

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 587**

51 Int. Cl.:  
**C07D 401/04** (2006.01) **A61K 31/55** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 403/04** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/435** (2006.01)  
**A61K 31/505** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07789659 .5**  
96 Fecha de presentación: **13.08.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2057141**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.05.2009**

54 Título: **COMPUESTOS DE PIRIMIDONA COMO INHIBIDORES DE GSK-3.**

30 Prioridad:  
**23.08.2006 US 823267 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**06.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**06.02.2012**

73 Titular/es:  
**PFIZER PRODUCTS INC.  
EASTERN POINT ROAD  
GROTON, CT 06340, US**

72 Inventor/es:  
**LEFKER, Bruce, Allen;  
BRODNEY, Michael, Aaron;  
SAKYA, Subas, Man;  
HAY, Bruce, Allan;  
WESSEL, Matthew, David y  
CONN, Edward, Lee**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 373 587 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirimidona como inhibidores de GSK-3

La presente solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N° 60/823.267, presentada el 23 de agosto de 2006.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a derivados de pirimidona que tienen actividad como inhibidores de GSK-3. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden tales derivados y usos de los mismos en el tratamiento de determinados trastornos.

**Antecedentes de la invención**

10 Las proteína quinasas regulan la señalización de acontecimientos extracelulares en el citoplasma y el núcleo y toman parte en prácticamente muchos acontecimientos que se relacionan con la vida y muerte de las células, incluyendo mitosis, diferenciación y apoptosis. Los inhibidores de determinadas quinasas pueden tener utilidad en el tratamiento de enfermedades cuando la quinasa no está regulada de forma defectuosa, sino que no obstante es esencial para el mantenimiento de una enfermedad. En este caso, la inhibición de la actividad de quinasa actuaría como una cura o un paliativo para estas enfermedades y como tal, los inhibidores de las proteína quinasas han sido dianas farmacéuticas favorables durante mucho tiempo.

La glucógeno sintetasa quinasa-3 (GSK-3), una serina/treonina quinasa dirigida a prolina para la cual se han identificado dos isoformas, GSK-3 $\alpha$  y GSK-3 $\beta$ , fosforila la enzima limitante de velocidad de la síntesis de glucógeno, glucógeno sintetasa (GS). Véase, por ejemplo, Embi, y col., Eur. J. Biochem., 107, 519-527 (1980). GSK-3 $\alpha$  y GSK-3 $\beta$  se expresan a niveles elevados. Véase, por ejemplo, Woodgett, y col., EMBO, 9, 2431-2438 (1990) y Loy, y col., J. Peptide Res., 54, 85-91 (1999). Además de GS, se han identificado varios sustratos de GSK-3 diferentes, incluyendo proteínas metabólicas, de señalización y estructurales. Entre las proteínas de señalización reguladas por GSK-3 son importantes muchos factores de transcripción, incluyendo proteína-1 activadora; proteína de unión a elemento de respuesta de AMP cíclico (CREB); el factor nuclear (FN) de células T activado; factor-1 de choque térmico, beta-catenina; c-Jun; c-Myc; c-Myb y NF- $\kappa$ B. Véase, por ejemplo, C. A. Grimes, y col., Prog. Neurobiol., 65, 391-426 (2001), H. Eldar-Finkelman, Trends in Molecular Medicine, 8, 126-132 (2002) y P. Cohen, y col., Nature, 2, 1-8, (2001).

La dirección a la actividad de GSK-3 tiene un potencial terapéutico significativo en el tratamiento de afecciones incluyendo enfermedad de Alzheimer (A. Castro, y col., Exp. Opin. Ther. Pat., 10, 1519-1527 (2000)); asma (P. J. Barnes, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 42, 81-98 (2002)); cáncer (Beals, y col., Science, 275, 1930-1933 (1997), L. Kim, y col., Curr. Opin. Genet. Dev., 10, 508-514 (2000) y Q. Eastman, y col., Curr. Opin. Cell Biol., 11, 233 (1999)); diabetes y sus secuelas relacionadas, por ejemplo, Síndrome X y obesidad (S. E. Nikoulina, y col., Diabetes, 51, 2190-2198 (2002), Orena, y col., JBC, 15765-15772 (2000) y Summers, y col., J. Biol. Chem., 274 17934-17940 (1999)); pérdida de cabello (S. E. Millar, y col., Dev. Biol., 207, 133-149 (1999) y E. Fuchs, y col., Dev. Cell, 1, 13-25 (2001)); inflamación (P. Cohen, Eur. J. Biochem., 268, 5001-5010 (2001)); trastornos del estado de ánimo, tales como depresión (A. Adnan, y col., Chem. Rev., 101, 2527-2540 (2001) y R. S. B. Williams, y col., Trends Pharmacol. Sci., 21, 61-64 (2000)); muerte de células neuronales y apoplejía (D. A. E. Cross, y col., J. Neurochem., 77, 94-102 (2001) y C. Sasaki, y col., Neurol. Res., 23, 588-592 (2001)); trastorno bipolar (Klein, y col., PNAS, 93, 8455-8459 (1996)); y en cardioprotección (C. Badorff, y col., J. Clin. Invest., 109, 373-381 (2002), S. Haq, y col., J. Cell Biol., 151, 117-129 (2000) y H. Tong, y col., Circulation Res., 90, 377-379 (2002)).

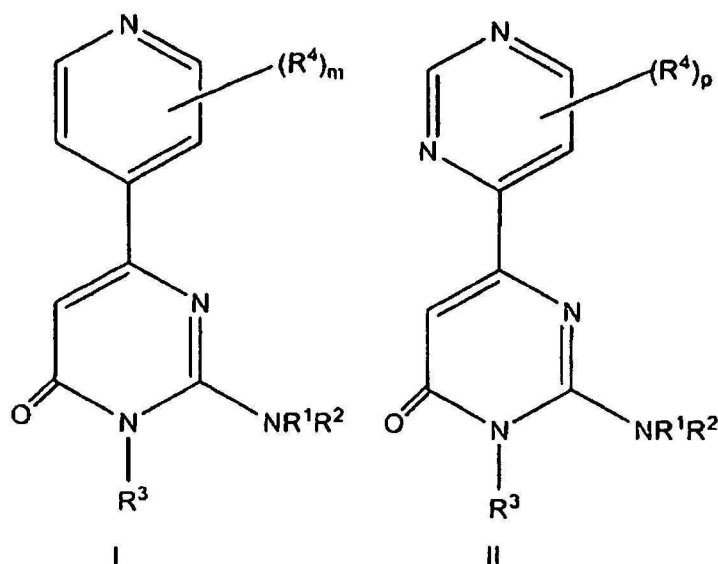
GSK-3 actúa como un mediador negativo en múltiples rutas celulares, incluyendo insulina, IGF-I y cascadas de señalización de Wnt que controlan la proliferación y diferenciación de células musculares (Glass, Int. J. Biochem. and Cell Biol., 37, 1974 (2005); McManus, y col., EMBO J., 24, 1571 (2005) y Roachat, y col., Mol. Biol. Cell., 15, 4544 (2004)). El nivel de proteína y actividad de GSK-3 están aumentados en afecciones atroficas del músculo, tales como el envejecimiento y la inmovilización tanto en ratas como en seres humanos (Cosgrove, y col., Frontiers in Myogenesis, pág. 71 (2006) y Funai, y col. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Compag. Physiol., 290, R1080 (2006)); en atrofia inducida por denervación y en sujetos diabéticos de tipo II y obesos (Frame, y col. Expert Opin. Ther. Targets, 10, 429 (2006)). La inhibición de GSK-3 por interferencia de ARN o por moléculas pequeñas estimula la formación de miotubos y reduce la proteólisis en cultivos de células miocíticas y en modelos animales (Van der Velden, y col., Am. J. Physiol. Cell. Physiol., 290, C453-(2006); Li, y col., Int. J. Biochem. and Cell Biol., 37, 2207 (2005); Fang, y col., Endocrinology, 146, 3141 (2005); Evenson, y col., Int. J. Biochem. Cell. Biol., 37, 2226 (2005)). Por lo tanto, la inhibición de la actividad de GSK-3 tiene potencial terapéutico en tratamientos de afecciones o disfunciones que surgen a partir de o que están asociadas con, reducciones en la masa y en la función muscular. Tales afecciones o disfunciones comprenden, por ejemplo, afecciones musculares neurológicas, genéticas o traumáticas en los jóvenes (por ejemplo, distrofias musculares); afecciones que surgen a partir de enfermedades crónicas (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal crónica, cáncer, apoplejía y similares); enfermedades agudas que se producen como resultado de periodos prolongados de reposo en cama; afecciones relacionadas con actividad física disminuida en pacientes mayores y/o afecciones en aquellos que experimentan lesión/enfermedad

aguda que da como resultado periodos extendidos de inmovilización y/o de reposo en cama (por ejemplo, reemplazo de cadera, cirugía mayor, etc.).

El documento EP1136482A1 divulga derivados de pirimidin-4-ona y su uso como inhibidores de GSK-3.

### Resumen de la invención

- 5 La presente invención se refiere a inhibidores de GSK-3 de Fórmulas I y II, o las sales farmacéuticas aceptables de los mismos,



en las que

- 10  $R^1$  es hidrógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_6$ ;  
 $R^2$  es un heterocicloalquilo de (4-15 miembros), opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo  $R^7$ ;  
 en las que  $R^3$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ;  
 en las que  $R^4$  es halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$  o haloalcoxi  $C_1-C_6$ ;  
 en las que  $R^7$  se selecciona independientemente entre -OH, halógeno, -alquilo  $C_1-C_6$ , -alqueno  $C_2-C_6$ , -alquino  $C_2-C_6$ , -alcoxi  $C_1-C_6$ , -alquenoxi  $C_2-C_6$ , -alquinoxio  $C_2-C_6$ , -hidroxialquilo  $C_1-C_6$ , -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -C(=O)N<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -C(=O)R<sup>8</sup>, -O(=O)OR<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>C(=O)R<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -(alquilenos  $C_{\text{cero}}-C_6$ )-arilo  $C_6-C_{15}$ , -(alquilenos  $C_{\text{cero}}-C_6$ )-heterocicloalquilo (5-15 miembros), -(alquilenos  $C_{\text{cero}}-C_6$ )-heteroarilo (5-15 miembros), -(alquilenos  $C_{\text{cero}}-C_6$ )-ariloxi  $C_6-C_{15}$  y -(alquilenos  $C_{\text{cero}}-C_6$ )-heteroariloxi (5-15 miembros), en las que dicho alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquenoxi, alquinoxio, hidroxialquilo, arilo, ariloxi, heteroarilo y heteroariloxi de  $R^7$  están cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógenos, -alquilo  $C_1-C_{12}$ , -alcoxi  $C_1-C_4$ , -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -C(=O)N<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -C(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)OR<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>C(=O)R<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>8</sup> o -OH;  
 cada  $R^8$  y  $R^9$  se seleccionan independientemente entre -H, -alquilo  $C_1-C_{15}$ , -alqueno  $C_2-C_{15}$ , -alquino  $C_2-C_{15}$ , -(alquilenos  $C_{\text{cero}}-C_4$ )-(cicloalquilo  $C_3-C_{15}$ ), -(alquilenos  $C_{\text{cero}}-C_4$ )-(cicloalqueno  $C_4-C_6$ ), -(alquilenos  $C_{\text{cero}}-C_4$ )-(heterocicloalquilo (5-15 miembros)), -(alquilenos  $C_{\text{cero}}-C_4$ )-(arilo  $C_6-C_{15}$ ) y -(alquilenos  $C_{\text{cero}}-C_4$ )-(heteroarilo (5-15 miembros)), en las que dicho alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo de cada uno de  $R^8$  y  $R^9$  está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, -alquilo  $C_1-C_{12}$ , -alqueno  $C_2-C_{12}$ , -alquino  $C_2-C_{12}$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , -alquenoxi  $C_2-C_6$ , -alquinoxio  $C_2-C_6$ , -hidroxialquilo  $C_1-C_6$ , halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo  $C_1-C_6$ ), -N(alquilo  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(alquilo  $C_1-C_6$ ), -C(=O)N(alquilo  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo  $C_1-C_6$ ), -SO<sub>2</sub>N(alquilo  $C_1-C_6$ )<sub>2</sub>, -C(=O)H, -C(=O)OH y -C(=O)O(alquilo  $C_1-C_6$ );  
 n es 0, 1 ó 2; m es 0, 1, 2, 3 ó 4, y p es 0, 1, 2 ó 3.

### Descripción detallada de la invención

- 35 La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I o II que se ha mostrado anteriormente, o una sal farmacéutica aceptable de los mismos.

En otra realización de la presente invención para las Fórmulas I o II,  $R^2$  es un -heterocicloalquilo (5-15 miembros).

En otra realización,  $R^2$  es un -heterocicloalquilo (5-15 miembros) sustituido con  $R^7$ ; en las que  $R^7$  es  $-C(=O)R^8$ ,  $-C(=O)OR^8$  o  $-S(O)_nR^8$ , y  $R^8$  es (alquileo  $C_{\text{cero}}-C_6$ )-arilo  $C_6-C_{15}$ .

5 Los compuestos de Fórmula I o II pueden tener centros ópticos y por lo tanto pueden aparecer en diferentes configuraciones enantioméricas y diastereoméricas. La presente invención incluye todos los enantiómeros, diastereómeros y otros estereoisómeros de dichos compuestos de la Fórmula I o II, así como compuestos racémicos, mezclas y otras mezclas de estereoisómeros de los mismos.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I o II incluyen las sales de adición de ácidos y de bases de los mismos.

10 Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, las sales acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mandelatos mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, piroglutamato, salicilato, sacarato, 15 estearato, succinato, sulfonato, estannato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

También pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales hemisulfato y hemicalcio.

20 Para una revisión de estas y otras sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmulas I o II:

25 (i) haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula I o II con el ácido o base deseado;  
 (ii) eliminando un grupo protector ácido o base estable de un precursor adecuado del compuesto de Fórmula I o II o mediante la apertura de anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o base deseados; o  
 (iii) convertir una sal del compuesto de Fórmula I o II en otra por reacción con un ácido o base apropiados o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

30 Las reacciones formadoras de sales se realizan típicamente en solución. La sal resultante puede precipitar o recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar de completamente ionizado a casi no ionizado.

35 Los compuestos de la invención pueden existir en un continuo de estados sólidos que varían de completamente amorfos o completamente cristalinos. El término "amorfo" se refiere a un estado en el que el material carece de un orden de intervalo largo en el nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede mostrar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Típicamente, dichos materiales no proporcionan patrones de difracción de rayos X distintivos y, aunque muestran las propiedades de un sólido, se describen más formalmente en forma de un líquido. Después del calentamiento, se da un cambio de propiedades de sólido a líquido que se caracteriza por un cambio de estado, típicamente de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna regular ordenada a nivel molecular y proporciona un patrón de difracción 40 de rayos X distintivo con picos definidos. Dichos materiales al calentarse lo suficiente también muestran las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, típicamente de primer orden ("punto de fusión").

45 Los compuestos de la invención también pueden existir de forma no solvatada y solvatada. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

50 Un sistema de clasificación aceptado actualmente para los hidratos orgánicos es uno que define los hidratos de sitio aislado, de canal o coordinados con un ión metálico. Véase, por ejemplo, Polymorphism in Pharmaceutical Solids; K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de agua se aíslan del contacto directo entre sí por moléculas orgánicas mediadoras. En los hidratos de canal, las moléculas de agua tienen lugar en canales de redes cristalinas en las que están próximas a otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados de iones metálicos, las moléculas de agua están unidas al ión metálico.

55 Los compuestos de la invención también pueden existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a las condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el estado cristalino

auténtico y el estado líquido auténtico (fusión o solución). El mesomorfismo surge como resultado de un cambio en la temperatura que se describe como "termotrópico" y que se obtiene a partir de un segundo componente, tal como agua u otro disolvente, que se describe como "liotrópico". Los compuestos que tienen el potencial de formar mesofases liotrópicas se describen como "anfílicos" y consisten en moléculas que poseen un grupo principal polar iónico (tal como  $-\text{COO}^-\text{Na}^+$ ,  $-\text{COO}^-\text{K}^+$  o  $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$ ) o no iónico (tal como  $-\text{N}^+\text{N}(\text{CH}_3)_3$ ). Para obtener más información, véase *Crystals and the Polarizing Microscope*; N. H. Hartshome y A. Stuart, 4ª Edición (Edward Arnold, 1970).

Los compuestos de la invención incluyen compuestos de Fórmula I o II, como se han definido anteriormente en el presente documento, incluyendo todos los hábitos polimorfos y cristalinos de los mismos, profármacos e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) como se define en lo sucesivo en el presente documento y compuestos marcados con isótopos de Formulas I o II.

