25

(heptano/EtOAc 1:2), seguido por EtOAc puro) para obtener el compuesto del título (0.170 g, 53 %).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 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 9(d)** 5-Fluoro-4-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina

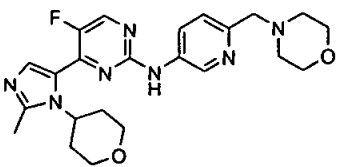


El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el método en el Ejemplo 7(e). Usando (2*Z*)-3-dimetilamino-2-fluoro-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2-trifluorometil-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona (0.330 g, 1.0 mmol) y carbonato de guanidina (0.45 g, 2.50 mmol). Después de la purificación por cromatografía flash (heptano/EtOAc 1:2), el compuesto del título fue obtenido (0.170 g, 51 %).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 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 10**

**5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-N-[6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-3-il]pirimidin-2-amina**



5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenido en el Ejemplo 7) (50 mg, 180 μmol) y 4-[(5-bromopiridin-2-il)metil]morfolina (como es definido en WO 200190072) (46.4 mg, 180 μmol) en dioxano

seco (2.3 mL) fueron purgados con Ar (g) durante 10 min. Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (8.3 mg, 9 μmol), X-

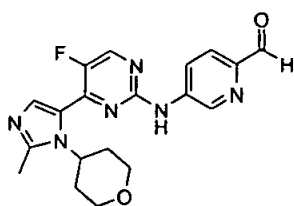
Fos (8.6 mg, 18  $\mu$ mol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (102 mg, 289  $\mu$ mol) fueron añadidos y Ar (g) fue burbujeado a través de la mezcla durante 5 min antes de calentar a 90 °C durante 72 h. La mezcla se dejó enfriar, diluida con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y filtrada a través de tierra diatomácea. Los productos orgánicos fueron lavados con agua, secados ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrados y concentrados.

- 5 El crudo fue purificado por cromatografía flash en gel de sílice EtOAc/MeOH 20:1–4:1, el residuo fue disuelto en  $\text{CHCl}_3$  y filtrado a través de fibra de vidrio apretadamente empacada y concentrado para dar 33 mg (40%) del compuesto del título.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD, 298 K)  $\delta$  8.75 (d, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 8.11 (dd, 1 H), 7.47–7.43 (m, 2 H), 5.16 (m, 1 H), 3.94 (m, 2 H), 3.70 (t, 4 H), 3.61 (s, 2 H), 3.24 (m, 2 H), 2.63  
10 (s, 3 H), 2.51 (t, 4 H), 2.37 (m, 2 H), 1.88 (m, 2 H); MS (ES)  $m/z$  454 (M+1).

### Ejemplo 11

**5-({5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)piridina-2-carbaldehído**



15

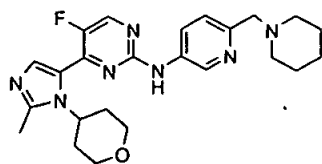
5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenido en el Ejemplo 7) (1.3 g, 4.7 mmol) y 5-bromopiridina-2-carbaldehído (872 mg, 4.69 mmol) en dioxano seco (60 mL) fueron purgados con Ar (g) durante 10 min.  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (258 mg, 281  $\mu$ mol), X-Fos (268 mg, 562  $\mu$ mol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2.9 g, 8.91 mmol)  
20 fueron añadidos y Ar (g) fue burbujeado a través de la mezcla durante 5 min antes de calentar a 90 °C durante 68 h. La mezcla se dejó enfriar, diluida con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y filtrada a través de tierra diatomácea y concentrada. El residuo fue redisuelto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y los productos orgánicos fueron lavados con agua, la fase acuosa fue lavada nuevamente con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los productos orgánicos combinados fueron secados ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrados y  
25 concentrados. El crudo fue combinado con aquel de otra reacción idéntica, con la excepción de que cantidades diferentes de materiales de partida fueron usados: 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (1.1 g, 3.97 mmol), 5-bromopiridina-2-carbaldehído (738 mg, 3.97 mmol), dioxano seco (51 mL),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (21 mg, 238  $\mu$ mol), X-Fos (227 mg, 476  $\mu$ mol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2.456 g, 7.54

corrido con ESI en modo positivo. El Voltaje Capilar fue 3kV y el Voltaje del Cono fue 30V. El disparo, UV y señal MS mezclados, determinaron la recolección de la fracción.

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 C<sub>8</sub> 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 NH<sub>4</sub>OAc en MilliQ agua y 5% MeCN) a 100% B (5% 0.01M NH<sub>4</sub>OAc en agua MilliQ y 95% MeCN) fue aplicado para la separación LC a una tasa de flujo de 1.2ml/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.

### Ejemplo 12

15 **5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-N-[6-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il]pirimidin-2-amina**



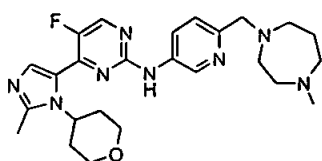
Amina: piperidina;

Rendimiento (%): T de Ret. (min): 0.66

20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K) δ ppm 9.64 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 7.94 (dd, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 5.00 (m, 1 H), 3.79 (dd, 2 H), 3.47 (s, 2 H), 3.06 (m, 2 H), 2.35 (m, 4 H), 2.16 (m, 2 H), 1.76 (m, 2 H), 1.49 (m, 4 H), 1.39 (m, 2 H); m/z 452 (M+1).

### 25 Ejemplo 13

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



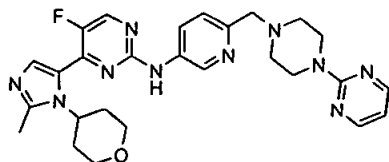
Amina: 1-metil-1,4-diazepano

Rendimiento (%): 37; T de Ret. (min): 0.62

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K) δ ppm 9.63 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H),  
 7.95 (dd, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 5.00 (m, 1 H), 3.80 (dd, 2 H), 3.65 (s, 2 H), 3.08 (m, 2 H),  
 2.66 (m, 4 H), 2.56 (m, 2 H, parcialmente oscurecido por DMSO), 2.24 (s, 3 H), 2.16 (m, 2  
 H), 1.67 – 1.80 (m, 4 H); m/z 481(M+1).

### Ejemplo 14

10 **5-Fluoro-4-[(2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il)-N-{6-[(4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metyl]piridin-3-il}pirimidin-2-amina**



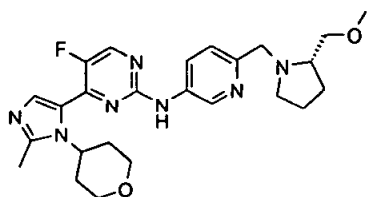
Amina: 2-piperazin-1-ilpirimidina

Rendimiento (%): 60; T de Ret. (min): 0.82

15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K) δ ppm 9.67 (s, 1 H), 8.70 (d, 1 H), 8.60 (d, 1 H),  
 8.35 (d, 2 H), 7.98 (dd, 1 H), 7.37 (m, 2 H), 6.61 (t, 1 H), 5.01 (m, 1 H), 3.81 (dd, 2 H),  
 3.73 (m, 4 H), 3.58 (s, 2 H), 3.07 (m, 2 H), 2.47 (m, 4 H), 2.16 (m, 2 H), 1.78 (m, 2 H) m/z  
 531 (M+1).

### Ejemplo 15

20 **5-Fluoro-N-(6-{[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil}piridin-3-il)-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina**



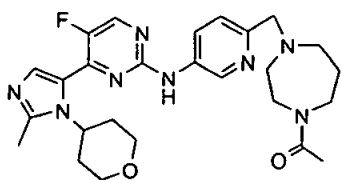
Amina: (2S)-2-(metoximetil)pirrolidina

Rendimiento (%): 100; T de Ret. (min): 0.70

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K) δ ppm 9.62 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 7.93 (dd, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 5.00 (m, 1 H), 4.06 (d, 1 H), 3.79 (dd, 2 H), 3.47 (d, 1 H), 3.24 (s, 3 H), 3.06 (m, 2 H), 2.84 (m, 1 H), 2.75 (m, 1 H), 2.14 – 2.26 (m, 3 H), 1.85 (m, 2 H), 1.76 (m, 2 H), 1.63 (m, 2 H), 1.50 (m, 1 H); m/z 482 (M+1).

### Ejemplo 16

*N*-{6-[(4-Acetil-1,4-diazepan-1-il)metil]piridin-3-il}-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina



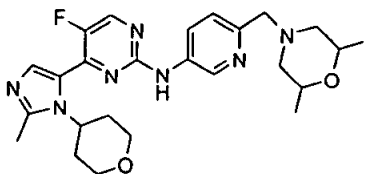
Amina: 1-(1,4-diazepan-1-il)etanona:

Rendimiento (%): 61; T de Ret. (min): 0.68

m/z 509 (M+1).

### Ejemplo 17

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

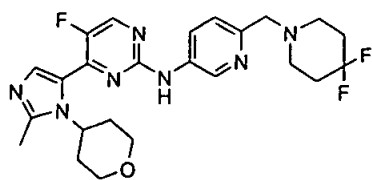


Amina: 2,6-dimetilmorfolina

Rendimiento (%): 100; T de Ret. (min): 0.81 m/z 482 (M+1).

### Ejemplo 18

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



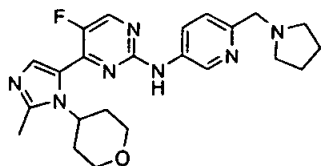
Amina: 4,4-difluoropiperidina

Rendimiento (%): 77; T de Ret. (min): 0.90

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K) δ ppm 9.67 (s, 1 H), 8.69 (d, 1 H), 8.59 (d, 1 H),  
 5 7.97 (dd, 1 H), 7.34 – 7.35 (m, 2 H), 5.00 (m, 1 H), 3.80 (dd, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 3.07 (m, 2  
 H), 2.16 (m, 2 H), 1.91 – 2.00 (m, 4 H), 1.76 (m, 2 H); *m/z* 488 (M+1).