Los compuestos de Fórmula I o II que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de Fórmula I o II contiene un grupo alqueno o alquilenilo, son posibles isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Cuando los isómeros estructuras son interconvertibles a través de una barrera de baja energía, puede darse isomería tautomérica ("tautomería"). Ésta puede tener la forma de tautomería de protón en compuestos de Fórmula I o II que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o la denominada tautomería de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. Puede deducirse que un solo compuesto puede mostrar más de un tipo de isomería.

Incluidos dentro del alcance de la presente invención están todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de Fórmula I o II, incluyendo los compuestos que muestran más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen sales de adición de ácidos o bases en las que el contraión está ópticamente activo, por ejemplo, *d*-lactato o *l*-lisina, o racémico, por ejemplo, (*dl*-tartrato o *dl*-arginina).

Los isómeros *cis/trans* pueden separarse mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccional.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de los enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC).

Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el compuesto de Fórmula I o II contenga un resto ácido o básico, una base o ácido, tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos de los diastereoisómeros pueden convertirse en el enantiómero puro correspondiente por medios bien conocidos por un experto.

Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en forma enriquecida enantioméricamente usando cromatografía, típicamente HPLC, sobre una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene del 0 al 50% en volumen de isopropanol, típicamente del 2% al 20%, y del 0 al 5% en volumen de una alquilamina, típicamente dietilamina al 0,1%. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.

Cuando cualquier racemato cristaliza, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato auténtico) al que se ha hecho referencia anteriormente en el que se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado en el que se producen dos formas de cristal en cantidades equimolar, comprendiendo cada una un enantiómero individual.

Aunque ambas formas cristalinas presentes en una mezcla racémica tienen propiedades físicas idénticas, pueden tener diferentes propiedades físicas en comparación con el racemato auténtico. Las mezclas racémicas pueden separarse por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Stereochemistry of Organic Compounds*; E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, 1994).

La presente invención incluye todos los compuestos marcados con isótopos farmacéuticamente aceptables de Fórmula I o II en las que uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, isótopos de hidrógeno, tales como  $^2\text{H}$  y  $^3\text{H}$ , carbono, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ , cloro, tales como  $^{36}\text{Cl}$ , flúor, tales como  $^{18}\text{F}$ , yodo, tales como  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ , nitrógeno, tales como  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ , oxígeno, tales como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ , fósforo, tales como  $^{32}\text{P}$ , y azufre, tales como  $^{35}\text{S}$ .

Ciertos compuestos marcados con isótopos de Fórmula I o II, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de distribución de tejidos de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radioactivos de tritio, es

decir,  $^3\text{H}$ , y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente útiles para este fin en vista de su fácil incorporación y medio preparado de detección.

5 Los compuestos marcados con isótopos de Fórmula I o II pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos usando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado que se ha empleado previamente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido con isótopos, por ejemplo  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{d}_6$ -acetona,  $\text{d}_6$ -DMSO.

10 Las realizaciones específicas de la presente invención incluyen los compuestos ilustrados en los Ejemplos que se indican a continuación y sus sales farmacéuticamente aceptables, complejos, solvatos, polimorfos, estereoisómeros, metabolitos, profármacos y otros derivados de los mismos.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad de un compuesto de Fórmula I o II eficaz para tratar dicho trastorno o afección.

15 La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o (II) para tratar un trastorno seleccionado entre enfermedad de Alzheimer, cáncer, diabetes, Síndrome X, obesidad, pérdida de cabello, inflamación, trastornos del estado de ánimo, muerte de células neuronales, apoplejía, trastorno bipolar, afecciones que surgen a partir de la pérdida de masa y función muscular, motilidad espermática disminuida y cardioprotección.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o (II) para tratar un trastorno del estado de ánimo o episodio del estado de ánimo.

20 Los ejemplos de trastornos del estado de ánimo y episodios del estado de ánimo que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, episodio depresivo mayor de tipo leve, moderado o grave, un episodio de estado de ánimo maníaco o mixto, un episodio de estado de ánimo hipomaníaco; un episodio depresivo con características atípicas; un episodio depresivo con características melancólicas; un episodio depresivo con características catatónicas; un episodio del estado de ánimo con aparición post-parto; depresión posterior a apoplejía; trastorno depresivo mayor; trastorno distímico; trastorno depresivo menor; trastorno disfórico premenstrual; trastorno depresivo post-psicótico de esquizofrenia; un trastorno depresivo mayor superpuesto a un trastorno psicótico tal como trastorno delirante o esquizofrenia; un trastorno bipolar, por ejemplo trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico.

30 La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula (I) o (II) para tratar un trastorno o afección neurodegenerativo.

35 Como se usa en el presente documento y a menos que se indique de otra manera, un "trastorno o afección neurodegenerativo" se refiere a un trastorno o afección que está causado por la disfunción y/o la muerte de neuronas en el sistema nervioso central. El tratamiento de estos trastornos y afecciones se puede facilitar mediante la administración de un agente que evita la disfunción o muerte de neuronas en riesgo en estos trastornos o afecciones y/o potencia la función de neuronas dañadas o sanas de una manera tal que compensa la pérdida de función provocada por la disfunción o la muerte de neuronas en riesgo. La expresión "agente neurotrófico" como se usa en el presente documento se refiere a una sustancia que tiene alguna o todas estas propiedades.

40 Los ejemplos de trastornos y afecciones neurodegenerativos que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington; demencia, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, demencia multi-infarto, demencia relacionada con el SIDA y demencia fronto temporal; neurodegeneración asociada con trauma cerebral; degeneración asociada con apoplejía, neurodegeneración asociada con infarto cerebral; neurodegeneración inducida por hipoglicemia; neurodegeneración asociada con ataque epiléptico; neurodegeneración asociada por envenenamiento por neurotoxina y atrofia multisistema.

45 En una realización de la presente invención, el trastorno o afección neurodegenerativo comprende neurodegeneración de las neuronas espinosas medias del estriado en un mamífero, incluyendo un ser humano.

En una realización adicional de la presente invención, el trastorno o afección neurodegenerativo es enfermedad de Huntington.

50 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, incluye radicales hidrocarburo monovalentes saturados que tienen restos lineales o ramificados. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo y terc-butilo.

El término "alqueno", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, incluye restos alquilo que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono en el que alquilo es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de alqueno incluyen etenilo y propenilo.

El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, incluye restos alquilo que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono en el que alquilo es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo y 2-propinilo.

5 El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, como se emplea en el presente documento sólo o como parte de otro grupo se refiere a un alquilo, grupos unidos a un átomo de oxígeno.

El término "alquilitio" como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, empleado en el presente documento sólo o como parte de otro grupo incluye cualquiera de los grupos alquilo anteriores unidos a través de un átomo de azufre.

10 El término "halógeno" o "halo" como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a cloro, bromo, flúor o yodo.

El término "haloalquilo" como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere a al menos un átomo de halógeno unido a un grupo alquilo. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen grupos trifluorometilo, difluorometilo y fluorometilo.

15 El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, incluye restos alquilo saturados no aromáticos en los que alquilo es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

20 El término "arilo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, incluye un radical orgánico obtenido a partir de un hidrocarburo aromático por la eliminación de un átomo de hidrógeno, tal como fenilo, naftilo, indenilo y fluorenilo. "Arilo" incluye grupos de anillos condensados en los que al menos un anillo es aromático.

25 Las expresiones "heterocíclico", "heterocicloalquilo", y términos similares, como se usan en el presente documento, se refieren a grupos no aromáticos que contienen uno o más heteroátomos, preferiblemente de uno a cuatro heteroátomos, cada uno seleccionado preferiblemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno. Los grupos heterocíclicos de esta invención también pueden incluir sistemas de anillos sustituidos con uno o más restos oxo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, azepinilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropirranilo, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, quinolizino, quinuclidinilo, 1,4-dioxaspiro[4.5]decilo, 1,4-dioxaspiro[4.4]nonilo, 1,4-dioxaspiro[4.3]octilo y 1,4-dioxaspiro[4.2]heptilo.

35 El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos aromáticos que contienen uno o más heteroátomos (preferiblemente oxígeno, azufre y nitrógeno), preferiblemente de uno a cuatro heteroátomos. Un grupo multicíclico que contiene uno o más heteroátomos en el que al menos un anillo del grupo es aromático es un "grupo heteroarilo". Los grupos heteroarilo de esta invención también pueden incluir sistemas de anillos sustituidos con uno o más restos oxo. Los ejemplos de grupos heteroarilo son piridinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizino, ftalazinilo, triazinilo, isoindolilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, 40 benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolino, quinoxalinilo, naftiridinilo, dihidroquinolilo, tetrahidroquinolilo, dihidroisoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, benzofurilo, furopiridinilo, pirolopirimidinilo y aizaindolilo.

45 A menos que se indique otra cosa, todos los grupos anteriores obtenidos a partir de hidrocarburos pueden tener hasta aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>, heterocicloalquilo de 3-20 miembros; arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, heteroarilo de 5-20 miembros, etc.) o 1 a aproximadamente 15 átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>15</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>, heterocicloalquilo de 3-15 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>, heteroarilo de 5-15 miembros, etc.), o 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, o 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono, o 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono.

En general los inhibidores de GSK-3 preferidos de la presente invención tienen valores de K<sub>i</sub> de menos de, o aproximadamente, 10 µM, más preferentemente menos de o aproximadamente 0,1 µM.

50 El término "tratar", como en "un procedimiento para tratar un trastorno", se refiere a revertir, aliviar o inhibir el progreso del trastorno al cual se aplica tal término o uno o más síntomas del trastorno. Como se usa en el presente documento, el término también abarca, dependiendo de la condición del paciente, prevenir el trastorno, incluyendo prevenir la aparición del trastorno o de cualquiera de los síntomas asociados con el mismo, así como reducir la gravedad del trastorno o cualquiera de síntomas antes de la aparición. "Tratar" como se usa en el presente documento también se refiere a prevenir una reaparición de un trastorno.

El término "mamífero", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier miembro de la clase

“Mammalia”, incluyendo seres humanos, perros y gatos.

El compuesto de la invención se puede administrar solo o en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables, en dosis únicas o múltiples. Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes sólidos, soluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas formadas a partir de los mismos se pueden administrar después fácilmente en una diversidad de formas de dosificación tales como comprimidos, polvos, grageas, preparaciones líquidas, jarabes, soluciones inyectables y similares. Estas composiciones farmacéuticas pueden contener opcionalmente ingredientes adicionales tales como saporíferos, aglutinantes, excipientes y similares. Por tanto, el compuesto de la invención se puede formular para administración oral, bucal, intranasal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea), transdérmica (por ejemplo, parches) o rectal o en una forma adecuada para administración mediante inhalación o insuflación.

Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparados mediante medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de unión (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico de almidón) o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato de sodio). Los comprimidos se pueden revestir mediante procedimientos conocidos. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones o las mismas se pueden presentar como un producto seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas se pueden preparar mediante medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsificantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos o alcohol etílico); y conservantes (por ejemplo, metil o propil p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico).

Para administración bucal, la composición puede tomar la forma de comprimidos o grageas formulados de manera convencional.

Los compuestos de la invención se pueden formular para administración parenteral mediante inyección incluyendo el uso de técnicas de cateterización o infusión convencionales. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las mismas pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o de dispersión. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua sin pirógenos estéril, antes de su uso.

Cuando se requiere una solución de producto, la misma se puede preparar disolviendo el complejo de inclusión aislado en agua (u otro medio acuoso) en una cantidad suficiente para generar una solución de la fuerza necesaria para administración oral o parenteral a pacientes. Los compuestos se pueden formular para formas de dosificación de dispersión rápida, que están diseñadas para liberar el ingrediente activo en la cavidad oral. Estas se han formulado con frecuencia usando matrices basadas en gelatina rápidamente solubles. Estas formas de dosificación se conocen bien y se pueden usar para administrar una amplia diversidad de fármacos. La mayoría de las formas de dosificación de dispersión rápida utilizan gelatina como un vehículo o agente de formación de estructura. Típicamente, se usa gelatina para proporcionar fuerza suficiente a la forma de dosificación para evitar el rompimiento durante la retirada del envase, pero una vez colocada en la boca, la gelatina permite la disolución inmediata de la forma de dosificación. Como alternativa, se usan diversos almidones para el mismo efecto.

Los compuestos de la invención también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Para administración intranasal o administración mediante inhalación, el compuesto de la invención se administra de forma conveniente en forma de una solución o suspensión a partir de un recipiente de pulverización de bomba que se aprieta o bombea por el paciente o como una presentación de pulverización en aerosol a partir de un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. El recipiente presurizado o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo. Se pueden formular cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, a partir de gelatina) para su uso en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Las formulaciones en aerosol para el tratamiento de las afecciones a las que se ha hecho referencia anteriormente (por ejemplo, migrañas) en el adulto promedio humano preferentemente se disponen de forma de que cada dosis medida de aerosol contenga aproximadamente 20 mg a aproximadamente 1.000 mg del compuesto de la invención. La dosis diaria global con un aerosol estará dentro del intervalo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 10



mg. La administración puede ser varias veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4 u 8 veces, dando por ejemplo 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

5 Una dosis diaria propuesta del compuesto de la invención para administración oral, parenteral, rectal o bucal al ser humano adulto promedio puede ser desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 2.000 mg, preferentemente desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 200 mg del ingrediente activo de Fórmula I o II por dosis unitaria que se podría administrar, por ejemplo, 1 a 4 veces por día.

10 Una dosis diaria propuesta del compuesto de la invención para administración oral, parenteral, rectal o bucal al ser humano adulto promedio puede ser desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 2.000 mg, preferentemente desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 200 mg del ingrediente activo de Fórmula I o II por dosis unitaria que se podría administrar, por ejemplo, 1 a 4 veces por día.

Protocolo de ensayo para actividad de células completas de GSK-3 $\beta$  (glucógeno sintetasa quinasa) en una línea de células inducibles

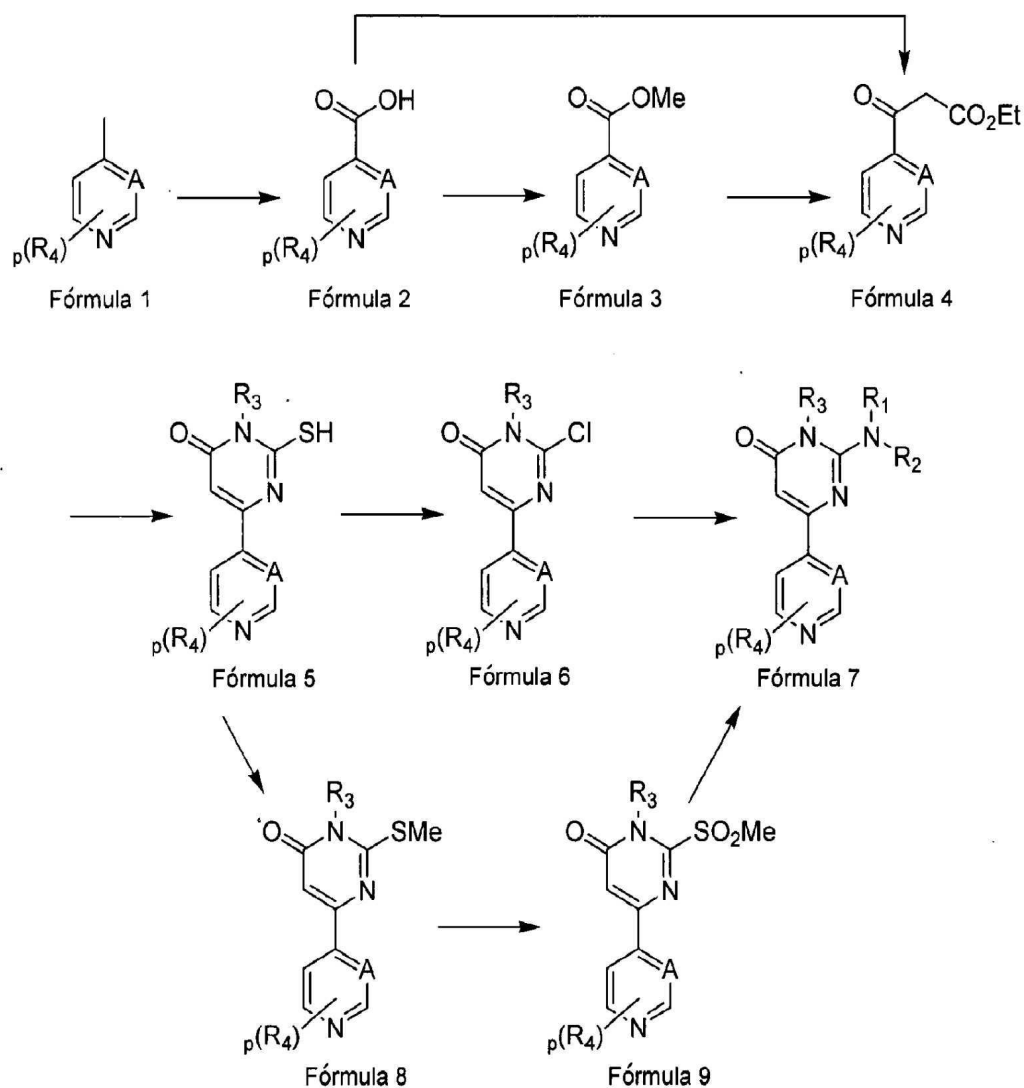
15 GSK-3 $\beta$  recombinante humano y Tau recombinante humano se expresaron en una línea de células Tet-Off de CHO. La actividad de GSK-3 $\beta$  se midió usando un inmunoensayo que detecta la fosforilación específica de Tau en serina 202 y treonina 205 usando lisados celulares de la línea de células inducidas. Las células se cultivaron en Medio Esencial Mínimo Alfa (Invitrogen) complementado con FBS con tetraciclina al 10% aprobado (BD Biosciences Clontech) y 400 pg/ml de doxiciclina (Sigma). La expresión de Tau y GSK-3 $\beta$  se indujo mediante cultivo en medio sin doxiciclina durante 72 horas. Las células se incubaron con agentes de ensayo durante 90 minutos y después el medio se retiró y las células se lisaron con un tampón que contenía NaCl 250 mM, Tris 50 mM pH 7,5, EDTA 5 mM, NP40 al 0,1%, DTT 5 mM, ortovanadato de sodio 1 mM, ácido okadáico 1  $\mu$ M e inhibidor de proteasa 1X (Roche – Comprimido completo). Se usaron lisados celulares en un inmunoensayo de sándwich que contenía 16 ng/pocillo de anticuerpo HT7 biotinilado (Pierce), 20 ng/pocillo de anticuerpo rutenilado AT8, 10  $\mu$ g/pocillo de perlas magnéticas de estreptavidina M-280 (Bloveris) en un tampón que contenía BSA al 0,5% (Roche), Tween 20 al 0,5% (Sigma) en PBS (Sigma). La lectura de la señal del ensayo se realizó en un Analizador M-8 (Bioveris) después de una incubación de una noche a 4°C con agitación.