### Ejemplo 19

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



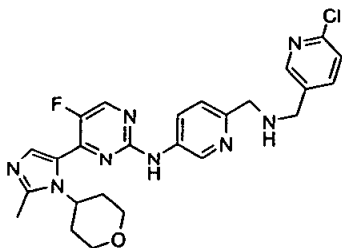
Amina: pirrolidina

Rendimiento (%): 55; T de Ret. (min): 0.61

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K) δ ppm 9.63 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H),  
 15 7.93 (dd, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 5.01 (m, 1 H), 3.79 (dd, 2 H), 3.63 (s, 2 H),  
 3.05 (m, 2 H), 2.46 (m, 4 H), 2.16 (m, 2 H), 1.76 (m, 2 H), 1.69 (m, 4 H); *m/z* 438 (M+1).

### Ejemplo 20

N-[6-({(6-cloropiridin-3-il)metil}amino)metil]piridin-3-il]-5-fluoro-4-[2-metil-  
 20 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina



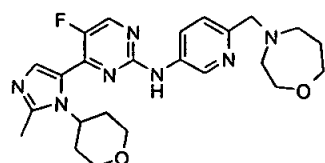
Amina: (6-cloropiridin-3-il)metanamina

Rendimiento (%): 50; T de Ret. (min): 0.79

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K) δ ppm 9.63 (s, 1 H), 8.68 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 8.36 (d, 1 H), 7.95 (dd, 1 H), 7.84 (dd, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.34 – 7.37 (m, 2 H), 5.00 (m, 1 H), 3.80 (dd, 2 H), 3.72 (m, 4 H), 3.06 (m, 2 H), 2.15 (m, 2 H), 1.76 (m, 2 H); *m/z* 509 (M+1).

### Ejemplo 21

**5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-N-[6-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)piridin-3-il]pirimidin-2-amina**



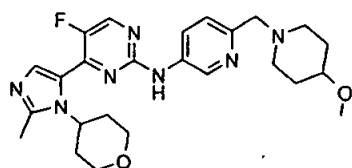
Amina: 1,4-oxazepano

Rendimiento (%): 39; T de Ret. (min): 0.68

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K) δ ppm 9.64 (s, 1 H), 8.67 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 7.96 (dd, 1 H), 7.34 – 7.38 (m, 2 H), 5.00 (m, 1 H), 3.80 (dd, 2 H), 3.68 – 3.71 (m, 4 H), 3.60 (m, 2 H), 3.08 (m, 2 H), 2.65 (m, 4 H), 2.16 (m, 2 H), 1.74 – 1.83 (m, 4 H); *m/z* 468 (M+1).

### Ejemplo 22

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



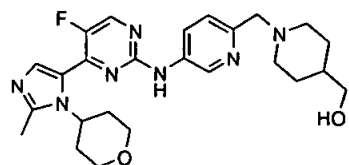
Amina: 4-metoxipiperidina

Rendimiento (%): 76; T de Ret. (min): 0.68

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K) δ ppm 9.64 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 7.95 (dd, 1 H), 7.30 – 7.35 (m, 2 H), 5.00 (m, 1 H), 3.79 (dd, 2 H), 3.49 (s, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 3.16 (m, 1 H), 3.05 (m, 2 H), 2.66 (m, 2 H), 2.09 – 2.21 (m, 4 H), 1.82 (m, 2 H), 1.76 (m, 2 H), 1.41 (m, 2 H); *m/z* 482 (M+1).

**Ejemplo 23**

**(1-{[5-({5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)piridin-2-il]metil}piperidin-3-il)metanol**



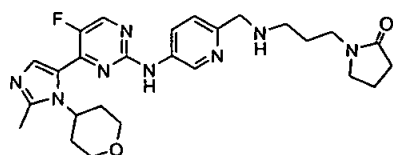
Amina: 3-piperidilmetanol

Rendimiento (%): 60; T de Ret. (min): 0.62

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K) δ ppm 9.63 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 7.94 (dd, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 4.99 (m, 1 H), 4.36 (t, 1 H), 3.80 (dd, 2 H), 3.49 (dd, 2 H), 3.15 – 3.27 (m, 2 H), 3.07 (m, 2 H), 2.84 (m, 1 H), 2.70 – 2.72 (m, 1 H), 2.53 (s, 3 H), 2.16 (m, 2 H), 1.95 (m, 1 H), 1.76 (m, 2 H), 1.57 – 1.70 (m, 4 H), 1.45 (m, 1 H), 0.88 (m, 1 H); m/z 482 (M+1).

**Ejemplo 24**

**1-[3-({[5-({5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)piridin-2-il]metil}amino)propil]pirrolidin-2-ona**

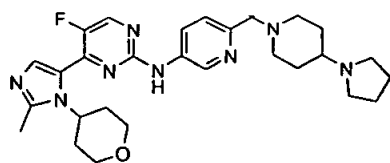


Amina: 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona

Rendimiento (%): 72; T de Ret. (min): 0.61 m/z 509 (M+1).

**Ejemplo 25**

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



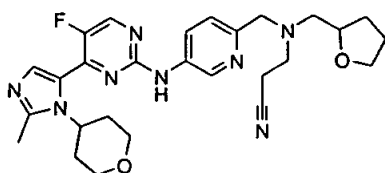
Amina: 4-pirrolidin-1-ilpiperidina

Rendimiento (%): 53; T de Ret. (min): 0.64

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K) δ ppm 9.64 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 7.95 (dd, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 5.00 (m, 1 H), 3.79 (m, 2 H), 3.48 (s, 2 H), 3.05 (m, 2 H), 2.78 (m, 2 H), 2.45 (br. s., 4 H), 2.16 (m, 2 H), 1.92 – 2.03 (m, 3 H), 1.77 (m, 4 H), 1.65 (br. s., 4 H), 1.39 (m, 2 H); *m/z* 521 (M+1).

### Ejemplo 26

3-[(5-{5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)piridin-2-il]metil}(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]propanonitrilo



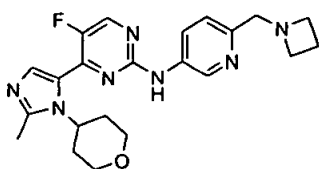
Amina: 3-(oxolan-2-ilmetilamino)propanonitrilo

Rendimiento (%): 64; T de Ret. (min): 0.86

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K) δ ppm 9.65 (s, 1 H), 8.69 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 7.97 (dd, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 5.00 (m, 1 H), 3.92 (m, 1 H), 3.78 – 3.84 (m, 3 H), 3.68 – 3.75 (m, 2 H), 3.60 (m, 1 H), 3.11 (m, 2 H), 2.76 – 2.88 (m, 2 H), 2.64 – 2.68 (m, 2 H), 2.56 – 2.58 (m, 2 H), 2.17 (m, 2 H), 1.84 – 1.92 (m, 1 H), 1.73 – 1.78 (m, 4 H), 1.42 – 1.51 (m, 1 H); *m/z* 521 (M+1).

### Ejemplo 27

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

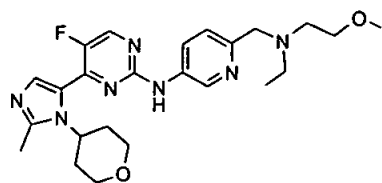


Amina: azetidina

Rendimiento (%): 44; T de Ret. (min): 0.59 *m/z* 424 (M+1).

**Ejemplo 28**

*N*-(6-([Etil(2-metoxietil)amino]metil}piridin-3-il)-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina



5

Amina: N-(2-metoxietil)etanamina

Rendimiento (%): 46; T de Ret. (min): 0.71

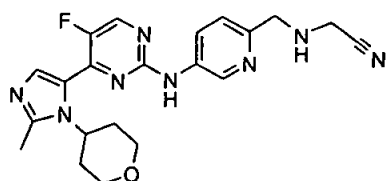
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K) δ ppm 9.62 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 7.94 (dd, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 5.00 (m, 1 H), 3.80 (dd, 2 H), 3.64 (s, 2 H), 3.41 (t, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 3.08 (m, 2 H), 2.62 (t, 2 H), 2.16 (m, 2 H), 1.76 (m, 2 H), 0.98 (t, 3 H); *m/z* 470 (M+1).

10

**Ejemplo 29**

(([5-([5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)piridin-2-il]metil}amino)acetonitrilo

15



Amina: 2-aminoacetonitrilo

Rendimiento (%): 42; T de Ret. (min): 0.67

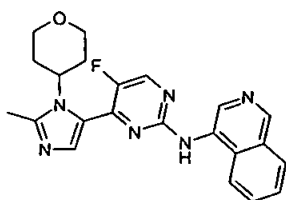
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298 K) δ ppm 9.66 (s, 1 H), 8.70 (d, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 7.96 (dd, 1 H), 7.31 – 7.35 (m, 2 H), 5.00 (m, 1 H), 3.79 – 3.83 (m, 4 H), 3.65 (m, 2 H), 3.06 (m, 2 H), 2.16 (m, 2 H), 1.76 (m, 2 H); *m/z* 423 (M+1).

20

**Ejemplo 30**

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

25

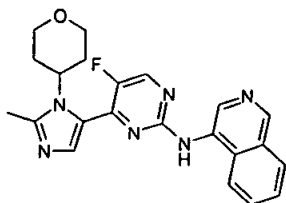


El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Método General A usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenido en el Ejemplo 7) (50 mg, 0.18 mmol) y 4-bromo-isoquinolina (37 mg, 0.18 mmol) para dar el compuesto del título (11 mg, 15%).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 9.08 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 8.41 (d,  $J=3.03$  Hz, 1 H) 8.14 (d,  $J=7.83$  Hz, 1 H) 8.06 (d,  $J=8.34$  Hz, 1 H) 7.77 (m, 1 H) 7.70 (m, 1 H) 7.43 (m, 1 H) 4.96 (m, 1 H) 3.63 (m, 2 H) 2.64 (m, 2 H) 2.49 (s, 3 H) 2.14–2.04 (m, 2 H), 1.39 (m, 2 H); MS (ES)  $m/z$  405 ( $M+1$ ).

### Ejemplo 31

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

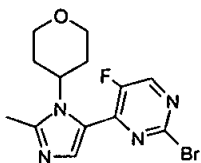


El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Método General A usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (obtenido en el Ejemplo 7) (50 mg, 0.18 mmol) y 4-bromopiridina (35 mg, 0.18 mmol) para dar el compuesto del título (29 mg, 45%) el cual fue luego transformado a la sal de hidrocloreuro como es definido en el Método General A.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.44 (m, 2 H) 8.38 (d,  $J=2.78$  Hz, 1 H) 7.91 (br s, 1 H) 7.66 (d,  $J=4.04$  Hz, 1 H) 7.54 (m, 2 H) 5.10 (m, 1 H) 4.07 (m, 2 H) 3.33 (m, 2 H) 2.65 (s, 3 H) 2.50 (m, 2 H) 1.88 (m, 2 H); MS (ES)  $m/z$  355 ( $M+1$ ).

### Ejemplo 32

**2-Bromo-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidina**

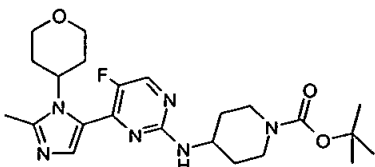


Trimetilsilil bromuro (6.4 mL, 49 mmol) fue añadido en forma de gotas a 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (1.5g, 5.4 mmol) en CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> (60 mL) bajo una atmósfera de argón seguido por la adición de *t*-Butilnitrito (12 mL, 100 mmol). La reacción fue agitada a t.a. durante 5 horas antes de que NaHCO<sub>3</sub> sat (ac): H<sub>2</sub>O (1:1, 100 mL) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) fueran añadidos. La mezcla fue extraída y la fase acuosa fue lavada con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 mL). Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas y el solvente fue evaporado al *vacío* para dar el producto del título (1.48g, 80%).

<sup>1</sup>H NMR (400.MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.44 (d, 1 H) 7.83 (d, 1 H) 5.42 – 5.52 (m, 1 H) 4.18 (dd, 2 H) 3.52 – 3.63 (m, 2 H) 2.75 (s, 3 H) 2.35 – 2.49 (m, 2 H) 1.96 – 2.05 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 341/343 (M + 1).

**Ejemplo 33**

***tert*-Butil 4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)piperidina-1-carboxilato**

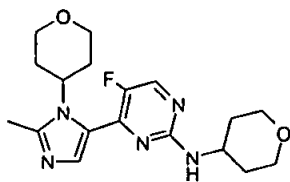


El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Método General B usando 2-bromo-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidina (obtenido en el Ejemplo 32) (900 mg, 2.64 mmol) y *tert*-butil 4-aminopiperidina-1-carboxilato (1.1g , 5.7 mmol) para dar el compuesto del título (560 mg, 46%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.17 (d, 1 H) 7.51 (d, 1 H) 5.07 – 5.20 (m, 1 H) 4.98 (d, 1 H) 4.13 (dd, 2 H) 3.85 – 4.10 (m, 3 H) 3.41 – 3.50 (m, 2 H) 2.89 (t, 2 H) 2.63 (s, 3 H) 2.40 – 2.55 (m, 2 H) 1.99 – 2.08 (m, 2 H) 1.85 – 1.92 (m, 7 H) 1.46 (s, 9 H) 1.38 – 1.44 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 461 (M + 1).

**Ejemplo 34**

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



5

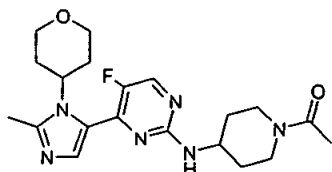
El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Método General B usando 2-bromo-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidina (obtenido en el Ejemplo 32) (40 mg, 0.117 mmol) y tetrahydro-2H-piran-4-amina hidrocloreto (32 mg, 0.234 mmol) para dar el compuesto del título (25 mg, 59%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.18 (d, 1 H) 7.54 (br. s., 1 H) 5.04 (d, 1 H) 4.15 (dd, 2 H) 3.97 – 4.04 (m, 2 H) 3.43 – 3.53 (m, 4 H) 2.61 – 2.67 (m, 3 H) 2.41 – 2.56 (m, 2 H) 2.01 (s, 3 H) 1.90 (dd, 2 H) 1.49 – 1.65 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 362 (M+1).

10

**Ejemplo 35**

**N-(1-Acetilpiperidin-4-il)-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina**



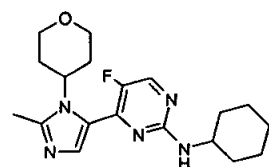
El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Método General C usando *tert*-butil 4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)piperidina-1-carboxilato (obtenido en el Ejemplo 33) (54 mg,

0.117 mmol) y acetil cloruro (8.5 μL, 0.117 mmol) para dar el compuesto del título (38 mg, 81%).

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.17 (d, 1 H) 4.99 – 5.15 (m, 2 H) 4.48 (d, 1 H) 4.12 (dd, 2 H) 3.93 – 4.05 (m, 1 H) 3.76 – 3.85 (m, 1 H) 3.45 (t, 2 H) 3.12 – 3.23 (m, 1 H) 2.77 – 2.87 (m, 1 H) 2.62 (s, 3 H) 2.42 – 2.55 (m, 2 H) 2.10 (s, 3 H) 2.03 – 2.16 (m, 2 H) 1.84 – 1.91 (m, 2 H) 1.35 – 1.51 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 403 (M+1).

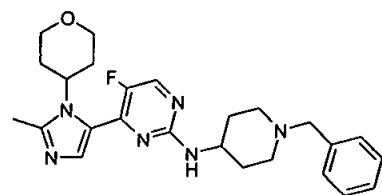
25

**Ejemplo 36*****N-Ciclohexil-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina***

5

El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Método General B usando 2-bromo-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidina (obtenido en el Ejemplo 32) (40 mg, 0.117 mmol) y ciclohexilamina (27  $\mu$ L, 0.24 mmol) para dar el compuesto del título (28 mg, 67%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.15 (d, 1 H) 7.51 (d, 1 H) 5.20 – 5.33 (m, 1 H) 5.03 – 5.12 (m, 1 H) 4.14 (dd, 2 H) 3.43 – 3.54 (m, 2 H) 2.64 (s, 3 H) 2.37 – 2.51 (m, 2 H) 1.99 – 2.07 (m, 2 H) 1.88 – 1.96 (m, 2 H) 1.72 – 1.81 (m, 2 H) 1.58 – 1.68 (m, 1 H) 1.15 – 1.40 (m, 5 H); MS (ESI)  $m/z$  360 (M+1).

15 **Ejemplo 37*****N-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina***

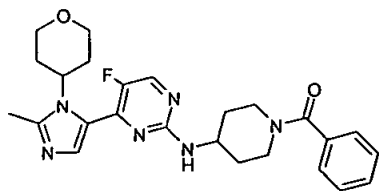
El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Método General B usando 2-bromo-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidina (obtenido en el Ejemplo 32) (40 mg, 0.117 mmol) y 1-bencilpiperidin-4-amina (50  $\mu$ L, 0.25 mmol) para dar el compuesto del título (30 mg, 57%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.16 (d, 1 H) 7.52 (d, 1 H) 7.25 – 7.37 (m, 5 H) 5.16 – 5.28 (m, 1 H) 5.01 (d, 1 H) 4.11 (dd, 2 H) 3.70 – 3.86 (m, 1 H) 3.56 (s, 2 H) 3.40 – 3.52 (m, 2 H) 2.87 (d, 2 H) 2.64 (s, 3 H) 2.37 – 2.53 (m, 2 H) 2.16 (br. s., 2 H) 2.00 – 2.08 (m, 2 H) 1.85 – 1.93 (m, 2 H) 1.53 – 1.68 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  451 (M+1).

25

**Ejemplo 38**

***N*-(1-Benzoilpiperidin-4-il)-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina**

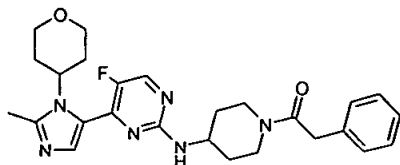


El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Método General C usando *tert*-butil 4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)piperidina-1-carboxilato (obtenido en el Ejemplo 33) (45 mg, 0.1 mmol) y benzoil cloruro (11.5  $\mu$ L, 0.1 mmol) para dar el compuesto del título (26 mg, 57%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.18 (d, 1 H) 7.53 (br. s., 1 H) 7.36 – 7.45 (m, 5 H) 5.04 – 5.17 (m, 2 H) 4.61 (br. s., 1 H) 4.14 (dd, 2 H) 3.98 – 4.10 (m, 1 H) 3.78 (br. s., 1 H) 3.40 – 3.53 (m, 2 H) 3.09 (br. s., 2 H) 2.63 (s, 3 H) 2.42 – 2.56 (m, 2 H) 2.17 (br. s., 2 H) 1.88 (dd, 2 H) 1.37 – 1.62 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  465 (M+1).

**Ejemplo 39**

***5*-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-*N*-[1-(fenilacetil)piperidin-4-il]pirimidin-2-amina**



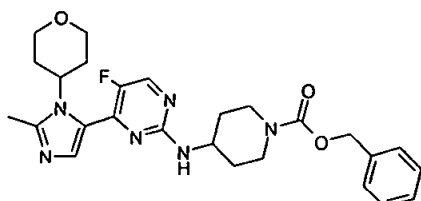
El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Método General C usando *tert*-butil 4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)piperidina-1-carboxilato (obtenido en el Ejemplo 33) (45 mg, 0.1 mmol) y fenilacetil cloruro (13  $\mu$ L, 0.1 mmol) para dar el compuesto del título (27 mg, 58%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.16 (d, 1 H) 7.52 (d, 1 H) 7.19 – 7.39 (m, 5 H) 4.93 – 5.03 (m, 1 H) 4.51 (d, 1 H) 4.12 (dd, 2 H) 3.80 – 4.01 (m, 2 H) 3.76 (s, 2 H) 3.44 (t, 2 H)

3.03 – 3.18 (m, 1 H) 2.80 – 2.92 (m, 1 H) 2.64 (s, 3 H) 2.39 – 2.55 (m, 2 H) 1.83 – 2.12 (m, 4 H) 1.33 – 1.49 (m, 1 H) 1.07 – 1.21 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  479 (M+1).