Protocolo de ensayo para GSK-3 $\beta$  (glucógeno sintetasa quinasa) en un ensayo enzimático libre de células

30 GSK-3 $\beta$  humano recombinante se expresó en células SF9/Baculovirus. La proteína His-tag se purificó mediante cromatografía de afinidad a una columna de Ni-NTA Superflow. La actividad enzimática se ensayó con la incorporación de [33P] a partir del gamma fosfato de [33P]ATP (PerkinElmer) en sustrato de péptido biotinilado bio-LC-S-R-H-S-S-P-H-Q-pS-E-D-EE-E-OH (Anaspec). Las reacciones se llevaron a cabo en un tampón que contenía MOPS 8 mM (pH 7,0), Acetato de magnesio 10 mM, EDTA 0,2 mM, DTT 1 mM y ATP frío 2  $\mu$ M. El 33P-ATP se añadió para 0,025  $\mu$ Ci/pocillo (120  $\mu$ l) y la concentración final de sustrato fue de 1,0  $\mu$ M. La enzima se preincubó con agente de ensayo durante 30 minutos a temperatura ambiente seguido por inicio de la reacción mediante la adición de mezcla de sustrato. Las incubaciones se llevaron a cabo a TA durante 60 min. Las reacciones se detuvieron mediante la adición de 0,66 volúmenes de tampón que contenía: EDTA 12,5 mM, Tritón-X al 0,25%, ATP 125  $\mu$ M y 6,2 mg/ml de perlas de SPA revestidas con estreptavidina (Amersham) en PBS sin Ca o Mg. La radiactividad asociada con las perlas se cuantificó mediante recuento de escintilación de CPM en un contador Trilux (PerkinElmer).

40 Los Esquemas que se indican a continuación representan diversos procedimientos de preparación de los compuestos de la presente invención. Debe apreciarse que los diversos sustituyentes ilustrados en los esquemas (por ejemplo, P, Cap, X1, etc.) son sólo para fines de ilustración y pueden ser independientes a los que se han enumerado anteriormente y en las reivindicaciones.

45 Los siguientes Esquemas de reacción pretenden proporcionar una descripción ejemplar de las metodologías empleadas en la preparación de los Ejemplos. Sin embargo, debe apreciarse que los compuestos preparados de acuerdo con estos Esquemas pueden modificarse adicionalmente para proporcionar nuevos Ejemplos dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, una funcionalidad éster puede hacerse reaccionar adicionalmente usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica para dar otro éster, una amida, carbinol o cetona.



De acuerdo con el Esquema 1, los compuestos de intermedios en el Esquema 1, en el que A es carbono o nitrógeno, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se han descrito anteriormente y pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula 1 y Fórmula 4, que pueden estar disponibles en el mercado, o prepararse mediante procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica, tales como oxidación con dióxido de selenio en un disolvente tal como piridina.

Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de Fórmula 3 pueden prepararse por esterificación de los compuestos de Fórmula 2 con un ácido, tal como ácido sulfúrico o clorhídrico, en un disolvente, tal como metanol (MeOH), etanol (EtOH) o isopropanol. El disolvente preferido es etanol, con ácido sulfúrico como el ácido, a una temperatura entre 0 °C y 67 °C, preferiblemente de 20 °C a 67 °C.

Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de Fórmula 4 pueden prepararse mediante condensación de acetato de etilo (EtOAc) usando una base, tal como hidruro sódico, terc-butóxido potásico o hexametildisilazina metalado en un disolvente polar, tal como tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF) o EtOAc. La base preferida es terc-butóxido potásico, y el disolvente preferido es EtOAc/THF a una temperatura entre 0 °C y 67 °C, preferiblemente de 20 °C a 67 °C.

Como alternativa, los compuestos de Fórmula 4 pueden prepararse tratando los compuestos de Fórmula 2 con N,N-carbonildiimidazol (CDI) en un disolvente, tal como THF para formar un intermedio reactivo, que puede alquilarse con la sal magnesio de malonato de etilo y después calentarse para proporcionar el producto descarboxilado.

Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de Fórmula 5 pueden prepararse por condensación de 1-metil-2-tiourea en presencia de una base, tal como hidruro sódico, terc-butóxido potásico o DBU en un disolvente, tal

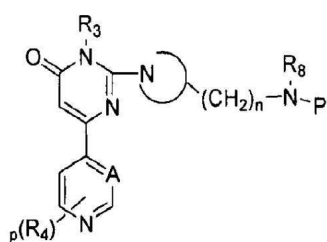
como MeOH o EtOH. El disolvente preferido es etanol con DBU como la base preferida a una temperatura entre 0 °C y 80 °C, preferiblemente de 60 °C a 80 °C.

5 Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de Fórmula 6 pueden prepararse por cloración de compuestos de Fórmula 5 usando un agente de cloración, tal como oxiclورو de fósforo o pentacloruro de fósforo en un disolvente, tal como DMF o DCE. El disolvente preferido es DMF con oxiclورو de fósforo como el agente de cloración preferido a una temperatura entre 0 °C y 110 °C, preferiblemente de 40 °C a 80 °C.

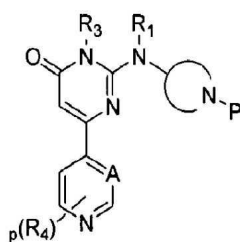
10 Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de Fórmula 7 pueden prepararse por desplazamiento de la amina nucleófila con una amina de Fórmula 6 o Fórmula 9 en presencia de una base tal como trietilamina (TEA), diisopropiletilamina (DIPEA) o DBU en un disolvente, tal como DMF, DMSO o NMP. El disolvente preferido es DMF, con DBU como la base preferida, a una temperatura entre 0 °C y 110 °C, preferiblemente de 40 °C a 80 °C.

15 Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de Fórmula 8 pueden prepararse por desplazamiento de yoduro de metilo con un compuesto de Fórmula 5 en presencia de una base, tal como hidróxido sódico, hidruro sódico, terc-butóxido potásico o DBU en un disolvente, tal como THF, agua, MeOH o acetonitrilo. El disolvente preferido es una mezcla de agua y THF con hidróxido sódico como la base preferida base a una temperatura entre 0 °C y 80 °C, preferiblemente de 0 °C a 40 °C.

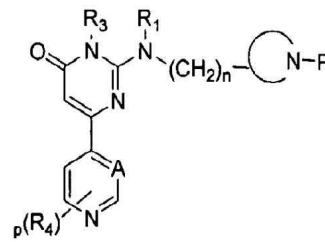
Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de Fórmula 9 pueden prepararse por oxidación del sulfuro en presencia de mCPBA o peróxido de hidrógeno, en un disolvente tal como THF o diclorometano. El disolvente preferido es diclorometano con mCPBA a una temperatura entre 0 °C y 80 °C, preferiblemente de 0 °C a 40 °C.



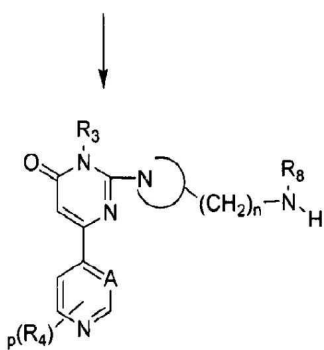
Fórmula 10



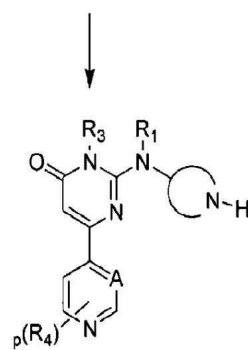
Fórmula 11



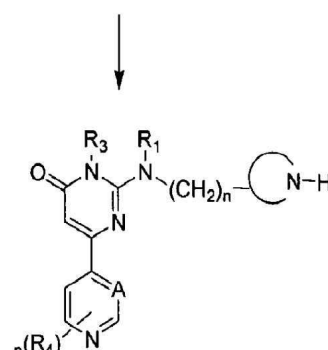
Fórmula 12



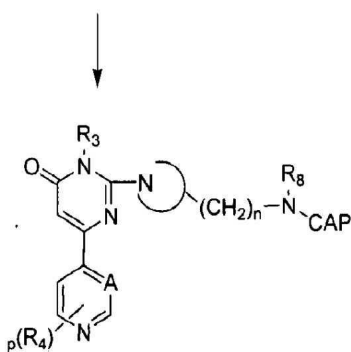
Fórmula 13



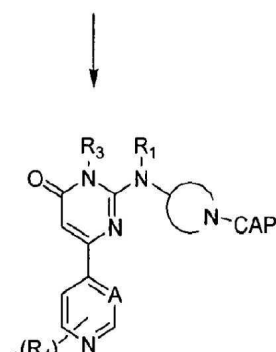
Fórmula 14



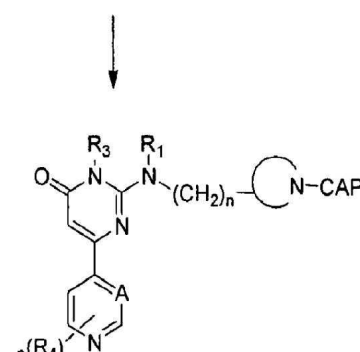
Fórmula 15



Fórmula 16

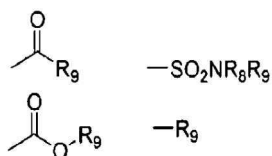


Fórmula 17



Fórmula 18

en las que CAP es



**Esquema 2**

5 Los compuestos de las Fórmulas 10, 11 y 12 se refieren a compuestos de Fórmula 7, como se han preparado en el Esquema 1, en las que el grupo  $-NR_1R_2$  de Fórmula 7 contiene un grupo amina que está protegido con un grupo protector (por ejemplo, compuestos de Fórmula 10, 11 y 12, en las que P representa a grupo protector, tal como Boc, Fmoc o CBZ). De acuerdo con el Esquema 2, los compuestos de las Fórmulas 10, 11 y 12 pueden desprotegerse y después sellarse para dar compuestos de Fórmula 16, 17 ó 18. El uso de procedimientos de protección/desprotección se conocido por los expertos en la técnica. Véase T.W. Greene; Protective Groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

10 De acuerdo con el Esquema 2, la desprotección de los compuestos de Fórmulas 10, 11 y 12 se realiza mediante procedimientos conocidos para proporcionar compuestos de Fórmula 13, 14 y 15. El grupo protector preferido es BOC, que puede eliminarse por procedimientos conocidos, preferiblemente ácido trifluoroacético en DCE a una temperatura de  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y  $67\text{ }^\circ\text{C}$ , preferiblemente de 0 a  $50\text{ }^\circ\text{C}$ .

15 De acuerdo con el Esquema 2, los compuestos deseados de Fórmula 16, 17 y 18, en las que CAP se refiere a un grupo amida con cadena lateral  $R_9$ , pueden prepararse por acilación de compuestos de Fórmula 13, 14 y 15 con cloruros de ácidos en presencia de una base amina, tal como TEA, DIPEA o piridina en un disolvente, tal como DMSO, DMF, THF, DCE o acetonitrilo. El disolvente preferido es DMSO con TEA como la base preferida a una temperatura entre  $20\text{ }^\circ\text{C}$  y  $120\text{ }^\circ\text{C}$ , preferiblemente entre  $20\text{ }^\circ\text{C}$  y  $60\text{ }^\circ\text{C}$ .

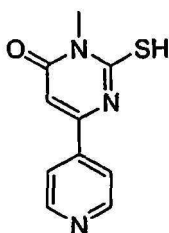
20 Como alternativa, los compuestos de Fórmula 16, 17 y 18, en las que el grupo CAP es un grupo amida  $R_9$  como una cadena lateral, pueden prepararse por tratamiento de compuestos de Fórmulas 13, 14 y 15 con el ácido carboxílico usando un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como DCC o HATU y una base, tal como TEA, DIPEA, carbonato potásico o carbonato sódico. La base preferida es DIPEA en un disolvente inerte adecuado, tal como DMF, THF, cloruro de metileno o dioxano. El agente de acoplamiento preferido es HATU. El disolvente preferido es DMF a una temperatura entre  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  y  $40\text{ }^\circ\text{C}$ , preferiblemente de 20 a  $40\text{ }^\circ\text{C}$ .

25 De acuerdo con el Esquema de reacción 2, los compuestos deseados de Fórmulas 16, 17 y 18, en las que el grupo CAP es un carbamato con  $R_9$  como una cadena lateral, pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de Fórmula 13, 14 y 15 con el cloroformiato en presencia de una base amina, tal como TEA, DIPEA o piridina en un disolvente, tal como DMSO, DMF, THF, DCE o acetonitrilo. El disolvente preferido es DCE, con TEA como la base amina preferida, a una temperatura entre  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y  $120\text{ }^\circ\text{C}$ , preferiblemente entre  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y  $30\text{ }^\circ\text{C}$ .

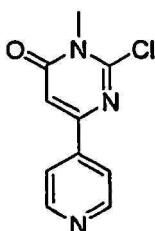
30 De acuerdo con el Esquema de reacción 2, los compuestos deseados de Fórmula 16, 17 y 18, en las que el CAP es un grupo sulfonamida con cadena lateral  $NR_8R_9$ , pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmulas 13, 14 y 15 con el cloruro de sulfonilo en presencia de una base, tal como TEA, DIPEA o piridina en un disolvente, tal como DMSO, DMF, THF, DCE o acetonitrilo. El disolvente preferido es DCE, con TEA como la base amina preferida, a una temperatura entre  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y  $120\text{ }^\circ\text{C}$ , preferiblemente entre  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y  $30\text{ }^\circ\text{C}$ .

35 De acuerdo con el Esquema 2, los compuestos de Fórmulas 16, 17 y 18, en las que el CAP se describe como  $R_9$ , pueden prepararse por aminación reductora de los compuestos de Fórmulas 13, 14 y 15 por tratamiento con un aldehído o cetona, en presencia de un agente reductor, tal como borohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico o cianoboro-hidruro sódico, y aditivos opcionales, tales como ácido acético o acetato sódico. El agente reductor preferido es cianoboro-hidruro sódico en un disolvente, tal como EtOH, THF, cloruro de metileno, dioxano o tolueno. El disolvente preferido es EtOH a una temperatura de  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y  $67\text{ }^\circ\text{C}$ , preferiblemente de 0 a  $50\text{ }^\circ\text{C}$ .