#### Ejemplo 40

- 5 **Bencil 4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)piperidina-1-carboxilato**

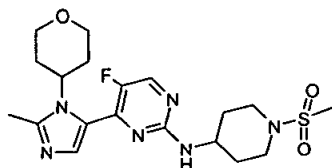


El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Método General C usando *tert*-butil 4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)piperidina-1-carboxilato (obtenido en el Ejemplo 33) (45 mg, 0.1 mmol) y bencil cloroformato (14  $\mu$ L, 0.1 mmol) para dar el compuesto del título (21 mg, 43%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.18 (d, 1 H) 7.53 (br. s., 1 H) 7.29 – 7.42 (m, 5 H) 4.98 – 5.20 (m, 4 H) 4.14 (dd, 4 H) 3.86 – 4.02 (m, 1 H) 3.38 – 3.54 (m, 2 H) 2.90 – 3.12 (m, 2 H) 2.64 (s, 3 H) 2.42 – 2.55 (m, 2 H) 2.00 – 2.11 (m, 2 H) 1.85 – 1.94 (m, 2 H) 1.45 (d, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  495 (M+1).

#### Ejemplo 41

- 20 **5-Fluoro-N-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina**



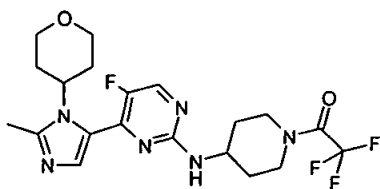
El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Método General D usando *tert*-butil 4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)piperidina-1-carboxilato (obtenido en el Ejemplo 33) (45 mg, 0.1 mmol) y metanosulfonil cloruro (8  $\mu$ L, 0.1 mmol) para dar el compuesto del título (20 mg, 47%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.18 (d, 1 H) 7.53 (d, 1 H) 5.02 – 5.13 (m, 2 H) 4.13 (dd, 2 H) 3.87 – 3.98 (m, 1 H) 3.70 – 3.79 (m, 2 H) 3.41 – 3.51 (m, 2 H) 2.86 – 2.96 (m, 2 H) 2.81 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 2.44 – 2.57 (m, 2 H) 2.12 – 2.22 (m, 2 H) 1.88 (dd, 2 H) 1.60 – 1.73 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 439 (M+1).

5

**Ejemplo 42**

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

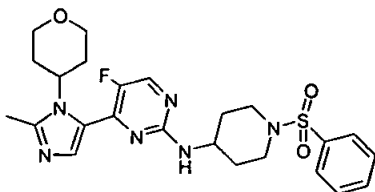


- 10 El compuesto del título fue aislado como un subproducto del Ejemplo 41 (10 mg, 22%).  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.20 (d, 1 H) 7.56 (d, 1 H) 4.98 – 5.13 (m, 2 H) 4.45 (d, 1 H) 4.15 (dd, 2 H) 3.97 – 4.12 (m, 2 H) 3.47 (t, 2 H) 3.24 – 3.35 (m, 1 H) 2.99 – 3.10 (m, 1 H) 2.65 (s, 3 H) 2.46 – 2.59 (m, 2 H) 2.15 – 2.25 (m, 2 H) 1.85 – 1.93 (m, 2 H) 1.48 – 1.62 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 457 (M+1).

15

**Ejemplo 43**

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

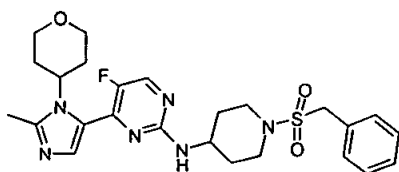


- 20 El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Método General D usando *tert*-butil 4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)piperidina-1-carboxilato (obtenido en el Ejemplo 33) (45 mg, 0.1 mmol) y bencenosulfonil cloruro (12.5 μL, 0.1 mmol) para dar el compuesto del título (35 mg, 71%).
- 25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.12 (d, 1 H) 7.72 – 7.81 (m, 2 H) 7.60 – 7.68 (m, 1 H) 7.56 (t, 2 H) 7.50 (d, 2 H) 4.98 – 5.09 (m, 2 H) 3.94 (d, 2 H) 3.63 – 3.77 (m, 3 H) 3.34 (t, 2

H) 2.61 (s, 3 H) 2.45 – 2.55 (m, 2 H) 2.33 – 2.44 (m, 2 H) 2.06 – 2.15 (m, 2 H) 1.76 – 1.85 (m, 2 H) 1.58 – 1.72 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  501 (M+1).

#### Ejemplo 44

- 5 *N*-[1-(bencilsulfonyl)piperidin-4-il]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina



- El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Método General D usando *tert*-butil 4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)piperidina-1-carboxilato (obtenido en el Ejemplo 33) (45 mg, 0.1 mmol) y fenilmetanosulfonyl cloruro (19 mg, 0.1 mmol) para dar el compuesto del título (28 mg, 56%).

- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.16 (d, 1 H) 7.51 (d, 1 H) 7.35 – 7.44 (m, 5 H) 5.00 – 5.13 (m, 1 H) 4.93 (d, 1 H) 4.24 (s, 2 H) 4.11 (dd, 2 H) 3.73 – 3.87 (m, 1 H) 3.61 (d, 2 H) 3.37 – 3.49 (m, 2 H) 2.68 – 2.77 (m, 2 H) 2.63 (s, 3 H) 2.40 – 2.54 (m, 2 H) 1.95 – 2.05 (m, 2 H) 1.82 – 1.90 (m, 2 H) 1.39 – 1.52 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  515 (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 condiciones 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, jarabe, 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

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 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 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.

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 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.

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 recubierta con un agente de recubrimiento tal como hidroxipropil metilcelulosa).

La presente invención proporciona además un proceso para la preparación de una  
5 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.

10 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 ácido para llevar el pH de la formulación final a alrededor de un pH en el rango de alrededor de 4  
15 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  
20 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.

25

### 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  
30 prevención y/o tratamiento de condiciones 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 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  
Creutzfeldt–Jakob 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, esquizotrasornos afectivos incluyendo esquizofrenia, y distimia.

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

Una realización de la presente invención se relaciona con el uso de un compuesto de 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.

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 tratar la osteoporosis.

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

25

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 formación de nuevos huesos en mamíferos.

30 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 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  
5 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  
10 ósea que comprende administrar a un mamífero que necesita de tal 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 densidad  
15 mineral ósea que comprende administrar a un mamífero que necesita de tal 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 reducir la incidencia de  
20 fractura que comprende administrar a un mamífero que necesita de tal 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 mejorar la curación de  
25 fracturas que comprende administrar a un mamífero que necesita de tal 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 dichos métodos y donde dicho  
30 mamífero es un humano.

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.

- 5 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 incluidas en el término
- 10 osteoporosis. Además de esto, estos inhibidores de la GSK3 pueden también ser usados en tratamientos del mieloma. Estos Inhibidores de la GSK3 pueden ser administrados localmente o sistémicamente, en diferentes regímenes de formulación, para tratar estas afecciones.
- 15 La promoción y el aumento de la formación ósea hace a los compuestos de la fórmula (I) definidos aquí anteriormente, adecuados para reducir la incidencia de fractura, reducir la tasa de fractura y/o aumentar la tasa de curación de fracturas, aumentar la formación del callo óseo y/o la formación de nuevos huesos en mamíferos.
- 20 El uso para promover y aumentar la formación de nuevos huesos puede estar en conexión con la cirugía. Esta presente invención puede ser usada durante la cirugía, donde el cirujano que trata al paciente colocará la presente invención localmente en una formulación apropiada, cerca del hueso deficiente y/o en la cavidad corporal. El hueso puede por ejemplo haber sido roto, y utilizando la presente invención como se describió y reivindicó
- 25 aquí será entonces colocado en o cerca de la fractura durante la reparación de la fractura abierta. En algunos ejemplos las piezas de hueso pueden perderse (por ejemplo después de la eliminación de un tumor o heridas graves), y utilizando la presente invención como se describió y reivindicó aquí será entonces colocada cerca del sitio de la cirugía constructiva del hueso.

La presente invención se relaciona también con el uso del compuesto de fórmula (I) como el definido en la presente invención en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de afecciones asociadas con la glicógeno sintasa quinasa-3.

- 5 La presente invención también proporciona un método de tratamiento y/o prevención de afecciones asociadas con la glicógeno sintasa quinasa-3 que comprende administrar a un mamífero, incluyendo un humano en necesidad de tal tratamiento y/o prevención una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (I) como el definido en la presente invención.

10

La dosis requerida para el tratamiento terapéutico o preventivo de una enfermedad particular será necesariamente variada dependiendo del huésped tratado, la ruta de administración y la severidad de la enfermedad que está siendo tratada.

- 15 Para uso veterinario las cantidades de los diferentes componentes, la forma de dosificación y la dosis del medicamento pueden variar y dependerán de varios factores tal como, por ejemplo el requerimiento individual del animal tratado.

En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" también incluye

- 20 "prevención" a menos que existan indicaciones específicas en contrario. Los términos "terapéutica" y "terapéuticamente" deberán ser construidos en correspondencia.

En el contexto de la presente descripción, el término "trastorno" también incluye

"afección" a menos que existan indicaciones específicas en contrario.

25

### **Farmacología**

#### ***Determinación de la Competencia ATP en Ensayo GSK3 $\beta$ de Proximidad de Centelleo.***

#### ***Ensayo GSK3 $\beta$ de Proximidad de Centelleo.***

- 30 Los experimentos de competencia fueron llevados a cabo por duplicado con 10 concentraciones diferentes de los inhibidores en placas de microtítulo de fondo claro (Wallac, Finlandia). Un sustrato de péptidos biotinilados, Biotin-Ala-Ala-Glu-Glu-Leu-

Asp-Ser-Arg-Ala-Gly-Ser(PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)-Pro-Gln-Leu (AstraZeneca, Lund), fue añadido a una concentración final de 1 µM en un buffer de ensayo que contiene 1 mU de GSK3β humana recombinante (Dundee University, UK), 12 mM ácido morfolinapropanosulfónico (MOPS), pH 7.0, 0.3 mM EDTA, 0.01% β-mercaptoetanol, 0.004 % Brij 35 (un  
5 detergente natural), 0.5 % glicerol y 0.5 µg BSA/25 µl. La reacción fue iniciada por la adición de 0.04 µCi [γ-<sup>33</sup>P]ATP (Amersham, UK) y ATP no marcado a una concentración final de 1 µM y volumen de ensayo de 25 µl. Después de la incubación durante 20 minutos 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  
10 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<sub>m</sub> de ATP para GSK3β, usado para calcular las constantes de inhibición (K<sub>i</sub>) de los diferentes  
15 compuestos, fue 20 µM.

Las siguientes abreviaturas han sido usadas:

|        |                                   |
|--------|-----------------------------------|
| MOPS   | Ácido morfolinapropanosulfónico   |
| EDTA   | Ácido etilenodiaminatetraacético  |
| 20 BSA | Albúmina de Suero Bovino          |
| ATP    | Trifosfato de Adenosina           |
| SPA    | Ensayo de Proximidad de Centelleo |
| GSK3   | Glicógeno sintasa quinasa 3       |

## 25 *Resultados*

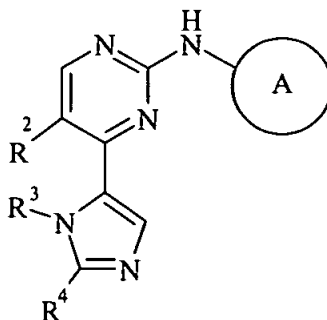
Los valores K<sub>i</sub> típicos para los compuestos de la presente invención están en el rango de alrededor de 0.001 a alrededor de 10,000 nM. Otros valores para K<sub>i</sub> están en el rango de alrededor de 0.001 a alrededor de 1000 nM. Valores adicionales para K<sub>i</sub> están en el rango de alrededor de 0.001 nM a alrededor de 300 nM.

Tabla 1. Resultados del espécimen a partir del ensayo.

| Ejemplo no | K <sub>i</sub> (nM) | Ejemplo no | K <sub>i</sub> (nM) |
|------------|---------------------|------------|---------------------|
| 1          | 220                 | 25         | 210                 |
| 2          | 49                  | 26         | 75                  |
| 3          | 530                 | 27         | 330                 |
| 4          | 2600                | 28         | 280                 |
| 5          | 28                  | 29         | 48                  |
| 6          | 1100                | 30         | 200                 |
| 10         | 64                  | 31         | 39                  |
| 12         | 260                 | 33         | 210                 |
| 13         | 290                 | 34         | 87                  |
| 14         | 10                  | 35         | 120                 |
| 15         | 1300                | 36         | 16                  |
| 16         | 75                  | 37         | 140                 |
| 17         | 760                 | 38         | 57                  |
| 18         | 42                  | 39         | 36                  |
| 19         | 210                 | 40         | 31                  |
| 20         | 37                  | 41         | 120                 |
| 21         | 79                  | 42         | 91                  |
| 22         | 150                 | 43         | 53                  |
| 23         | 170                 | 44         | 80                  |
| 24         | 230                 |            |                     |

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

donde:

A es heterociclil o carbociclil; donde dicho heterociclil o carbociclil es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más  $R^1$  y donde si dicho heterociclil contiene una mitad  $-NH-$  ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por un grupo  $-R^5-R^7$ , con la condición de que dicho carbociclil no sea fenil;

$R^1$  es seleccionado de halo, nitro, ciano, hidroxil, amino, sulfamilo, carbamilo,  $C_{1-3}$ alquil, un carbociclil, un heterociclil y un grupo  $-R^6-R^7$ , donde dicho  $C_{1-3}$ alquil es opcionalmente sustituido por uno o más halo y donde dicho carbociclil o heterociclil opcionalmente forma un sistema de anillos conjugado junto con A;

$R^2$  es seleccionado de halo, nitro, trifluorometil, trifluorometoxi y ciano;

$R^3$  es seleccionado de metil,  $C_6$ alquil,  $C_6$ alquenil,  $C_6$ alquinil, un carbociclil no aromático de 6 miembros y un heterociclil no aromático de 6 miembros, donde dicho  $C_6$ alquil,  $C_6$ alquenil,  $C_6$ alquinil, carbociclil o heterociclil es opcionalmente sustituido por uno o más halo, ciano, trifluorometoxi,  $C_{1-3}$ haloalquil o  $C_{1-3}$ alquil;

$R^4$  es seleccionado de hidrógeno,  $C_{1-3}$ alquil, ciano y  $C_{1-3}$ haloalquil, donde dicho  $C_{1-3}$ alquil o  $C_{1-3}$ haloalquil es opcionalmente sustituido con uno o más  $OR^8$ ; donde  $R^8$  es independientemente seleccionado de hidrógeno,  $C_{1-6}$ alquil o  $C_{1-6}$ haloalquil;

$R^5$  es seleccionado de  $-C(O)N(R^9)-$ ,  $-S(O)_z-$ ,  $-SO_2N(R^{10})-$ ,  $-SO_2O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$  y  $(-CH_2-)_m$ ; donde  $R^9$  y  $R^{10}$  son independientemente seleccionados de hidrógeno o  $C_{1-6}$ alquil y donde dicho  $C_{1-6}$ alquil es opcionalmente sustituido por uno o más  $R^{19}$ ; y donde  $m$  es 0, 1, 2 ó 3 y donde  $z$  es 1 ó 2;

5

$R^6$  es seleccionado de  $-O-$ ,  $-N(R^{11})C(O)-$ ,  $-C(O)N(R^{12})-$ ,  $-S(O)_r-$ ,  $-SO_2N(R^{13})-$ ,  $-N(R^{14})SO_2-$ ,  $-(CH_2)_pN(R^{15})-$ ,  $-OSO_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-N(R^{16})C(O)O-$ ,  $-N(R^{17})C(O)N(R^{18})-$  y  $(-CH_2-)_n$ ; donde  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  y  $R^{18}$  son independientemente seleccionados de hidrógeno o  $C_{1-6}$ alquil y donde dicho  $C_{1-6}$ alquil es  
10 opcionalmente sustituido por uno o más  $R^{19}$ ; y donde  $n$  es 0, 1, 2 ó 3 y donde  $p$  es 0, 1, 2 ó 3 y donde  $r$  es 0, 1 ó 2;

$R^7$  es seleccionado de hidrógeno,  $C_{1-6}$ alquil,  $C_{2-6}$ alquenil,  $C_{2-6}$ alquinil,  $-C_{1-4}$ alquilcarbociclil,  $-C_{1-4}$ alquilheterociclil, carbociclil y heterociclil; donde  $R^7$  puede ser  
15 opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más  $R^{20}$ ; y donde si dicho heterociclil contiene una mitad  $-NH-$  ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de  $R^{21}$ ;

$R^{19}$  y  $R^{20}$  son independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, hidroxil, amino, carboxi, carbamoil, sulfamoil,  $C_{1-6}$ alquil,  $C_{2-6}$ alquenil,  $C_{2-6}$ alquinil,  $C_{1-6}$ alcoxi,  $C_{1-6}$ alcoxi $C_{1-6}$ alcoxi,  $C_{1-6}$ alcanoil,  $N-(C_{1-6}$ 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 $S(O)_a$ ,  $C_{1-6}$ alcoxycarbonil,  $N-(C_{1-6}$ alquil)sulfamoil,  $N,N-(C_{1-6}$ alquil) $_2$ sulfamoil,  $C_{1-6}$ alquilsulfonilamino, carbociclil, heterociclil, carbociclil $C_{1-6}$ alquil- $R^{22}-$ , heterociclil $C_{1-6}$ alquil- $R^{23}-$ , carbociclil- $R^{24}-$  y heterociclil- $R^{25}-$ ; donde  $a$  es 0, 1 ó 2; y donde  $R^{19}$  y  $R^{20}$   
25 independientemente uno de otro es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más  $R^{26}$ ; y donde si dicho heterociclil contiene una mitad  $-NH-$  ese nitrógeno es opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de  $R^{27}$ ;

30  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$  y  $R^{25}$  son independientemente seleccionados de  $-O-$ ,  $-N(R^{28})-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-N(R^{29})C(O)-$ ,  $-C(O)N(R^{30})-$ ,  $-S(O)_s-$ ,  $-SO_2N(R^{31})-$  y  $-N(R^{32})SO_2-$ ; donde  $R^{28}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{31}$  y  $R^{32}$  son independientemente seleccionados de hidrógeno o  $C_{1-6}$ alquil y  $s$  es 0, 1 ó 2;

$R^{21}$  y  $R^{27}$  son independientemente seleccionados de  $C_{1-6}$ alquil,  $C_{1-6}$ alcanoil,  $C_{1-6}$ alquilsulfonil,  $C_{1-6}$ alcoxycarbonil, carbamoil,  $N$ -( $C_{1-6}$ alquil)carbamoil,  $N,N$ -( $C_{1-6}$ alquil)carbamoil, carbociclil, heterociclil,  $-C_{1-6}$ alquilcarbocilil,  $-C_{1-6}$ alquilheterociclil, benciloxycarbonil, benzoil y fenilsulfonil; donde  $R^{21}$  y  $R^{27}$  independientemente uno de otro es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más  $R^{33}$ ; y

$R^{26}$  y  $R^{33}$  son independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano,  $-C_{1-3}$ alquilhidroxi,  $-C_{1-3}$ alquilmetoxi,  $-C_{1-3}$ alquiletoxi,  $-C_{1-3}$ alquilisopropoxi, hidroxi, trifluorometoxi, trifluorometil, amino, carboxi, carbamoil, mercapto, sulfamoil, metil, etil, ciclopropil, ciclobutil, metoxi, etoxi, acetil, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino,  $N$ -metil- $N$ -etilamino, acetilamino,  $N$ -metilcarbamoil,  $N$ -etilcarbamoil,  $N,N$ -dimetilcarbamoil,  $N,N$ -dietilcarbamoil,  $N$ -metil- $N$ -etilcarbamoil, metiltio, etiltio, metilsulfonil, etilsulfonil, mesil, etilsulfonil, metoxycarbonil, etoxycarbonil,  $N$ -metilsulfamoil,  $N$ -etilsulfamoil,  $N,N$ -dimetilsulfamoil,  $N,N$ -dietilsulfamoil,  $N$ -metil- $N$ -etilsulfamoil, carbociclo y heterociclo; donde dicho carbociclo o heterociclo es opcionalmente sustituido por halo, metil, trifluorometil, ciano o etil;