#### Preparación 1: 2-Cloro-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona



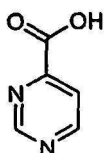
- 5 **Etapa A: 2-Mercapto-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona:** Una mezcla de isonicotinoilacetato de etilo (Acros) (40,6 g, 210 mmol), 1-metil-2-tiourea (56,8 g, 630 mmol), DBU (31,4 ml, 31,9 g, 210 mmol) y EtOH (400 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. Después de la refrigeración en un baño de hielo-agua, se añadió lentamente una solución de ácido metanosulfónico (13,6 ml, 20,2 g, 210 mmol) en agua (70 ml) y el precipitado espeso se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se secó al aire durante una noche, dando el compuesto del título (32,6 g). Se recogieron cristales de las aguas madre, se lavaron y se secaron como anteriormente, dando más compuesto del título (1,45 g). Rendimiento total = 34,03 g (74%) de un sólido de color blanquecino. RMN 1H (DMSO):  $\delta$  ppm 12,88 (s, 1 H), 8,69-8,72 (m, 2 H), 7,68-7,71 (m, 2 H), 6,37 (s, 1 H), 3,55 (s, 3 H).



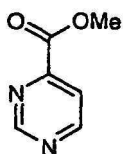
10 **Etapa B: 2-Cloro-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona:**

- Se añadió  $\text{POCl}_3$  recién destilado (21,8 ml, 35,8 g, 0,23 mol) a DMF (245 ml) con agitación en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 20 min. Se añadió en porciones el producto de la Preparación 1, Etapa A (33,2 g, 0,15 mol), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y después se calentó a 70 °C durante 4 h. Después de la refrigeración (4 °C) durante una noche, la mezcla se cerró herméticamente en una atmósfera de nitrógeno y se añadió EtOAc (865 ml) con agitación. Después de agitar durante 30 min, el precipitado se recogió, se lavó con EtOAc y se secó. El sólido se disolvió en agua (550 ml) y el pH se ajustó a 10 con hidróxido sódico acuoso al 15%. El precipitado se recogió y se lavó con agua. El sólido se secó en la bomba y después en un horno de vacío sobre pentóxido de fósforo a 45-50 °C durante 4 días, dando un producto en bruto (27,4 g). Este sólido se recrystalizó (filtración caliente) en EtOAc (volumen final de aprox. 170 ml), dando el compuesto del título (21,0 g) en forma de un sólido de color beige claro, p.f. = 147,8-148 °C. La evaporación de las aguas madre proporcionó más producto (5,60 g). Rendimiento total (26,6 g, 79%). RMN 1H (DMSO):  $\delta$  ppm 8,65-8,72 (m, 18 H), 7,89-7,96 (m, 21 H), 7,25 (s, 1 H), 3,56 (s, 3 H).

**Preparación 2: 2-Cloro-1-metil-1H-[4,4']bipirimidinil-6-ona**

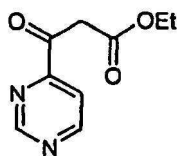


- 25 **Etapa A: Preparación de ácido pirimidin-4-carboxílico:** A una solución de 4-metil pirimidina (Aldrich) (10 g, 0,10 mmol) en piridina (100 ml) se le añadió  $\text{SeO}_2$  (17,8 g, 0,16 mmol). La mezcla se calentó a 55 °C durante 2 h y después a 85 °C durante 3,5 h. La reacción se dejó enfriar a TA y se agitó durante 36 h. Los sólidos se filtraron a través de tierra de diatomeas. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó en 100 ml de MeOH. El precipitado se recogió, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (9,7 g, 78%). RMN 1H (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 13,4-14,0 (ancho, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,04 (d, J = 4,98 Hz, 1H) y 8,02 (d, J = 4,98 Hz, 1H). Masa: (M+1) 125 calculado para  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2$ .

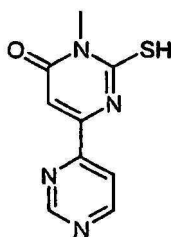


- 35 **Etapa B: Preparación de éster metílico del ácido pirimidin-4-carboxílico:** Se añadió una solución del producto de la Preparación 2, Etapa A (6,17 g, 49,7 mmol), en MeOH (60 ml) a ácido sulfúrico (0,3 ml) y se calentó a reflujo durante 16 h. El exceso de disolvente se retiró al vacío, obteniendo un residuo, que se disolvió en MeOH al 10%/ $\text{CHCl}_3$  (100 ml) y se adsorbió sobre gel de sílice. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con  $\text{CHCl}_3$  y después MeOH al 10%/ $\text{CHCl}_3$ , obteniendo el compuesto del título en forma

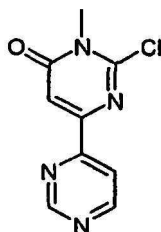
de un sólido de color amarillo (5,8 g, 85%). RMN 1H (DMSO):  $\delta$  9,4(s, 1H), 9,0(d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,0(d, J = 4,9 Hz, 1H) y 4,0(s, 3H). Masa: (M+H) 140 calculado para C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.



- 5 **Etapa C: éster etílico del ácido 3-oxo-3-pirimidin-4-il-propiónico:** A una solución del producto de la Preparación 2, Etapa B (5,8 g, 42 mmol), en EtOAc (180 ml) se le añadió en cuatro porciones terc-butóxido potásico 1 M en THF (85 ml, 85 mmol), con agitación mecánica. La reacción se calentó a reflujo durante 40 h. Se añadió agua (200 ml) y las fases se separaron. El producto acuoso se lavó con EtOAc (2 x 100 ml). El producto acuoso se acidificó con HCl conc. a pH 2-3 y después se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (7,07 g 86%). (Mezcla de la forma ceto y enol) Ceto: RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 12,22 (s, 1 H), 9,23(s, 1H), 8,89 (d, J = 4,98 Hz, 1 H), 7,83-7,85 (m, 1 H), 7,26 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,30 (c, J = 7,05 Hz, 2 H), 1,34 (t, J = 7,26 Hz, 3 H).

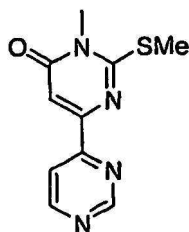


- 15 **Etapa D: 2-Mercapto-1-metil-1H-[4,4']bipirimidinil-6-ona:** A una solución del producto de la Preparación 2, Etapa C (8 g, 41,2371 mmol), en EtOH (70 ml) se le añadieron N-metil tiourea (7,43 g, 82,47 mmol) y DBU (6,27 g, 41,29 mmol) a TA. La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla se concentró y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre una columna sobre gel de sílice de malla 60-120 usando EtOAc al 40% en DCM como disolvente de elución, dando el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color amarillo (6 g, 66%). RMN 1H (DMSO):  $\delta$  ppm 10,5-10,8 (ancho, 1H), 9,4 (s, 1H), 9,0 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,8 (d, J = 5 Hz, 1 H), 6,6 (s, 1H) y 3,75 (s, 3H). Masa: (M+H) 221 calculado para C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>OS.

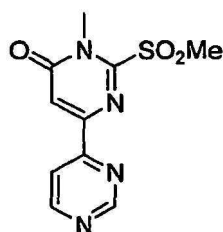


- 25 **Etapa E: 2-Cloro-1-metil-1H-[4,4']bipirimidinil-6-ona:** A DMF (50 ml) enfriada en un baño de hielo se le añadió POCl<sub>3</sub> (11 ml). La mezcla se agitó durante 30 min, y después se añadió en una porción el producto de la Preparación 2, Etapa C (5 g, 22,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 50 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se vertió sobre hielo-agua (-200 ml) y se agitó hasta que la mezcla se calentó a TA. La solución se neutralizó a pH -7 con bicarbonato sódico sólido. El sólido formado se recogió, produciendo (3,42 g) de un sólido de color pardo. El residuo en bruto se disolvió de nuevo en EtOAc, se lavó con NaOH 1 N (2 x 100 ml) y después con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (1,44 g). El producto acuoso neutralizado se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos se lavaron con NaOH 1 N (100 ml) y después con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (0,933 g). El rendimiento total fue de 2,37 g, 47%. RMN 1H (DMSO):  $\delta$  ppm 9,32 (s, 1H), 9,01 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,30 (s, 1H) y 3,57 (s, 3H).

**Preparación 3: 3-Metil-2-(metilsulfonil)-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona**

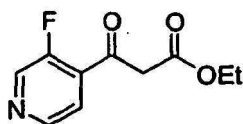


- 5 **Etapa A: 3-Metil-2-(metiltiol)-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona:** A una suspensión del producto de la Preparación 2, Etapa D (250 mg, 1,1 mmol), en THF (3 ml) se le añadió MeI (0,08 ml, 1,2 mmol) y después NaOH 1 N (1,4 ml, 1,4 mmol). La suspensión se agitó durante 30 min. La mezcla se diluyó con agua y después se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron, dando el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color amarillo (277 mg, 100%). RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 9,30 (s, 1 H), 9,02 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,31 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 3,45 (s, 3 H), 2,70 (s, 3 H).

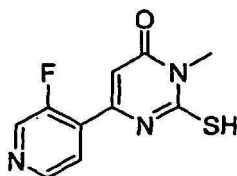


- 10 **Etapa B: 3-Metil-2-(metilsulfonyl)-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona:** A una solución del producto de la Preparación 3, Etapa A (550 mg, 2,3 mmol), en THF (55 ml) se le añadió mCPBA (1,0 g, 5,8 mmol) y se agitó durante 16 h. El disolvente se retiró, el residuo se disolvió de nuevo en CHCl<sub>3</sub> y se adsorbió sobre gel de sílice. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre una columna de gel de sílice de malla 60-120 eluyendo con EtOAc al 50% en hexano, dando un sólido de color blanco (625 mg, 54%). RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 9,35 (s, 1 H), 9,06 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,31 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,71 (s, 3 H).
- 15

**Preparación 4: 2-Cloro-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona**

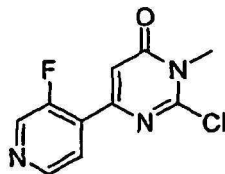


- 20 **Etapa A: 3-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-oxopropanoato de etilo:** A una suspensión de ácido 3-fluoroisonicotínico (3 g, 21,3 mmol) en THF (50 ml) se le añadió CDI (3,6 g, 22,4 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante aproximadamente 16 a 18 h. En un matraz separado, se suspendieron etil malonato potásico (4,7 g, 27,7 mmol) y cloruro de magnesio (3,2 g, 33,2 mmol) en THF y se agitaron a 35 °C durante 1 h. A esta mezcla se le añadió la mezcla de anhídrido de la etapa anterior. La mezcla combinada se calentó a reflujo durante 1 h y después a 50 °C durante 16-18 h. La mezcla se enfrió a TA y se acidificó HCl ac. (1 N) a pH -5. Después de la adición de agua (5 ml), la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 x 30 ml) y la fase orgánica combinada se secó (sulfato sódico) y se evaporó, dando un aceite en bruto. La adición de MeOH precipitó el producto del título en forma de un sólido de color blanco, 3,9 g (88,4%): RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,52 (d, 1H), 8,41(c, 1H), 7,63 (m, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,00 (c, 2H), 3,32 (s, 2H), 1,16 (t, 3H); CLEM 212,2 (M+H).
- 25



- 30 **Etapa B: 6-(3-Fluoropiridin-4-il)-2-mercapto-3-metilpirimidin-4(3H)-ona:** A una suspensión del producto de la Preparación 4, Etapa A (3,9 g, 18,4 mmol), en tolueno (40 ml) se le añadieron N-metiltiourea (5,6 g, 62,6 mmol) y DBU (3,0 ml, 20,3 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 48 h. Se añadieron 30 ml de EtOH y la reacción se

calentó a 100 °C durante -18 h. La reacción se enfrió a TA, se añadieron agua (18 ml) y ácido metanosulfónico (2 ml) y se agitó durante 1 h. La fase acuosa se concentró, dando un pequeño volumen y el precipitado formado se recogió, proporcionando 2,4 g (55%) de un sólido de color amarillo. RMN 1H (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8,65 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,63 (c, 1H), 6,17 (s, 1H), 3,69 (s, 3H); CLEM 238,2 (M+H).

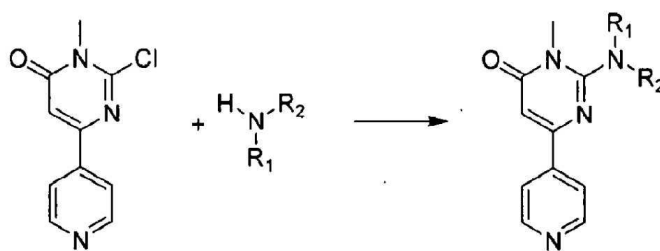


5

**Etapa C: Preparación de 2-Cloro-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona:** Se añadió oxiclورو de fósforo (0,41 ml, 4,43 mmol) a DMF (5 ml) y se agitó a TA durante 30 min. A esta mezcla se le añadió en porciones el producto de la Preparación 4, Etapa B (700 mg, 2,95 mmol) y la mezcla se calentó a 62 °C durante 2 h. Después de la refrigeración y la concentración, se añadió lentamente agua. La mezcla se extrajo con diclorometano (5 x 30 ml), se secó (sulfato sódico) y se concentró, dando el producto del título (365 mg, 52%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,68 (d, 1H), 8,57(c, 1H), 7,99 (c, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,72 (s, 3H); CLEM 240,3 (M+H).

10

#### Procedimiento General para los Ejemplos 1-35



Preparación 1

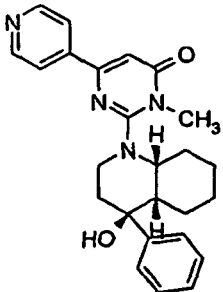
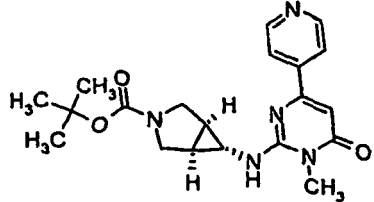
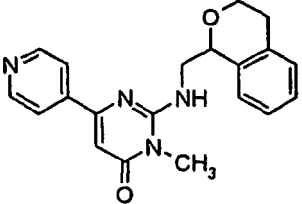
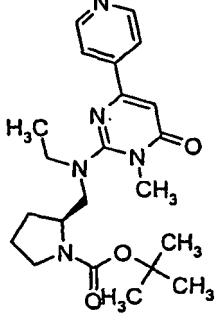
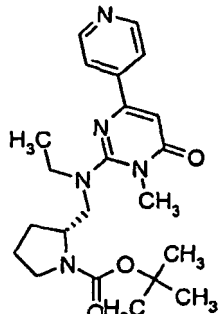
Ejemplos 1-35

15 A la amina (80 μmol) se le añadió una solución del producto de la Preparación 1 (15,5 mg, 70 μmol) y TEA (16 mg, 160 μmol) en DMF (400 μl). La mezcla se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 12 h con agitación. La mezcla se diluyó con EtOAc (2 ml) y agua (2 ml) y después se agitó. La fase orgánica se transfirió a viales alquitranados y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 ml). La fase orgánica se transfirió a viales alquitranados. Los productos orgánicos se evaporaron y los viales se pesaron para obtener su masa en bruto. Los residuos se  
20 disolvieron en DMSO (930 μl) y se calentaron a 60 °C durante 1 h. Los productos se purificaron por HPLC prep.

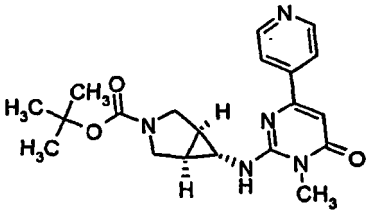
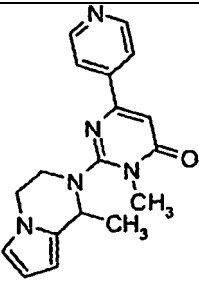
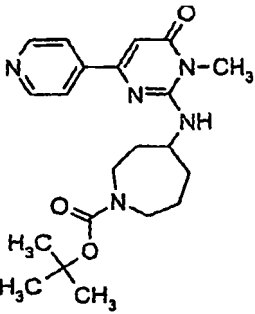
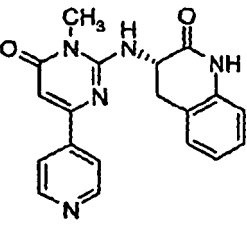
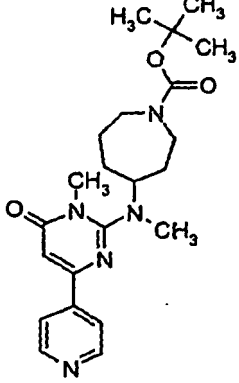


## Ejemplos

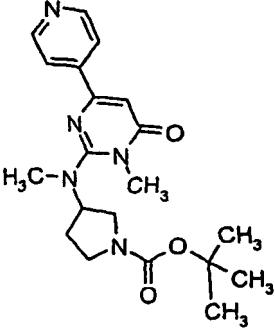
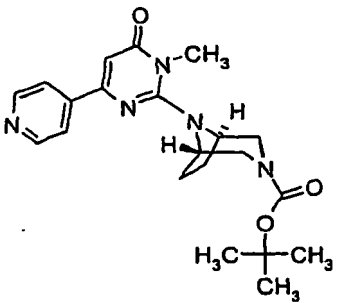
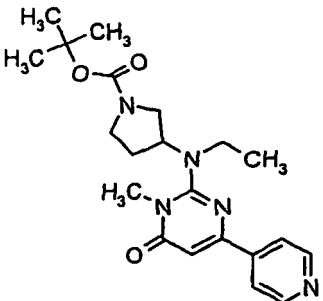
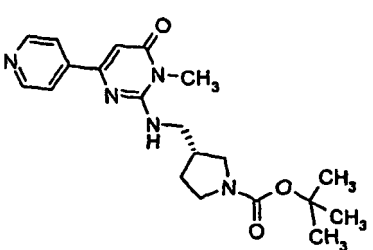
Los siguientes Ejemplos 1 a 35 se prepararon de acuerdo con el Procedimiento General que se ha descrito anteriormente.

Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH <sup>+</sup> )	Cl <sub>50</sub> de Enzima (nM)
1		2-[(4S,4aS,8aR)-4-Hidroxi-4-feniloctahidroquinolin-1(2H)-il]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	417,1	0,7
2		(1R,5S,6s)-6-[(1-Metil-6-oxo-4-piridin-4-il-1,6-dihidropirimidin-2-il)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilato de terc-butilo	384,1	2,2
3		2-[(3,4-dihidro-1H-Isocromen-1-ilmetil)amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	349,1	23
4		(2S)-2-[[Etil(1-metil-6-oxo-4-piridin-4-il-1,6-dihidropirimidin-2-il)amino]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	414,1	4,2
5		(2R)-2-[[Etil(1-metil-6-oxo-4-piridin-4-il-1,6-dihidropirimidin-2-il)amino]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	414,1	2,1

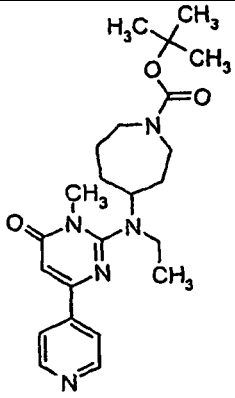
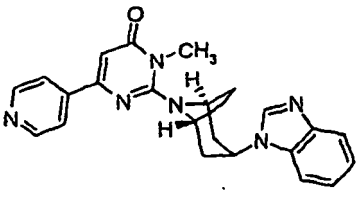
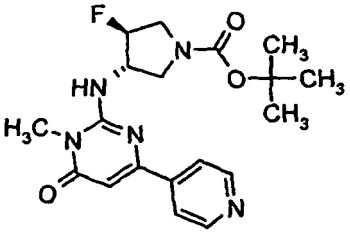
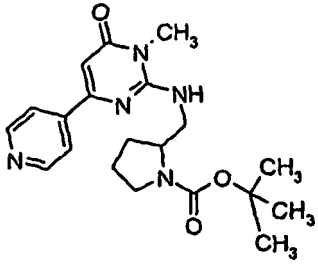
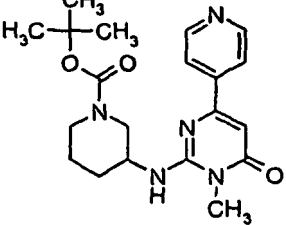
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH+)	Cl <sub>50</sub> de Enzima (nM)
6		(1R,5S,6s)-6-[(1-Metil-6-oxo-4-piridin-4-il-1,6-dihidropirimidin-2-il)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilato de terc-butilo	384,2	2,8
7		3-Metil-2-(1-metil-3,4-dihidropirrollo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	322,1	10,7
8		4-[(1-Metil-6-oxo-4-Piridin-4-il-1,6-dihidropirimidin-2-il)amino]azepano-1-carboxilato de terc-butilo	400,1	9,1
9		(3S)-3-[(1-Metil-6-oxo-4-piridin-4-il-1,6-dihidropirimidin-2-il)amino]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona	348,1	30
10		4-[Metil(1-metil-6-oxo-4-piridin-4-il-1,6-dihidropirimidin-2-il)aminolazepano-1-carboxilato de terc-butilo	414,1	14,4

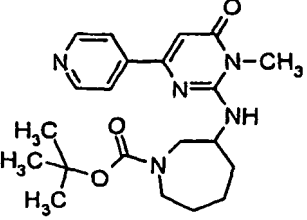
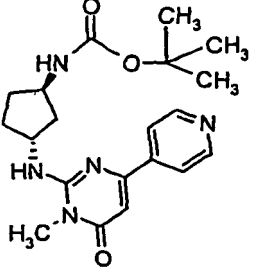
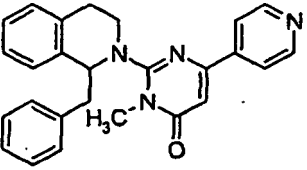
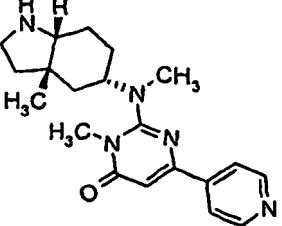
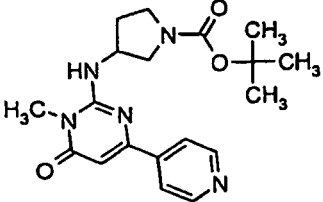
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH+)	Cl <sub>50</sub> de Enzima (nM)
11		3-[Metil(1-metil-6-oxo-4-piridin-4-il-1,6-dihidropirimidin-2-il)amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	386,1	17,7
12		(1R,5S)-8-(1-Metil-6-oxo-4-piridin-4-il-1,6-dihidropirimidin-2-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-carboxilato de terc-butilo	398,1	32,4
13		3-[Etil(1-metil-6-oxo-4-piridin-4-il-1,6-dihidropirimidin-2-il)amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	400,1	16,5
14		(3R)-3-[[[(1-Metil-6-oxo-4-piridin-4-il-1,6-dihidropirimidin-2-il)amino]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	386,1	74

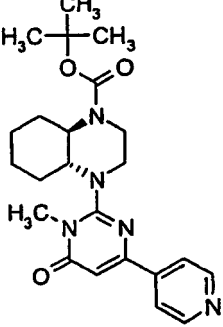
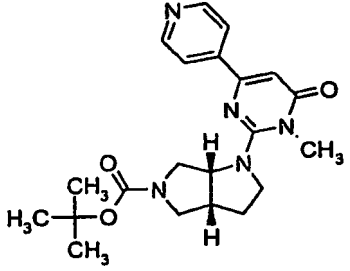
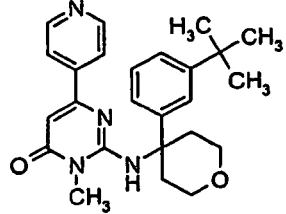
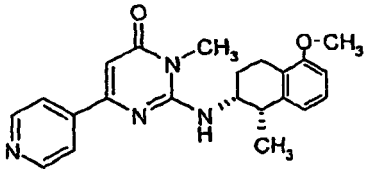
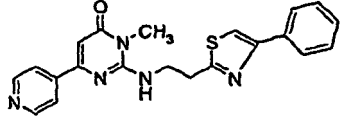
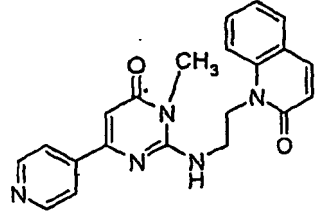
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH+)	Cl <sub>50</sub> de Enzima (nM)
15		4-[Etil(1-metil-6-oxo-4-piridin-4-il-1,6-dihidropirimidin-2-il)amino]azepano-1-carboxilato de terc-butilo	428,2	31
16		2-[(1R,5S)-3-(1H-Bencimidazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	413,1	20,5
17		(3S,4S)-3-Fluoro-4-[(1-metil-6-oxo-4-piridin-4-il-1,6-dihidropirimidin-2-il)amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	390,1	26,3
18		2-[(1-Metil-6-oxo-4-piridin-4-il-1,6-dihidropirimidin-2-il)amino]metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	386,1	107,5
19		3-[(1-Metil-6-oxo-4-piridin-4-il-1,6-dihidropirimidin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	386,1	42

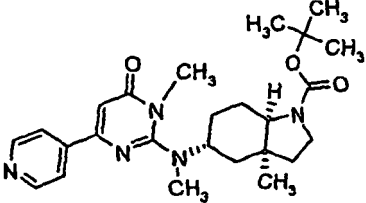
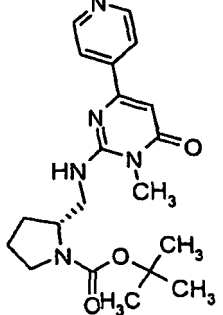
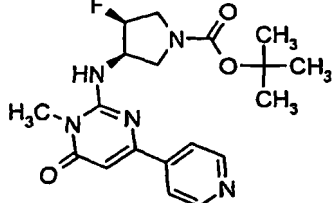
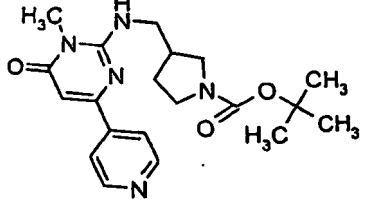
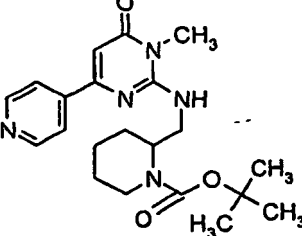
(continuación)

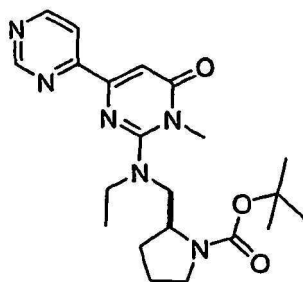
Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH+)	Cl <sub>50</sub> de Enzima (nM)
20		3-[(1-Metil-6-oxo-4-Piridin-4-il-1,6-dihidropirimidin-2-il)amino]azepano-1-carboxilato de terc-butilo	400,1	24,1
21		{(1R,3R)-3-[(1-Metil-6-oxo-4-piridin-4-il-1,6-dihidropirimidin-2-il)amino]ciclopentil} carbamato de terc-butilo	386,1	52,5
22		2-(1-Bencil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	409,1	37
23		3-metil-2-{Metil[(3aS,5S,7aR)-3a-metiloctahidro-1H-indol-5-il]amino}-6-piridin-4-ilpirimidin-4 (3H)-ona	354,2	47
24		3-[(1-Metil-6-oxo-4-piridin-4-il-1,6-dihidropirimidin-2-il)amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	372,1	43

(continuación)

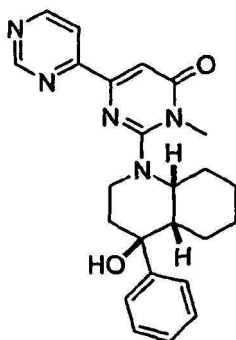
Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH+)	Cl <sub>50</sub> de Enzima (nM)
25		(4aR,8aR)-4-(1-Metil-6-oxo-4-piridin-4-il-1,6-dihidropirimidin-2-il)octahidroquinoxalin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo	426,1	40
26		(3aR,6aR)-1-(1-Metil-6-oxo-4-piridin-4-il-1,6-dihidropirimidin-2-il)hexahidropirrololo[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de terc-butilo	398,1	97
27		2-[[4-(3-terc-Butilfenil)tetrahidro-2H-piran-4-il]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	419,1	12
28		2-[[[(1S,2R)-5-Metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]amino]-3-metil-6-piridin-4-il]pirimidin-4(3H)-ona	377,1	3,9
29		3-Metil-2-[[2-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)etil]amino]-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	390	16
30		1-[2-[[1-Metil-6-oxo-4-piridin-4-il-1,6-dihidropirimidin-2-il]amino]etil]quinolin-2(1H)-ona	374,1	25

(continuación)

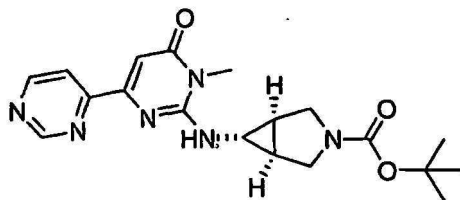
Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH+)	Cl <sub>50</sub> de Enzima (nM)
31		(3aS,5R,7aR)-3a-Metil-5-[metil(1-metil-6-oxo-4-piridin-4-il-1,6-dihidropirimidin-2-il)amino]octahidro-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo	454,2	30,1
32		(2R)-2-[[1-Metil-6-oxo-4-piridin-4-il-1,6-dihidropirimidin-2-il)amino]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	386,1	71
33		(3S,4R)-3-Fluoro-4-[[1-metil-6-oxo-4-piridin-4-il-1,6-dihidropirimidin-2-il)amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	390,1	77
34		3-[[1-Metil-6-oxo-4-piridin-4-il-1,6-dihidropirimidin-2-il)amino]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	386,1	113,5
35		2-[[1-Metil-6-oxo-4-piridin-4-il-1,6-dihidropirimidin-2-il)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	400,1	168,5



**Ejemplo 36: (2S)-2-((1-ethyl-1-metil-6-oxo-4-pirimidin-4-il)-1,6-dihidropirimidin-2-il)amino-1-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo:** A una solución del producto de la Preparación 2 (67 mg, 0,30 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió (S)-2-((etilamino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (82 mg, 0,36 mmol) y después TEA (0,1 ml, 0,7 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La reacción se repartió entre EtOAc y agua y la fase orgánica se separó y se adsorbió sobre gel de sílice. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice de malla 60-120 eluyendo con un gradiente de EtOAc al 50-100% en hexanos, dando el compuesto del título en forma de un semi-sólido de color amarillo (104 mg, 83%). RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 9,22 (s, 1H) 8,90 (d, J = 5 Hz, 1 H). 8,51 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,18 (s, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,47-3,29 (m, 5H), 2,00-1,70 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,25 (t, J = 7 Hz, 3H), PM Calc.: 414,5, Observado: 415,4 (MH+).

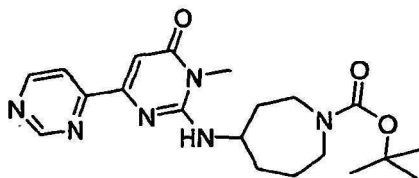


**Ejemplo 37: 2-[(4S,4aS,8aR)-4-Hidroxi-4-feniloctahidroquinolin-1(2H)-il]-3-metil-6-pirimidin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona:** A una solución del producto de la Preparación 2 (67 mg, 0,30 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió (4S,4aS,8aR)-4-fenil-decahidroquinolin-4-ol (8 2 mg, 0,36 mmol) y después TEA (0,1 ml, 0,7 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La reacción se repartió entre EtOAc y agua, y el producto orgánico se separó y se adsorbió sobre gel de sílice. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice de malla 60-120 eluyendo con un gradiente de EtOAc al 50-100% en hexanos, dando el compuesto del título en forma de un semi-sólido de color amarillo (47 mg, 37%). RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 9,32 (s, 1H), 9,05 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,2 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,32 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,20 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,95 (s, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,22-3,06 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,66-1,49 (m, 3H), 1,29-0,97 (m, 5H). PM Calc.: 417,5, Observado: 418,5 (MH+).



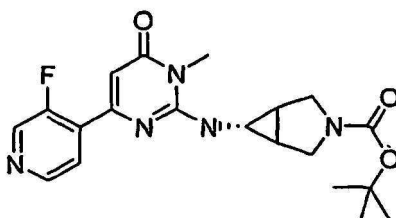
**Ejemplo 38: (1R,5S,6s)-6-[(1-Metil-6-oxo-4-pirimidin-4-il)-1,6-dihidropirimidin-2-il]amino-1,3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo:** A una solución del producto de la Preparación 3 (20 mg, 0,07 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadió (1R,5S,6s)-6-amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 0,10 mmol), seguido de la adición de TEA (0,1 ml, 0,7 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 16 h, se enfrió y se diluyó con DMSO (0,5 ml). La mezcla en bruto se purificó por HPLC prep. eluyendo con una mezcla de acetonitrilo y agua, con modificador de hidróxido de amonio al 0,01%, dando el compuesto del título en forma de un semi-sólido de color amarillo (19,9 mg, 68%). RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 9,22 (s, 1H), 8,93 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 5 Hz, 1 H), 6,99 (s, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,55 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,48 (s, 1H). PM Calc.: 384,4, Observado 385,4 (MH+).