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

20

2. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por que A es heterociclil o carbociclil; donde dicho heterociclil o carbociclil es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más  $R^1$  y donde si dicho heterociclil contiene una mitad  $-NH-$  ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por  $-R^5-R^7$ , con la condición de que dicho carbociclo no sea fenil;

25

$R^1$  es seleccionado de halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, sulfamoil, carbamoil,  $C_{1-3}$ alquil, un carbociclil, un heterociclil y un grupo  $-R^6-R^7$ , donde dicho  $C_{1-3}$ alquil es opcionalmente sustituido por uno o más halo y donde dicho carbociclil o heterociclil opcionalmente forma un sistema de anillos conjugado junto con A;

30

$R^2$  es seleccionado de halo, trifluorometil, trifluorometoxi y ciano;

$R^3$  es seleccionado de metil,  $C_6$ alquil,  $C_6$ alquenil,  $C_6$ alquinil, un carbociclil no aromático de 6 miembros y un heterociclil no aromático de 6 miembros, donde dicho  $C_6$ alquil,  $C_6$ alquenil,  $C_6$ alquinil, carbociclil o heterociclil es opcionalmente sustituido por uno o más  
5 halo, ciano, trifluorometoxi,  $C_{1-3}$ haloalquil o  $C_{1-3}$ alquil;

$R^4$  es seleccionado de hidrógeno,  $C_{1-3}$ alquil, ciano y  $C_{1-3}$ haloalquil, donde dicho  $C_{1-3}$ alquil o  $C_{1-3}$ haloalquil es opcionalmente sustituido con uno o más  $OR^8$ ; donde  $R^8$  es independientemente seleccionado de hidrógeno,  $C_{1-6}$ alquil o  $C_{1-6}$ haloalquil;

10

$R^5$  es seleccionado de  $-C(O)N(R^9)-$ ,  $-S(O)_z-$ ,  $-SO_2N(R^{10})-$ ,  $-SO_2O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$  y  $(-CH_2-)_m$ ; donde  $R^9$  y  $R^{10}$  son independientemente seleccionados de hidrógeno o  $C_{1-6}$ alquil y donde dicho  $C_{1-6}$ alquil es opcionalmente sustituido por uno o más  $R^{19}$ ; y donde  $m$  es 0, 1, 2 ó 3 y donde  $z$  es 1 ó 2;

15

$R^6$  es seleccionado de  $-O-$ ,  $-N(R^{11})C(O)-$ ,  $-C(O)N(R^{12})-$ ,  $-S(O)_r-$ ,  $-SO_2N(R^{13})-$ ,  $-N(R^{14})SO_2-$ ,  $-(CH_2)_p N(R^{15})-$ ,  $-OSO_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-N(R^{16})C(O)O-$ ,  $-N(R^{17})C(O)N(R^{18})-$  y  $(-CH_2-)_n$ ; donde  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  y  $R^{18}$  son independientemente seleccionados de hidrógeno o  $C_{1-6}$ alquil y donde dicho  $C_{1-6}$ alquil es  
20 opcionalmente sustituido por uno o más  $R^{19}$ ; donde  $n$  es 0, 1, 2 ó 3 y donde  $p$  es 0, 1, 2 ó 3 y donde  $r$  es 0, 1 ó 2;

$R^7$  es seleccionado de hidrógeno,  $C_{1-6}$ alquil,  $C_{2-6}$ alquenil,  $C_{2-6}$ alquinil,  $-C_{1-4}$ alquilcarbociclil,  $-C_{1-4}$ alquilheterociclil, carbociclil y heterociclil; donde  $R^7$  puede ser  
25 opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más  $R^{20}$ ; y donde si dicho heterociclil contiene una mitad  $-NH-$  ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de  $R^{21}$ ;

$R^{19}$  y  $R^{20}$  son independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, hidroxil, amino, carboxi,  $C_{1-6}$ alquil,  $C_{2-6}$ alquenil,  $C_{2-6}$ alquinil,  $C_{1-6}$ alcoxi,  $C_{1-6}$ alcoxi $C_{1-6}$ alcoxi,  $C_{1-6}$ alcanoil,  $N-(C_{1-6}$ 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 $S(O)_a$ , carbociclil, heterociclil,

30

carbociclilC<sub>1-6</sub>alquil-R<sup>22</sup>-, heterociclilC<sub>1-6</sub>alquil-R<sup>23</sup>-, carbociclil-R<sup>24</sup>- y heterociclil-R<sup>25</sup>-; donde a es 0, 1 ó 2; y donde R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> independientemente uno de otro es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R<sup>26</sup>; y donde si dicho heterociclil contiene una mitad -NH- ese nitrógeno es opcionalmente sustituido por un grupo  
 5 seleccionado de R<sup>27</sup>;

R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup> son independientemente seleccionados de -O-, -N(R<sup>28</sup>)-, -C(O)-, -N(R<sup>29</sup>)C(O)-, -C(O)N(R<sup>30</sup>)-, -S(O)<sub>s</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>31</sup>)- y -N(R<sup>32</sup>)SO<sub>2</sub>-; donde R<sup>28</sup>, R<sup>29</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>31</sup> y R<sup>32</sup> son independientemente seleccionados de hidrógeno o C<sub>1-6</sub>alquil y s es 0, 1 ó 2;

10 R<sup>21</sup> y R<sup>27</sup> son independientemente seleccionados de C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alcanoil, C<sub>1-6</sub>alquilsulfonil, C<sub>1-6</sub>alcocarbonil, carbamoil, N-(C<sub>1-6</sub>alquil)carbamoil, N,N-(C<sub>1-6</sub>alquil)carbamoil, carbociclil, heterociclil, -C<sub>1-6</sub>alquilcarbocilil, -C<sub>1-6</sub>alquilheterociclil, benciloxicarbonil, benzoil y fenilsulfonil; donde R<sup>21</sup> y R<sup>27</sup> independientemente uno de otro  
 15 es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R<sup>33</sup>; y

R<sup>26</sup> y R<sup>33</sup> son independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, -C<sub>1-3</sub>alquilhidroxi, -C<sub>1-3</sub>alquilmetoxi, -C<sub>1-3</sub>alquiletoxi, -C<sub>1-3</sub>alquilisopropoxi, hidroxi, trifluorometoxi, trifluorometil, amino, carboxi, carbamoil, mercapto, sulfamoil, metil, etil, ciclopropil, 20 ciclobutil, metoxi, etoxi, acetil, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metiltio, etiltio, metilsulfinil, etilsulfinil, mesil, etilsulfonil, metoxicarbonil, etoxicarbonil, N,N-dimetilsulfamoil, N,N-dietilsulfamoil, N-metil-N-etilsulfamoil, carbociclo y heterociclo; donde dicho carbociclo o heterociclo es opcionalmente sustituido por halo, metil, trifluorometil, ciano o etil.

25 3. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que A es heterociclil o carbociclil; donde dicho heterociclil o carbociclil es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más R<sup>1</sup> y donde si dicho heterociclil contiene una mitad -NH- ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por -R<sup>5</sup>-R<sup>7</sup> con la condición  
 30 de que dicho carbociclil no sea fenil;

$R^1$  es seleccionado de  $C_{1-3}$ alquil, un carbociclil, un heterociclil y un grupo  $-R^6-R^7$ , donde dicho  $C_{1-3}$ alquil es opcionalmente sustituido por uno o más halo y donde dicho carbociclil o heterociclil opcionalmente forma un sistema de anillos conjugado junto con A;

5  $R^2$  es seleccionado de halo, trifluorometil, trifluorometoxi y ciano;

$R^3$  es seleccionado de metil,  $C_6$ alquil, un carbociclil no aromático de 6 miembros y un heterociclil no aromático de 6 miembros, donde dicho  $C_6$ alquil, carbociclil o heterociclil es opcionalmente sustituido por uno o más halo, ciano, trifluorometoxi,  $C_{1-3}$ haloalquil o  $C_{1-}$   
10  $_3$ alquil;

$R^4$  es seleccionado de hidrógeno,  $C_{1-3}$ alquil, ciano y  $C_{1-3}$ haloalquil, donde dicho  $C_{1-3}$ alquil o  $C_{1-3}$ haloalquil es opcionalmente sustituido con uno o más  $OR^8$ ; donde  $R^8$  es independientemente seleccionado de hidrógeno,  $C_{1-6}$ alquil o  $C_{1-6}$ haloalquil;

15  $R^5$  es seleccionado de  $-C(O)N(R^9)-$ ,  $-S(O)_z-$ ,  $-SO_2N(R^{10})-$ ,  $-SO_2O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$  y  $(-CH_2-)_m$ ; donde  $R^9$  y  $R^{10}$  son independientemente seleccionados de hidrógeno o  $C_{1-6}$ alquil y donde dicho  $C_{1-6}$ alquil es opcionalmente sustituido por uno o más  $R^{19}$ ; y donde m es 0, 1, 2 ó 3 y donde z es 1 ó 2;

20  $R^6$  es seleccionado de  $-O-$ ,  $-N(R^{11})C(O)-$ ,  $-C(O)N(R^{12})-$ ,  $-S(O)_r-$ ,  $-SO_2N(R^{13})-$ ,  $-N(R^{14})SO_2-$ ,  $-(CH_2)_pN(R^{15})-$ ,  $-OSO_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-N(R^{16})C(O)O-$ ,  $-N(R^{17})C(O)N(R^{18})-$ , y  $(-CH_2-)_n$ ; donde  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  y  $R^{18}$  son independientemente seleccionados de hidrógeno o  $C_{1-6}$ alquil y donde dicho  $C_{1-6}$ alquil es  
25 opcionalmente sustituido por uno o más  $R^{19}$ ; y donde n es 0, 1, 2 ó 3 y donde p es 0, 1, 2 ó 3 y donde r es 0, 1 ó 2;

$R^7$  es seleccionado de hidrógeno,  $C_{1-6}$ alquil,  $C_{2-6}$ alquenil,  $C_{2-6}$ alquinil,  $-C_{1-4}$ alquilcarbociclil,  $-C_{1-4}$ alquilheterociclil, carbociclil y heterociclil; donde  $R^7$  puede ser  
30 opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más  $R^{20}$ ; y donde si dicho heterociclil contiene una mitad  $-NH-$  ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de  $R^{21}$ ;

121

$R^{19}$  y  $R^{20}$  son independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi,  $C_{1-6}$ alquil,  $C_{2-6}$ alquenoil,  $C_{2-6}$ alquinoil,  $C_{1-6}$ alcoxi,  $C_{1-6}$ alcoxi- $C_{1-6}$ alcoxi,  $C_{1-6}$ alcanoil,  $N$ -( $C_{1-6}$ alquil)amino,  $N,N$ -( $C_{1-6}$ alquil)<sub>2</sub>amino,  $C_{1-6}$ alcanoilamino,  $N$ -( $C_{1-6}$ alquil)carbamoil,  $N,N$ -( $C_{1-6}$ alquil)<sub>2</sub>carbamoil, carbocicilil, heterocicilil, carbocicilil- $C_{1-6}$ alquil- $R^{22}$ -, heterocicilil- $C_{1-6}$ alquil- $R^{23}$ -, carbocicilil- $R^{24}$ - y heterocicilil- $R^{25}$ -; y donde  $R^{19}$  y  $R^{20}$  independientemente uno de otro es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más  $R^{26}$ ; y donde si dicho heterocicilil contiene una mitad -NH- ese nitrógeno es opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de  $R^{27}$ ;

10

$R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$  y  $R^{25}$  son independientemente seleccionados de -O-, -N( $R^{28}$ )-, -C(O)-, -N( $R^{29}$ )C(O)-, -C(O)N( $R^{30}$ )-, -S(O)<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N( $R^{31}$ )- y -N( $R^{32}$ )SO<sub>2</sub>-; donde  $R^{28}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{31}$  y  $R^{32}$  son independientemente seleccionados de hidrógeno o  $C_{1-6}$ alquil y s es 0, 1 ó 2;

15

$R^{21}$  y  $R^{27}$  son independientemente seleccionados de  $C_{1-6}$ alquil,  $C_{1-6}$ alcanoil,  $C_{1-6}$ alcoxicarbonil, carbamoil,  $N$ -( $C_{1-6}$ alquil)carbamoil,  $N,N$ -( $C_{1-6}$ alquil)carbamoil, carbocicilil, heterocicilil, - $C_{1-6}$ alquilcarbocilil-, - $C_{1-6}$ alquilheterocicilil-, benzoil y fenilsulfonil; donde  $R^{21}$  y  $R^{27}$  independientemente uno de otro es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más  $R^{33}$ ; y

20

$R^{26}$  y  $R^{33}$  son independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, - $C_{1-3}$ alquilhidroxilo, - $C_{1-3}$ alquiletoxilo, - $C_{1-3}$ alquilisopropoxilo, hidroxilo, trifluorometoxilo, trifluorometil, amino, carboxi, carbamoil, mercapto, sulfamoil, metil, etil, ciclopropil, ciclobutil, metoxilo, etoxilo, acetil, acetoxilo, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metiltio, etiltio, metilsulfonil, mesil, etilsulfonil, metoxicarbonil, etoxicarbonil,  $N,N$ -dietilsulfamoilcarbociclo y heterociclo; donde dicho carbociclo o heterociclo es opcionalmente sustituido por halo, metil, trifluorometil, ciano o etil.

25

4. Un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que  $R^2$  es halo o ciano.

30

carbono por uno o más  $R^1$  y donde si dicho heterociclil contiene una mitad  $-NH-$  ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por  $-R^5-R^7$ .

15 15. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 14, caracterizado por que A es 4-piperidinil, 4-tetrahidropiranyl, 3-piridil, 4-piridil, 5-pirimidinil, 4-isoquinolinil o 2-piridil.

16. Un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado por que A es un carbociclil no aromático; donde dicho carbociclil es opcionalmente  
10 sustituido en el carbono por uno o más  $R^1$ .

17. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 16, caracterizado por que dicho carbociclil no aromático es ciclohexil.

15 18. Un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado por que  $R^1$  es  $C_{1-3}$ alquil, donde dicho  $C_{1-3}$ alquil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más halo.

19. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 18, caracterizado por que  $R^1$  es metil.  
20

20. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 18, caracterizado por que  $R^1$  es  $C_{1-3}$ alquil sustituido por uno o más halo.

21. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 20, caracterizado por que  $R^1$  es  
25 trifluorometil.

22. Un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado por que  $R^1$  es seleccionado de un grupo  $-R^6-R^7$ .

30 23. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 22, caracterizado por que  $R^6$  es seleccionado de  $-O-$ ,  $-(CH_2)_pN(R^{15})-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-N(R^{16})C(O)O-$  y  $(-CH_2-)_n$ .

24. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 23, caracterizado por que  $R^6$  es seleccionado de  $-O-$ ,  $-(CH_2)_pN(R^{15})-$ ,  $-C(O)-$  y  $(-CH_2-)_n$ .
25. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 23 ó 24, caracterizado por que  $R^6$  es  $(-CH_2-)_n$  y  $n$  es 0 ó 1.
26. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 23 ó 24, caracterizado por que  $R^6$  es  $-(CH_2)_pN(R^{15})-$  y  $p$  es 1.
27. Un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado por que  $R^5$  es seleccionado de  $-C(O)N(R^9)-$ ,  $-S(O)_z-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$  y  $(-CH_2-)_m$ ; y donde  $m$  es 0 ó 1 y donde  $z$  es 2.
28. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 27, caracterizado por que  $R^5$  es seleccionado de,  $-S(O)_z-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$  y  $(-CH_2-)_m$ ; y donde  $m$  es 0 ó 1 y donde  $z$  es 2.
29. Un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 28, caracterizado por que  $R^7$  es seleccionado de hidrógeno,  $C_{1-6}$ alquil,  $-C_{1-4}$ alquilcarbociclil,  $-C_{1-4}$ alquilheterociclil, carbociclil y heterociclil; donde  $R^7$  puede ser opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más  $R^{20}$ ; y donde si dicho heterociclil contiene una mitad  $-NH-$  ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de  $R^{21}$ .
30. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 29, caracterizado por que  $R^7$  es  $C_{1-6}$ alquil, heterociclil o carbociclil; donde  $R^7$  puede ser opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más  $R^{20}$ ; y donde si dicho heterociclil contiene una mitad  $-NH-$  ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de  $R^{21}$ .
31. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 30, caracterizado por que  $R^7$  es  $C_{1-6}$ alquil.

32. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 31, caracterizado por que  $R^7$  es metil.

33. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 14 o la reivindicación 15, caracterizado por que A es no sustituido.

5

34. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por que A es heterociclil o carbociclil; donde dicho heterociclil o carbociclil es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más  $R^1$  y donde si dicho heterociclil contiene una mitad -NH- ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por un grupo  $-R^5-R^7$ , con la condición de que dicho carbociclil no sea fenil;

10

$R^1$  es seleccionado de  $C_{1-3}$ alquil, un carbociclil, y un grupo  $-R^6-R^7$ , donde dicho  $C_{1-3}$ alquil es opcionalmente sustituido por uno o más halo;

$R^2$  es halo;

$R^3$  es un heterociclil no aromático de 6 miembros;

15

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

$R^5$  es seleccionado de  $-S(O)_z-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)O-$  y  $(-CH_2-)_m$ ; y donde m es 0 ó 1 y donde z es 2;

$R^6$  es seleccionado de  $-O-$ ,  $-(CH_2)_pN(R^{15})-$ ,  $-C(O)-$ , y  $(-CH_2-)_n$ ; donde  $R^{15}$  es seleccionado de hidrógeno o  $C_{1-6}$ alquil y donde dicho  $C_{1-6}$ alquil es opcionalmente

20

sustituido por uno o más  $R^{19}$ ; y donde n es 0 ó 1 y donde p es 1;

$R^7$  es seleccionado de hidrógeno,  $C_{1-6}$ alquil,  $-C_{1-4}$ alquilcarbociclil,  $-C_{1-4}$ alquilheterociclil, carbociclil y heterociclil; donde  $R^7$  puede ser opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más  $R^{20}$ ; y donde si dicho heterociclil contiene una mitad -NH- ese nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de  $R^{21}$ ;

25

$R^{19}$  y  $R^{20}$  son independientemente seleccionados de halo, ciano,  $C_{1-6}$ alquil,  $C_{1-6}$ alcoxi, *N*-( $C_{1-6}$ alquil)amino, *N,N*-( $C_{1-6}$ alquil)<sub>2</sub>amino, carbociclil y heterociclil; y donde  $R^{19}$  y  $R^{20}$  independientemente uno de otro es opcionalmente sustituido en el carbono por uno o más  $R^{26}$ ;

$R^{21}$  es  $C_{1-6}$ alcanoil o heterociclil; y

30

$R^{26}$  es seleccionado de halo, ciano,  $-C_{1-3}$ alquilmetoxi, hidroxil, metil, heterociclo y metoxi; donde dicho carbociclo o heterociclo es opcionalmente sustituido por halo.