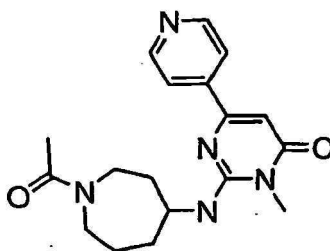
**Ejemplo 39: 4-[(1-Metil-6-oxo-4-pirimidin-4-il-1,6-dihidropirimidin-2-il)amino]azepano-1-carboxilato de terc-butilo:**

5 A una solución de producto de la Preparación 3 (80 mg, 0,30 mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadió 4-aminoazepano-1-carboxilato de terc-butilo (75 mg, 0,35 mmol) seguido de la adición de TEA (0,15 ml, 1,1 mmol). Después, la reacción se calentó a 80 °C durante 16 h y se enfrió a TA. La reacción se diluyó con DMSO (1,5 ml) y se purificó por HPLC prep. eluyendo con una mezcla de acetonitrilo y agua, con modificador de hidróxido de amonio al 0,01%, dando un semi-sólido de color amarillo (23,2 mg, 19%). RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 9,21 (s, 1H), 8,91 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,32 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,27 (d, J = 5 Hz, 1 H), 6,94 (s, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,68-3,36 (m, 7H), 2,23 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,99-1,64 (m, 4H), 1,49 (d, J = 5 Hz, 9 H). PM Calc.: 400,4, Observado: 401,4 (MH<sup>+</sup>).



**Ejemplo 40: 2-(6-Amino carboxilato de 3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-terc-butilo)-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona:**

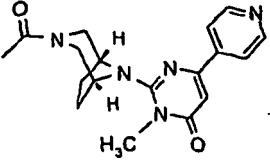
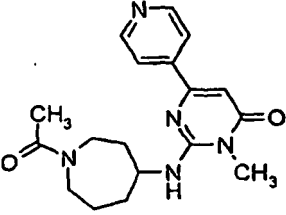
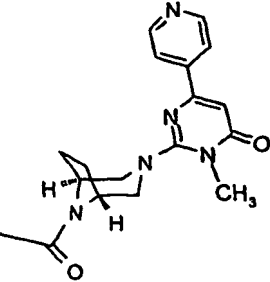
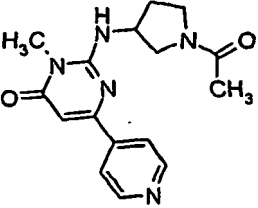
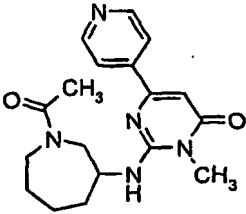
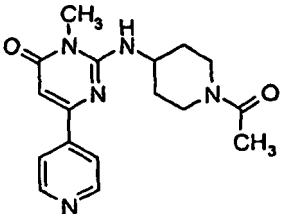
10 Una solución del producto de la Preparación 4, Etapa C (50 mg, 0,21 mmol), TEA (58 mg, 0,42 mol) y (1R,5S,6s)-6-amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,25 mmol) en DMF (0,5 ml) se calentó en un microondas (Biotage) a 150 °C durante 5 min. La adición de agua (5 ml) dio como resultado un precipitado, que se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). El residuo en bruto se purificó con TLC prep. usando EtOAc al 100% en forma de una fase móvil, dando un sólido de color blanco (31 mg, 37%). RMN 1H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 8,57 (d, 1H), 8,51 (d, 1 H), 8,16 (c, 1 H), 6,52 (s, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,5 (t, H), 1,9 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). PM Calc.: 401,4, Encontrado: 402,5 (MH<sup>+</sup>).



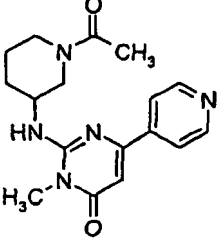
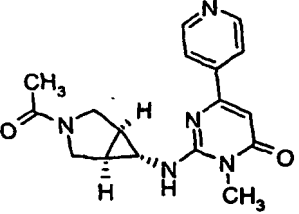
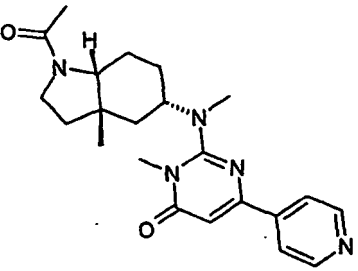
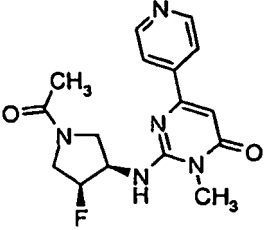
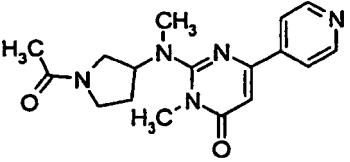
20 **Ejemplo 41: 2-(1-Acetilazepan-4-ilamino)-3-metil-6-(piridin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona:** Al producto del Ejemplo 8 (80 μmol) se le añadió una solución de TFA (2 ml) en DCE (2 ml). La reacción se agitó durante 4 h. El disolvente se evaporó, dando un residuo en bruto, que se disolvió en DMF (500 μl). Se añadió TEA (160 μmol) en DMF (0,2 ml) seguido de 1-hidroxibenzotrazol/dimetilsulfóxido-N-metilpirrolidinona (HBTU) (80 mmol) en DMF (0,2 ml). A esto se le añadió ácido acético (80 μmol) en DMF (0,1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla en bruto se evaporó, se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC prep., dando el compuesto del título (1,9 mg). PM Calc.: 341,2, Observado: 342 (MH<sup>+</sup>), Tiempo de retención 1,37 min.

**Procedimiento General para los Ejemplos 42 a 60**

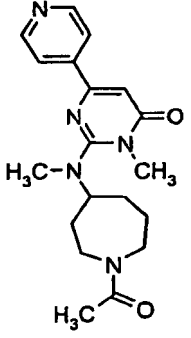
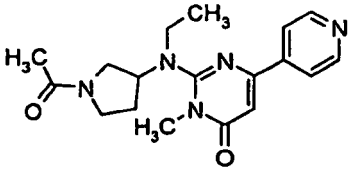
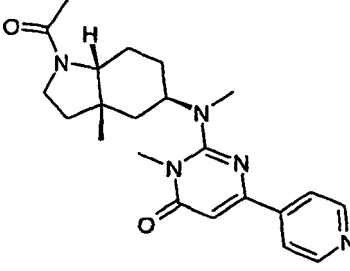
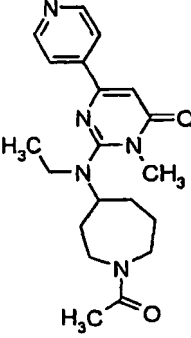
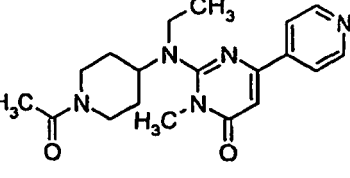
30 Los ejemplos 42 a 60 se prepararon usando el procedimiento análogo que se ha descrito para preparar el Ejemplo 41, sustituyendo el material de partida apropiado (Ejemplos 1 a 35) y acoplándolo con el ácido apropiado. El protocolo de ensayo usado es el porcentaje de inhibición a 1 μM para GSK-3p en el ensayo enzimático libre de células que se ha descrito anteriormente.

Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH+)	Porcentaje de inhibición a 1 $\mu$ M
42		2-[(1R,5S)-8-Acetil-38-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-3-metil-6-piridin-4-il]pirimidin-4(3H)-ona	340	74
43		2-[(1-Acetilazepan-4-il)amino]-3-metil-6-piridin-4-il]pirimidin-4(3H)-ona	342	84
44		2-[(1R,5S)-3-Acetil-38-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-3-metil-6-piridin-4-il]pirimidin-4(3H)-ona	340	72
45		2-[(1-Acetilpirrolidin-3-il)amino]-3-metil-6-piridin-4-il]pirimidin-4(3H)-ona	314	39
46		2-[(1-Acetilazepan-3-il)amino]-3-metil-6-piridin-4-il]pirimidin-4(3H)-ona	482	51
47		2-[(1-Acetilpiperidin-4-il)amino]-3-metil-6-piridin-4-il]pirimidin-4(3H)-ona	328	44

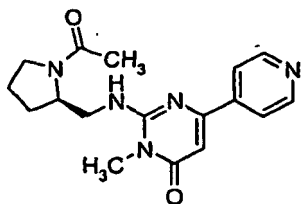
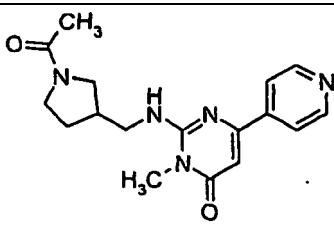
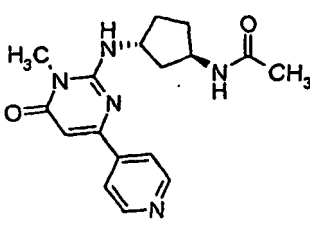
(continuación)

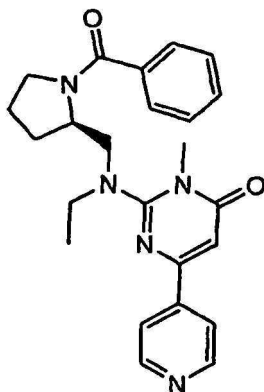
Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH <sup>+</sup> )	Porcentaje de inhibición a 1 $\mu$ M
48		2-[(1-Acetilpiperidin-3-il)amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	328	55
49		2-[(1R,5S,6s)-3-Acetil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]amino)-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	326	75
50		2-[(3a,S5,S7,aR)-1-Acetil-3a-metiloctahidro-1H-indol-5-il](metil)amino)-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	342	82
51		2-[(3R,4S)-1-Acetil-4-fluoropirrolidin-3-il]amino)-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	332	78
52		2-[(1-Acetilpirrolidin-3-il)(metil)amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	328	51

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH <sup>+</sup> )	Porcentaje de inhibición a 1 $\mu$ M
53		2-[(1-Acetilazepan-4-il)(metil)amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	356	79
54		2-[(1-Acetilpirrolidin-3-il)(etil)amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	342	64
55		2-[[3a,S5,R <sup>7</sup> ,aR)-1-Acetil-3a-metiloctahidro-1H-indol-5-il](metil)amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	396	71
56		2-[(1-Acetilazepan-4-il)(etil)amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	370	85
57		2-[(1-Acetilpiperidin-4-il)(etil)amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	356	93

(continuación)

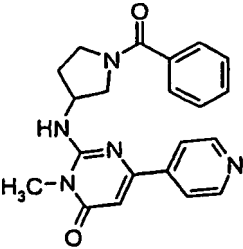
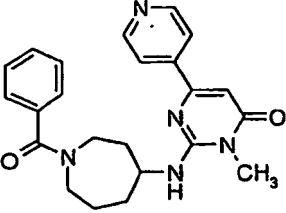
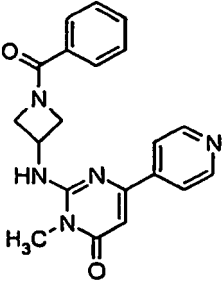
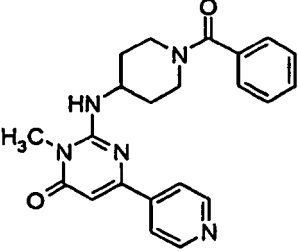
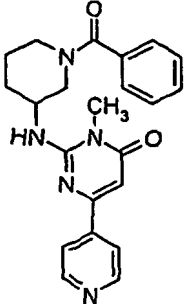
Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH <sup>+</sup> )	Porcentaje de inhibición a 1 μM
58		2-(((2R)-1-Acetilpirrolidin-2-il)metil)amino)-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	328	64
59		2-(((1-Acetilpirrolidin-3-il)metil)amino)-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	328	37
60		N-((1R,3R)-3-((1-Metil-6-oxo-4-piridin-4-il-16-dihidropirimidin-2-il)amino)ciclopentil)acetamida	328	77



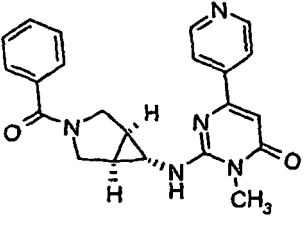
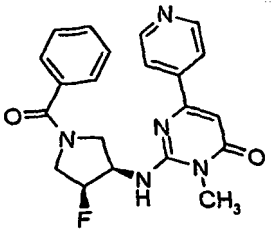
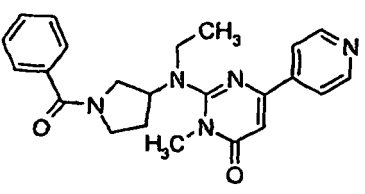
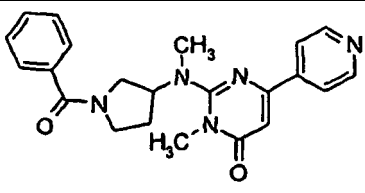
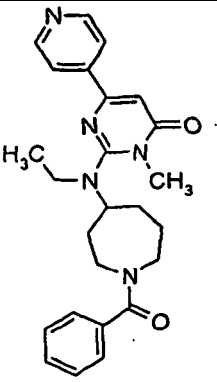
**Ejemplo 61: (R)-2-(((1-Benzoilpirrolidin-2-il)metil)etil)amino)-3-metil-6-(piridin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona:** Al producto del Ejemplo 4 (80 μmol) se le añadió TFA (2 ml) en DCE (2 ml) y la mezcla se agitó durante 4 h. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en DMF (500 μl). Se añadió TEA (160 μmol) en DMF (0,2 ml) seguido de cloruro de benzoilo (80 μmol) en DMF (0,2 ml). La reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla en bruto se evaporó, después se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC prep., dando el compuesto del título (4,0 mg). PM Calc.: 417,5, Observado: 418 (MH<sup>+</sup>), Tiempo de retención: 1,89 min.

#### Procedimiento General para los Ejemplos 62 a 155

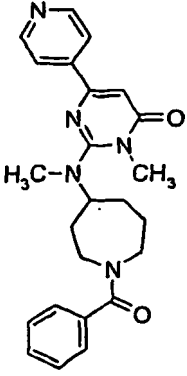
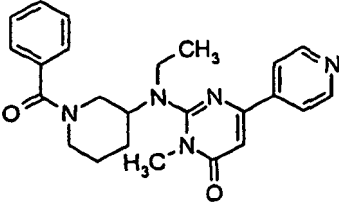
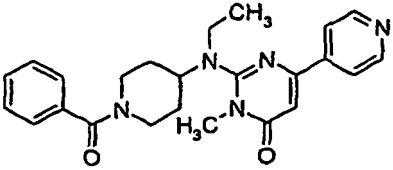
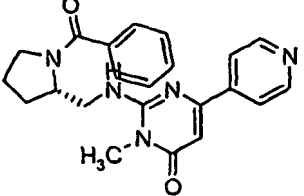
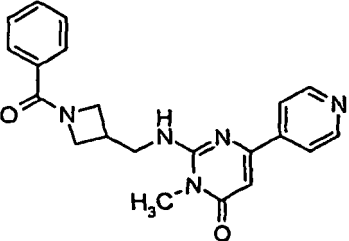
Los ejemplos 62 a 155 se prepararon usando el procedimiento análogo que se ha descrito para preparar el Ejemplo 61, sustituyendo el material de partida apropiado (Ejemplos 1 a 35) y acoplándolo con el cloruro de ácido apropiado.

Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH+)	CI <sub>50</sub> de Enzima (nM)
62		2-[(1-Benzoilpirrolidin-3-il)amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	376	77,5
63		2-[(1-Benzoilazepan-4-il)amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	404	12,4
64		2-[(1-Benzoilazetidín-3-il)amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	362	367
65		2-[(1-Benzoilpiperidin-4-il)amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	390	202
66		2-[(1-Benzoilpiperidin-3-il)amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	390	1,000

(continuación)

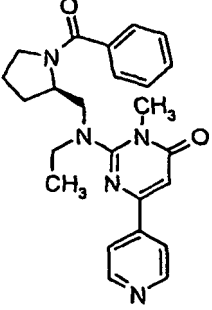
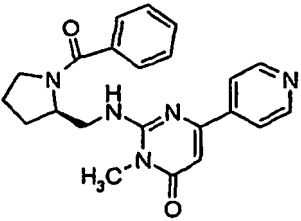
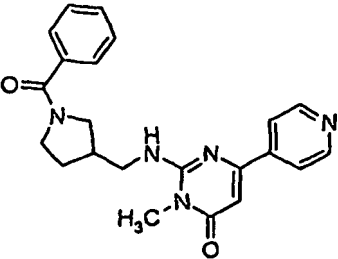
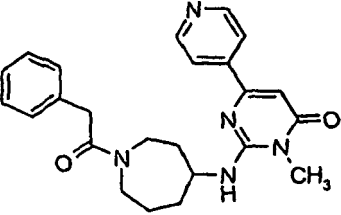
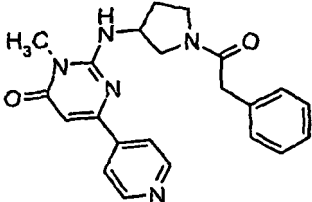
Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH+)	Cl <sub>50</sub> de Enzima (nM)
67		2-[(1R,5S,6s)-3-Benzoyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl]amino-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	388	2,00
68		2-[(3R,4S)-1-Benzoyl-4-fluoropiperidin-3-il]amino-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	394	56,0
69		2-[(1-Benzoylpiperidin-3-il)(etil)amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	404	96,1
70		2-[(1-Benzoylpiperidin-3-il)(metil)amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	390	170,3
71		2-[(1-Benzoylazepan-4-il)(etil)amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	432	36,3

(continuación)

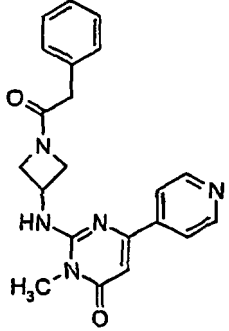
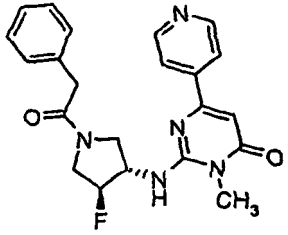
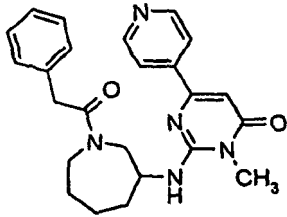
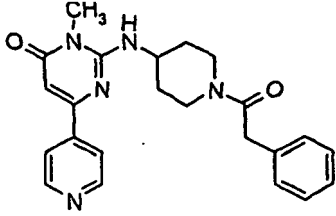
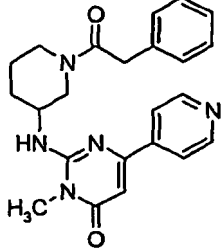
Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH <sup>+</sup> )	Cl <sub>50</sub> de Enzima (nM)
72		2-[(1-Benzoilazepan-4-il)(metil)amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	418	61,5
73		2-[(1-Benzoilpiperidin-3-il)(etil)amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	418	345
74		2-[(1-Benzoilpiperidin-4-il)(etil)amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	418	143,9
75		2-[(2S)-1-Benzoilpirrolidin-2-il]metil}amino)-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	390	183
76		2-[(1-Benzoilazetidín-3-il)metil}amino)-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	376	72,4



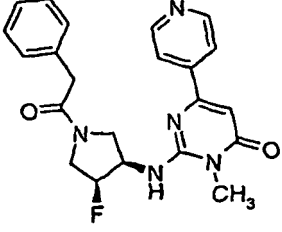
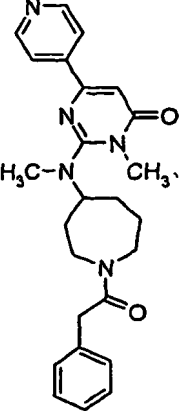
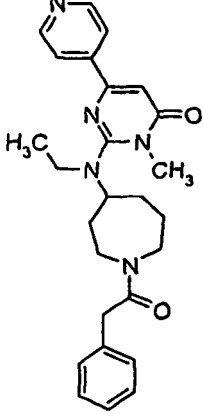
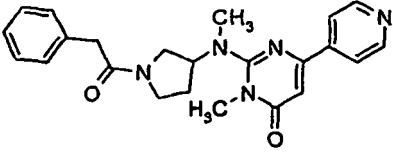
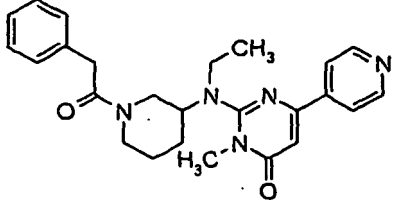
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH+)	Cl <sub>50</sub> de Enzima (nM)
77		2-[[[(2R)-1-Benzoilpirrolidin-2-il]metil](etil)amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	418	29,5
78		2-[[[(2R)-1-Benzoilpirrolidin-2-il]metil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	390	277
79		2-[[[1-Benzoilpirrolidin-3-il]metil]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	390	69,9
80		3-Metil-2-[[1-(fenilacetil)azepan-4-il]amino]-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	418	53,8
81		3-Metil-2-[[1-(fenilacetil)pirrolidin-3-il]amino]-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	390	111,4

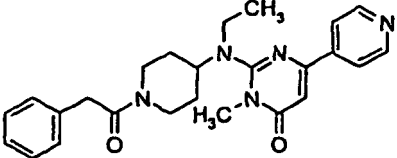
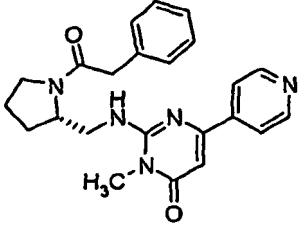
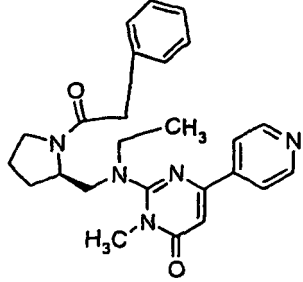
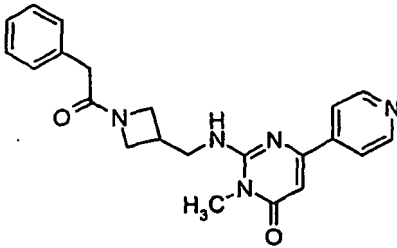
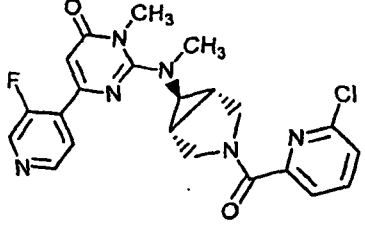
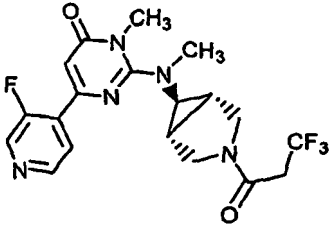
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH <sup>+</sup> )	Cl <sub>50</sub> de Enzima (nM)
82		3-Metil-2-[[1-(fenilacetil)azetidín-3-il]amino]-6-piridin-4-ilpirimidín-4(3H)-ona	376	818
83		2-[[[(3S,4S)-4-fluoro-1-(fenilacetil)pirrolidín-3-il]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidín-4(3H)-ona	408	39
84		3-Metil-2-[[1-(fenilacetil)azepán-3-il]amino]-6-piridin-4-ilpirimidín-4(3H)-ona	418	674
85		3-Metil-2-[[1-(fenilacetil)piperidín-4-il]amino]-6-piridin-4-ilpirimidín-4(3H)-ona	404	333
86		3-Metil-2-[[1-(fenilacetil)piperidín-3-il]amino]-6-piridin-4-ilpirimidín-4(3H)-ona	404	136

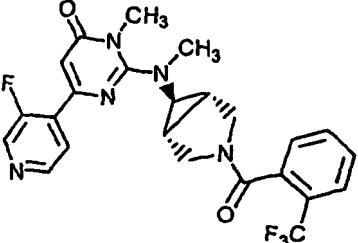
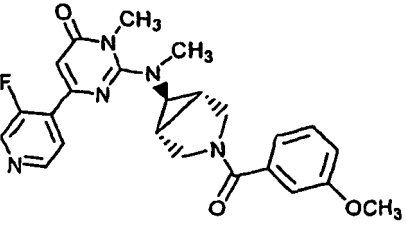
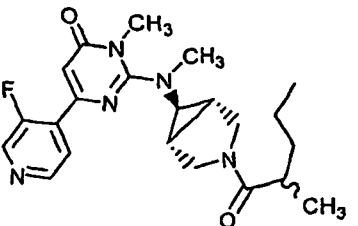
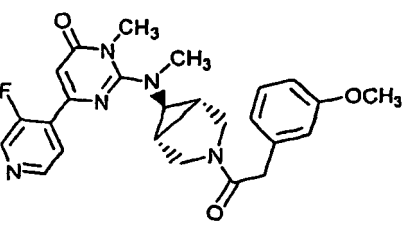
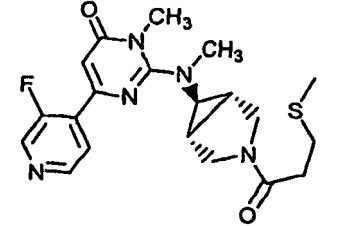
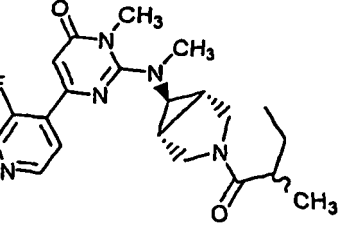
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH+)	Cl <sub>50</sub> de Enzima (nM)
87		<p>2-[[[(3R,4S)-4-Fluoro-1-(fenilacetil)pirrolidin-3-il]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona</p>	408	285
88		<p>3-Metil-2-{metil[1-(fenilacetil)azepan-4-il]amino}-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona</p>	432	102
89		<p>2-{Etil[1-(fenilacetil)azepan-4-il]amino}-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona</p>	446	64,6
90		<p>3-Metil-2-{metil[1-(fenilacetil)pirrolidin-3-il]amino}-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona</p>	404	132,6
91		<p>2-{Etil[1-(fenilacetil)piperidin-3-il]amino}-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona</p>	432	147

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH <sup>+</sup> )	Cl <sub>50</sub> de Enzima (nM)
92		2-(Etil[1-(fenilacetil)piperidin-4-il]amino)-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	432	105
93		3-Metil-2-(((2S)-1-(fenilacetil)pirrolidin-2-il]metil)amino)-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	404	878
94		2-(Etil[[(2R)-1-(fenilacetil)pirrolidin-2-il]metil]amino)-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	432	18,2
95		3-Metil-2-(((1-(fenilacetil)azetidín-3-il]metil)amino)-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	390	1,381
96		2-(((1R,5S,6s)-3-[(6-Cloropiridin-2-il]carbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il](metil)amino)-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	455	3,92
97		6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-2-{metil[(1R,5S,6s)-3-(3,3,3-trifluoropropanoil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]amino}pirimidin-4(3H)-ona	426	55,4

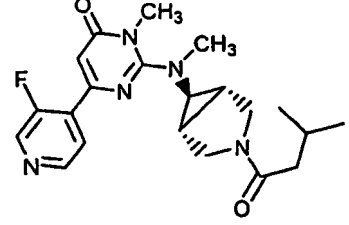
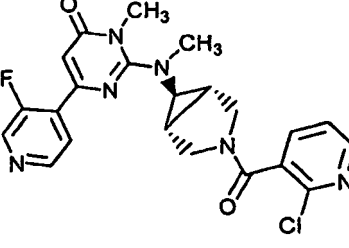
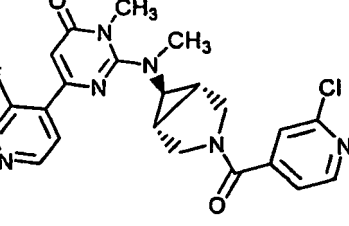
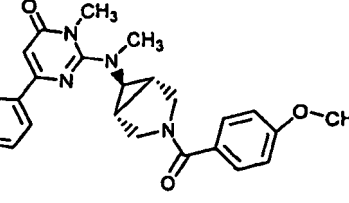
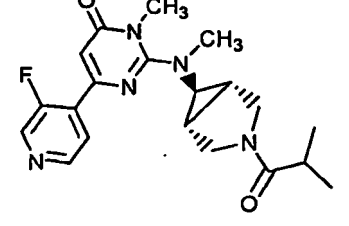
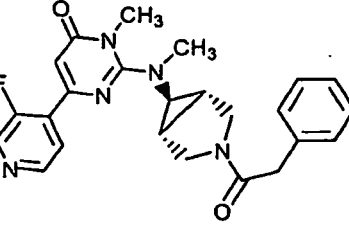
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH <sup>+</sup> )	Cl <sub>50</sub> de Enzima (nM)
98		6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-2-(metil((1R,5S,6s)-3-[2-(trifluorometil)benzoil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)amino)pirimidin-4(3H)-ona	488	4,39
99		6-(3-Fluoropiridin-4-il)-2-(((1R,5S,6s)-3-(3-metoxibenzoil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)(metil)amino)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	450	1,46
100		6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-2-(metil((1R,5S,6s)-3-(2-metilpentanoil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)amino)pirimidin-4(3H)-ona	414	9,02
101		6-(3-Fluoropiridin-4-il)-2-(((1R,5S,6s)-3-(3-metoxifenil)acetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)(metil)amino)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	464	13,6
102		6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-2-(metil((1R,5S,6s)-3-[3-(metiltio)propanoil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)amino)pirimidin-4(3H)-ona	418	16,0
103		6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-2-(metil((1R,5S,6s)-3-(2-metilbutanoil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)amino)pirimidin-4(3H)-ona	400	2,77

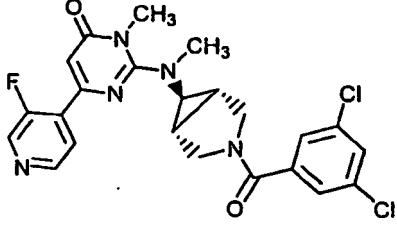
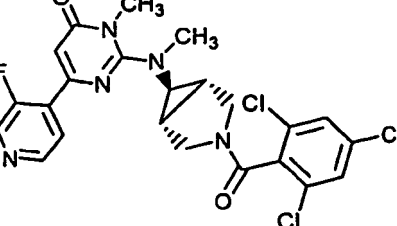
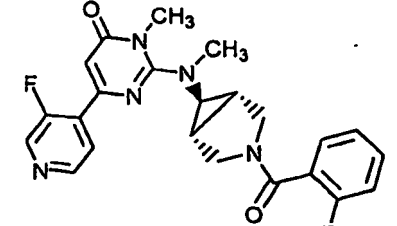
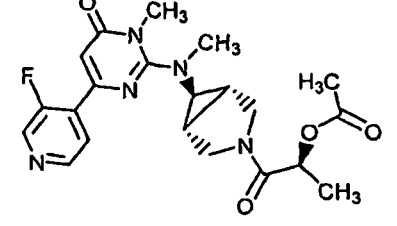
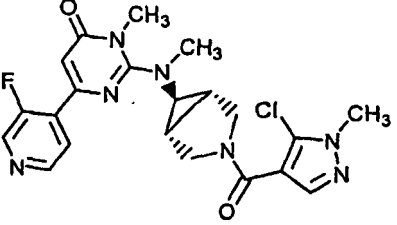
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH+)	Cl <sub>50</sub> de Enzima (nM)
104		2-(((1R,5S,6s)-3-(2-Cloro-6-metilisonicotinoil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il](metil)amino)-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	469	16,1
105		6-(3-Fluoropiridin-4-il)-2-(((1R,5S,6s)-3-(3-furoil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il](metil)amino)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	410	8,81
106		6-(3-Fluoropiridin-4-il)-2-(((1R,5S,6s)-3-(2-metoxibenzoil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il](metil)amino)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	450	0,91
107		2-(((1R,5S,6s)-3-(Ciclobutilcarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il](metil)amino)-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	398	18,4
108		2-(((1R,5S,6s)-3-(Ciclopentilcarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il](metil)amino)-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	412	6,39
109		6-(3-Fluoropiridin-4-il)-2-(((1R,5S,6S)-3-(4-metoxifenil)acetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il](metil)amino)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	464	4,03

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH <sup>+</sup> )	Cl <sub>50</sub> de Enzima (nM)
110		6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-2-{metil[(1R,5S,6s)-3-(3-metilbutanoil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]amino}pirimidin-4(3H)-ona	400	18,3
111		2-[(1R,5S,6s)-3-[(2-Cloropiridin-3-il)carbonil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il](metil)amino]-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	455	2,20
112		2-[(1R,5S,6s)-3-(2-Cloroisonicotinoil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il](metil)amino]-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	455	2,63
113		2-[(1R,5S,6s)-3-[4-(Difluorometoxi)benzoil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il](metil)amino]-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	486	8,57
114		6-(3-Fluoropiridin-4-il)-2-[(1R,5S,6s)-3-isobutiril-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il](metil)amino]-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	386	15,3
115		6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-2-{metil[(1R,5S,6s)-3-(fenilacetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]amino}pirimidin-4(3H)-ona	434	14,2

(continuación)