106

35. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 34, caracterizado por que  $R^2$  es fluoro.
36. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 34 ó 35, caracterizado por que  $R^3$  es 4-tetrahidropiranyl.
- 5 37. Un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 34 a 36, caracterizado por que  $R^4$  es metil.
38. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por que
- 10 A es heterociclil donde dicho heterociclil es opcionalmente sustituido, en el carbono, por uno o más  $R^1$ ;
- $R^1$  es  $C_{1-3}$ alquil o un grupo  $-R^6-R^7$ , donde dicho  $C_{1-3}$ alquil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más halo;
- $R^2$  es halo;
- 15  $R^3$  es un heterociclil no aromático de 6 miembros;
- $R^4$  es  $C_{1-3}$ alquil;
- $R^6$  es  $-O-$ , o  $-C(O)-$ ; y
- $R^7$  es  $C_{1-6}$ alquil.
- 20 39. Un compuesto seleccionado de:
- 5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]-N-pirimidin-5-ylpirimidin-2-amina;
- 1-[5-({5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pirimidin-2-yl}amino)piridin-3-yl]etanona;
- 25 5-Fluoro-N-(6-metoxipiridin-2-yl)-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pirimidin-2-amina;
- 5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-yl]pirimidin-2-amina;
- 5-Fluoro-N-(6-metilpiridin-3-yl)-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pirimidin-2-amina;
- 30 5-Fluoro-N-(4-metoxipiridin-2-yl)-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)-1H-imidazol-5-yl]pirimidin-2-amina;

- 5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-N-[6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-3-il]pirimidin-2-amina;
- 5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-N-[6-(piperidin-1-ilmetil)piridin-3-il]pirimidin-2-amina;
- 5 5-Fluoro-N-{6-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil]piridin-3-il}-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
- 5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-N-{6-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)metil]piridin-3-il}pirimidin-2-amina;
- 5-Fluoro-N-(6-{[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil}piridin-3-il)-4-[2-metil-1-
- 10 (tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
- N-{6-[(4-Acetil-1,4-diazepan-1-il)metil]piridin-3-il}-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
- N-{6-[(2,6-Dimetilmorfolin-4-il)metil]piridin-3-il}-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
- 15 N-{6-[(4,4-Difluoropiperidin-1-il)metil]piridin-3-il}-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
- 5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-N-[6-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-3-il]pirimidin-2-amina;
- N-[6-({[(6-Cloropiridin-3-il)metil]amino}metil)piridin-3-il]-5-fluoro-4-[2-metil-1-
- 20 (tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
- 5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-N-[6-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)piridin-3-il]pirimidin-2-amina;
- 5-Fluoro-N-{6-[(4-metoxipiperidin-1-il)metil]piridin-3-il}-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
- 25 (1-{[5-({5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)piridin-2-il]metil}piperidin-3-il)metanol;
- 1-[3-({[5-({5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)piridin-2-il]metil}amino)propil]pirrolidin-2-one;
- 5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-N-{6-[(4-
- 30 pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)metil]piridin-3-il}pirimidin-2-amina;

- 3-[[5-(5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il)amino]piridin-2-il]metil}(tetrahydrofuran-2-ilmetil)amino]propanonitrilo;
- N*-[6-(Azetidín-1-ilmetil)piridin-3-il]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
- N*-(6-[[Etil(2-metoxietil)amino]metil]piridin-3-il)-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
- (([5-(5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il)amino]piridin-2-il]metil)amino)acetonitrilo;
- {5-Fluoro-4-[2-metil-3-(tetrahydro-piran-4-il)-3H-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-isoquinolin-4-il-amina;
- {5-Fluoro-4-[2-metil-3-(tetrahydro-piran-4-il)-3H-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-piridin-4-il-amina;
- tert*-Butil 4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)piperidina-1-carboxilato;
- 5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-*N*-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;
- N*-(1-Acetilpiperidin-4-il)-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
- N*-Ciclohexil-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
- N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
- N*-(1-Benzoilpiperidin-4-il)-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;
- 5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-*N*-[1-(fenilacetil)piperidin-4-il]pirimidin-2-amina;
- Bencil 4-({5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)piperidina-1-carboxilato;
- 5-Fluoro-*N*-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

- 5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-N-[1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il]pirimidin-2-amina;  
N-[1-(Bencilsulfonil)piperidin-4-il]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina; y  
5 5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]-N-[1-(trifluoroacetil)piperidin-4-il]pirimidin-2-amina;  
como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40. Una formulación farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad  
10 terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las  
reivindicaciones 1 a 39 en asociación con excipientes, portadores o diluentes  
farmacéuticamente aceptables.

41. Un compuesto como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39 para  
15 su uso en terapia.

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

20

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

25 44. El uso de acuerdo a la reivindicación 43, caracterizado por que 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).

30 45. El uso de acuerdo a la reivindicación 44, caracterizado por que la enfermedad es  
Déficit Cognitivo en Esquizofrenia.

46. El uso de acuerdo a la reivindicación 44, caracterizado por que la demencia está asociada con patologías de enredos neurofibrilares.

47. El uso de acuerdo a la reivindicación 44, caracterizado por que la demencia es  
5 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.

48. El uso de acuerdo a la reivindicación 44, caracterizado por que la demencia es  
10 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 Creutzfeldt–Jakob o enfermedades priónicas.

15 49. El uso de acuerdo a la reivindicación 48, caracterizado por que la demencia es la  
Enfermedad de Alzheimer.

50. El uso de acuerdo a la reivindicación 48, caracterizado por que el uso es en el retardo  
de la progresión de la enfermedad de la Enfermedad de Alzheimer.

20

51. Uso de un compuesto como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a  
39 en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento del trastorno  
por déficit de atención (ADD), trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD)  
o trastornos afectivos.

25

52. El uso de acuerdo a la reivindicación 51, caracterizado por que los trastornos afectivos  
son Trastorno Bipolar incluyendo manía aguda, depresión bipolar, mantenimiento bipolar,  
trastornos depresivos mayores (MDD) incluyendo depresión, depresión mayor,  
estabilización del humor, esquizotrasornos afectivos incluyendo esquizofrenia, o distimia.

30

53. Uso de un compuesto como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a  
39 en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de diabetes

111

Tipo I, diabetes Tipo II, neuropatía diabética, alopecia, enfermedades inflamatorias o cáncer.

54. Uso de un compuesto como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a  
5 39 en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de trastornos o afecciones relacionadas con los huesos en mamíferos.

55. El uso de un compuesto como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a  
39 en la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de osteoporosis  
10 en mamíferos.

56. El uso de un compuesto como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a  
39, en la fabricación de un medicamento para aumentar la formación ósea en mamíferos.

15 57. El uso de un compuesto como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a  
39, en la fabricación de un medicamento para aumentar la formación del callo óseo y/o  
formación de nuevos huesos en mamíferos.

58. El uso de un compuesto como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a  
20 39, en la fabricación de un medicamento para aumentar densidad mineral ósea en un  
mamífero.

59. El uso de un compuesto como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a  
39, en la fabricación de un medicamento para reducir la incidencia de fracturas en un  
25 mamífero.

60. El uso de un compuesto como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a  
39, en la fabricación de un medicamento para mejorar la curación de fracturas en un  
mamífero.  
30

61. El uso de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 43 a 60, caracterizado por  
que dicho mamífero es un humano.

112

62. 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 una sal del compuesto como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39.

63. 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 una sal del compuesto como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39.

64. El método de acuerdo a la reivindicación 63, caracterizado por que 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).

65. El método de acuerdo a la reivindicación 64, caracterizado por que la enfermedad es el Déficit Cognitivo en Esquizofrenia.

66. El método de acuerdo a la reivindicación 64, caracterizado por que la demencia está asociada con patologías de enredos neurofibrilares.

67. El método de acuerdo a la reivindicación 64, 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.

68. El método de acuerdo a la reivindicación 64, 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 Creutzfeldt-Jakob o enfermedades priónicas.

69. El método de acuerdo a la reivindicación 68, caracterizado por que la demencia es la Enfermedad de Alzheimer.
- 5 70. El método de acuerdo a la reivindicación 68, caracterizado por que el tratamiento es en el retraso de la progresión de la enfermedad de la Enfermedad de Alzheimer.
71. Un método de prevención y/o tratamiento del trastorno por déficit de atención (ADD), trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD) o trastornos afectivos, que  
10 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 una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39.
72. El método de acuerdo a la reivindicación 71, caracterizado por que los trastornos  
15 afectivos son el Trastorno Bipolar incluyendo la manía aguda, depresión bipolar, mantenimiento bipolar, trastornos depresivos mayores (MDD) incluyendo depresión, depresión mayor, estabilización del humor, esquizotrasornos afectivos incluyendo esquizofrenia, o distimia.
- 20 73. 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 una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39.
- 25 74. Un método de prevención y/o tratamiento de trastornos o afecciones relacionadas con los huesos que comprende administrar a un mamífero, que necesita de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal del compuesto como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39.
- 30 75. 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 como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39.

76. Un método de aumentar la formación ósea que comprende administrar a un mamífero,  
5 que necesita de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39.

77. Un método de aumentar la formación del callo óseo y/o la formación de nuevos huesos que comprende administrar a un mamífero, que necesita de tal prevención y/o tratamiento,  
10 una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39.

78. Un método de aumentar la densidad mineral ósea que comprende administrar a un mamífero, que necesita de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente  
15 efectiva de un compuesto como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39.

79. Un método de reducir la incidencia de fractura que comprende administrar a un mamífero que necesita de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente  
20 efectiva de un compuesto como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39.

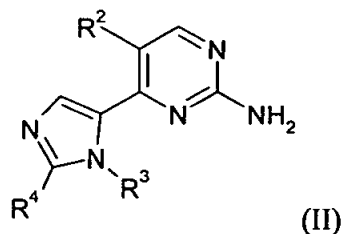
80. Un método de mejorar la curación de fracturas que comprende administrar a un mamífero, que necesita de tal prevención y/o tratamiento, una cantidad terapéuticamente  
25 efectiva de un compuesto como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39.

81. Un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 61 a 79, donde dicho mamífero es un humano.

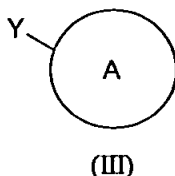
30

82. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable *in vivo* del mismo que comprende los siguientes pasos:

a) reaccionar una pirimidina de fórmula (II):



con un compuesto de fórmula (III):



- 5 donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y A son, a menos que se especifique lo contrario, como se definió en la reivindicación 1;
- donde A contiene un heterociclo aromático mono o bicíclico;
- donde Y es un grupo desplazable;
- y a continuación opcionalmente:
- 10 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*.

83. Un compuesto seleccionado de:

- 15 5-({5-Fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-il}amino)piridina-2-carbaldehído; y
- 2-Bromo-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidina.

- 20 84. El uso de un compuesto como el definido en la reivindicación 83 en un proceso para la fabricación de un compuesto como se definió en la reivindicación 1.



No. 08-134165- -00000-0000

Fecha: 2008-12-17 17:01:39 Dep 2020 NUECREACION  
 Tra. 11 PATENTE IYII Eve 378 FASE NACIONAL I  
 Act 411 PRESENTACION Folios 116

### 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 ] 19
- ◆ 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 Cortes  
 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](mailto:info@sic.gov.co)  
[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)  
 Bogotá, D.C., Colombia