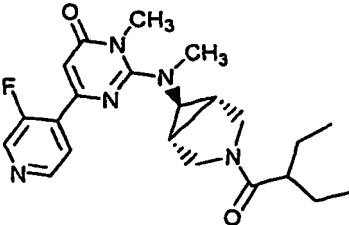
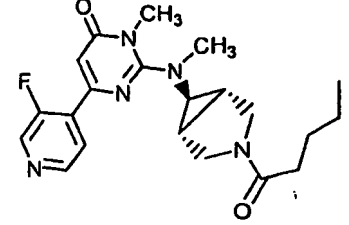
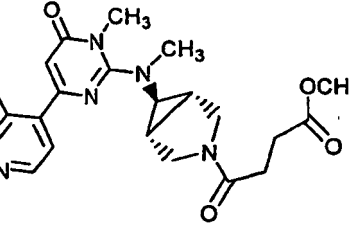
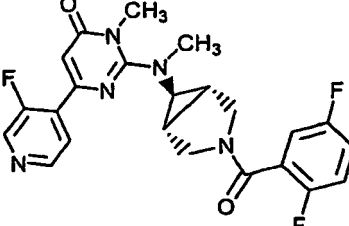
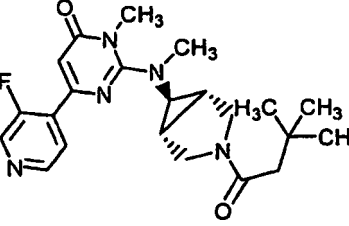
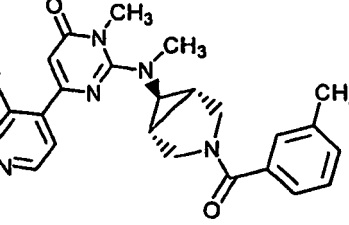
Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH <sup>+</sup> )	Cl <sub>50</sub> de Enzima (nM)
116		2-[[[(1R,5S,6s)-3-(3,5-Dichlorobenzoyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl](metil)amino]-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	488	4,40
117		6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-2-{metil[(1R,5S,6s)-3-(2,4,6-trifluorobenzoyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]amino}pirimidin-4(3H)-ona	474	1,84
118		2-[[[(1R,5S,6s)-3-(2-Fluorobenzoyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il](metil)amino]-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	438	1,11
119		acetato de (1S)-2-[[[(1R,5S,6R)-6-[[4-(3-Fluoropiridin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il](metil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-1-metil-2-oxoetilo	430	32,9
120		2-[[[(1R,5S,6s)-3-[[5-Cloro-1-metil-1H-pirazol-4-il]carbonil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il](metil)amino]-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	458	4,52



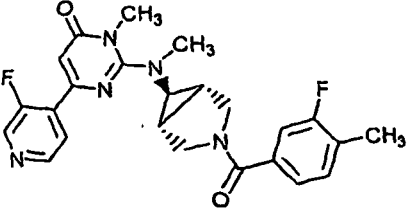
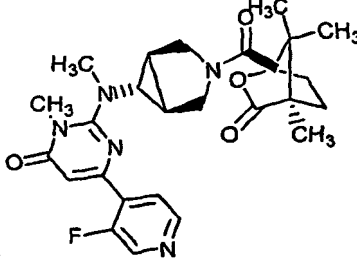
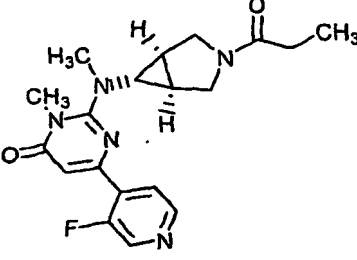
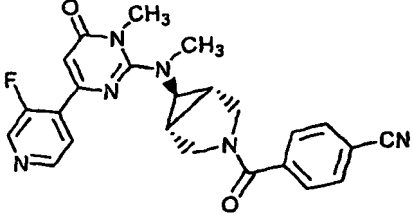
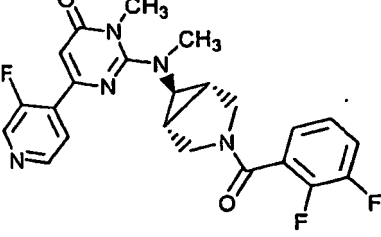
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH <sup>+</sup> )	Cl <sub>50</sub> de Enzima (nM)
121		2-(((1R,5S,6s)-3-(2,2-Dimetilpropanoil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)(metil)amino)-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	400	1,41
122		6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-2-(metil((1R,5S,6s)-3-[4-(trifluorometil)benzoi]l)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)amino)pirimidin-4(3H)-ona	488	15,1
123		2-(((1R,5S,6s)-3-(4-Butoxibenzoil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)(metil)amino)-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	492	13,6
124		2-(((1R,5S,6s)-3-(3-Cloro-4-fluorobenzoil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)(metil)amino)-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	472	4,58
125		6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-2-(metil((1R,5S,6s)-3-[3-(trifluorometil)benzoi]l)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)amino)pirimidin-4(3H)-ona	488	2,11
126		2-(((1R,5S,6s)-3-[(6-Cloropiridin-3-il)carbonil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)(metil)amino)-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	455	6,98

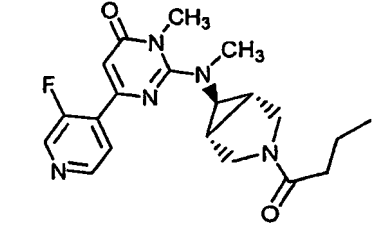
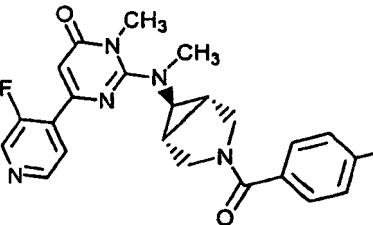
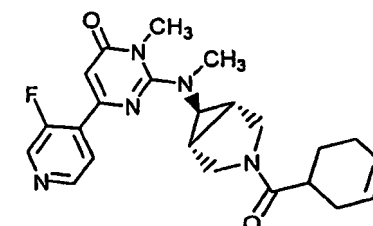
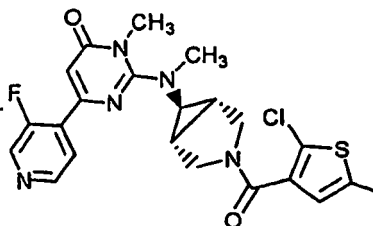
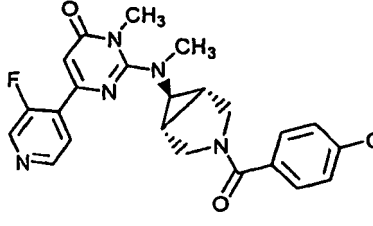
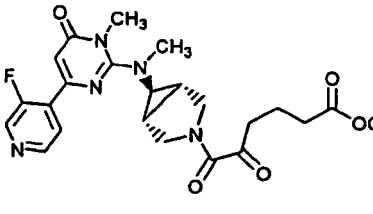
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH <sup>+</sup> )	Cl <sub>50</sub> de Enzima (nM)
127		2-[[[(1R,5S,6s)-3-(2-Etilbutanoil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il](metil)amino]-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	414	4,41
128		6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-2-{metil[(1R,5S,6s)-3-pentanoil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]amino}pirimidin-4(3H)-ona	400	16,4
129		4-[(1R,5S,6s)-6-[[4-(3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il](metil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-4-oxobutanoato de metilo	430	84,4
130		2-[[[(1R,5S,6s)-3-(2,5-Difluorobenzoil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il](metil)amino]-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	456	1,69
131		2-[[[(1R,5S,6s)-3-(3,3-Dimetilbutanoil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il](metil)amino]-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	414	1,57
132		6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-2-{metil[(1R,5S,6s)-3-(3-metilbenzoi)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]amino}pirimidin-4(3H)-ona	434	1,05

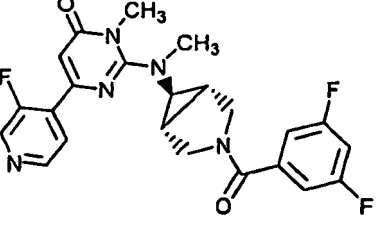
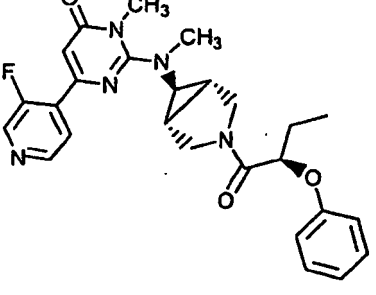
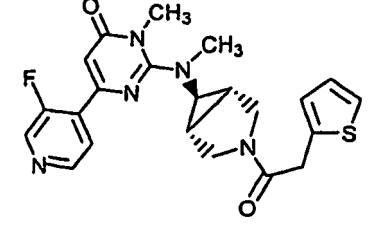
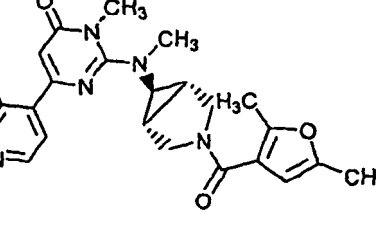
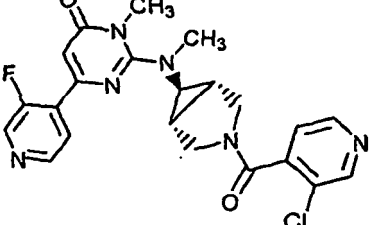
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH <sup>+</sup> )	Cl <sub>50</sub> de Enzima (nM)
133		2-(((1R,5S,6s)-3-(3-Fluoro-4-metilbenzoyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)(metil)amino)-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	452	2,91
134		6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-2-{metil[(1R,5S,6R)-3-(((1S,4R)-4,7,7-trimetil-3-oxo-2-oxabicyclo[2,2,1]hept-1-il]carbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)amino]pirimidin-4(3H)-ona	496	65,7
135		6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-2-{metil[(1R,5S,6s)-3-propionil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)amino]pirimidin-4(3H)-ona	372	5,46
136		4-(((1R,5S,6s)-6-((4-(3-Fluoropiridin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)(metil)amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]carbonil)benzotrilo	445	42,6
137		2-(((1R,5S,6s)-3-(2,3-Difluorobenzoyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)(metil)amino)-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	456	3,29

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH <sup>+</sup> )	Cl <sub>50</sub> de Enzima (nM)
138		2-[[[(1R,5S,6s)-3-Butiril-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il](metil)amino]-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	386	13,8
139		2-[[[(1R,5S,6s)-3-(4-Fluorobenzoil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il](metil)amino]-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	438	5,67
140		2-[[[(1R,5S,6s)-3-(Ciclohex-3-en-1-il)carbonil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il](metil)amino]-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	424	8,72
141		2-[[[(1R,5S,6s)-3-[(2,5-Dicloro-3-tienil)carbonil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il](metil)amino]-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	494	1,04
142		6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-2-[[[(1R,5S,6s)-3-(4-metilbenzoil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il](metil)amino]pirimidin-4(3H)-ona	434	3,51
143		5-[[[(1R,5S,6s)-6-[[4-(3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il](metil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-5-oxopentanoato de metilo	444	57,4

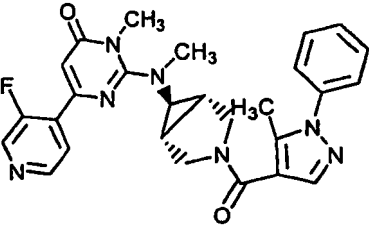
(continuación)

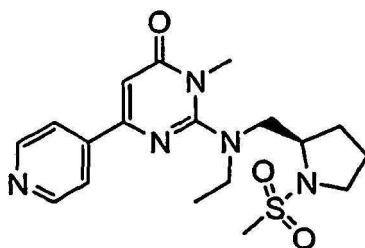
Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH+)	Cl <sub>50</sub> de Enzima (nM)
144		2-[[[(1R,5S,6s)-3-(3,5-Difluorobenzoyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl](metil)amino]-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	456	4,09
145		6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-2-{metil[(1R,5S,6s)-3-(2-fenoxibutanoyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl]amino}pirimidin-4(3H)-ona	478	13,2
146		6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-2-{metil[(1R,5S,6s)-3-(2-tienilacetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl]amino}pirimidin-4(3H)-ona	440	6,16
147		2-[[[(1R,5S,6s)-3-(2,5-Dimetil-3-furoil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl](metil)amino]-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	438	3,70
148		2-[[[(1R,5S,6s)-3-(3-Cloroisonicotinoil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl](metil)amino]-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	455	36,1

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH <sup>+</sup> )	Cl <sub>50</sub> de Enzima (nM)
149		2-(((1R,5S,6s)-3-(2,6-Diclorobenzoil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)(metil)amino)-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	488	3,81
150		2-(((1R,5S,6s)-3-Benzoil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)(metil)amino)-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	420	1,51
151		2-(((1R,5S,6s)-3-(2,4-Dimetoxibenzoil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)(metil)amino)-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	480	1,22
152		6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-2-(metil((1R,5S,6s)-3-[5-metil-2-(trifluorometil)-3-furoil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)amino)pirimidin-4(3H)-ona	492	11,9
153		2-(((1R,5S,6s)-3-(3,4-Difluorobenzoil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)(metil)amino)-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	456	7,23
154		6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-2-{metil((1R,5S,6s)-3-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]carbonil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)amino}pirimidin-4(3H)-ona	489	26,4

(continuación)

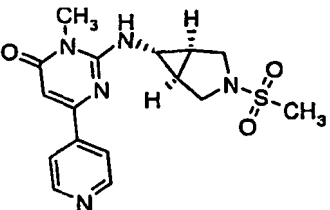
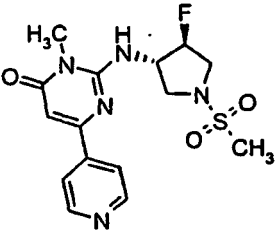
Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH+)	Cl <sub>50</sub> de Enzima (nM)
155		6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-2-(metil((1R,5S,6s)-3-[(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)carbonil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)amino)pirimidin-4(3H)-ona	500	102

**Ejemplo 156: (R)-2-(Etil((1-(metilsulfonil)pirrolidin-2-il)metil)amino)-3-metil-6-(piridin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona:**

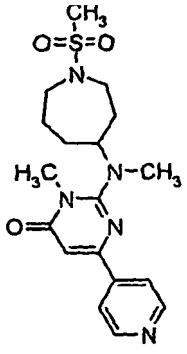
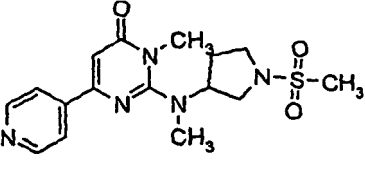
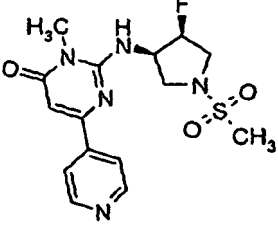
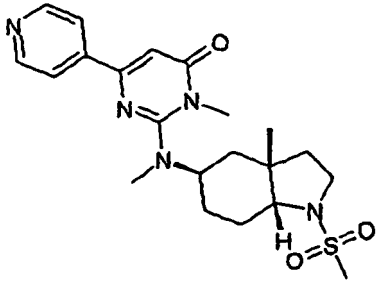
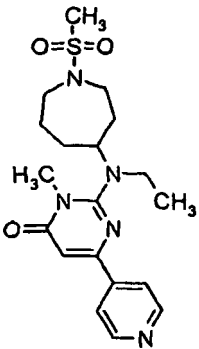
Al producto del Ejemplo 32 (80 μmol) se le añadió una solución de TFA (2 ml) en DCE (2 ml) y la mezcla se agitó durante 4 h. El disolvente se retiró, dando un residuo, que se disolvió en DCE (500 μl). Se añadió TEA (160 μmol) en DCE (0,2 ml) seguido de cloruro de metanosulfonilo (80 μmol) en DCE (0,2 ml). La reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se evaporó, después se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC prep., dando el compuesto del título (8,9 mg). PM Calc.: 391,5, Observado: 392 (MH+), Tiempo de retención: 2,41 min.

**Procedimiento General para los Ejemplos 157 a 199**

Los ejemplos 157 a 199 se prepararon usando el procedimiento análogo que se ha descrito para preparar el Ejemplo 156, sustituyendo el material de partida apropiado (Ejemplos 1 a 35) y acoplándolo con el cloruro de sulfonilo apropiado.

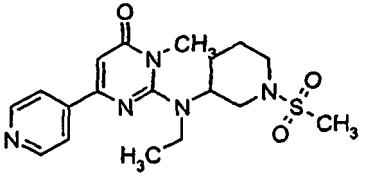
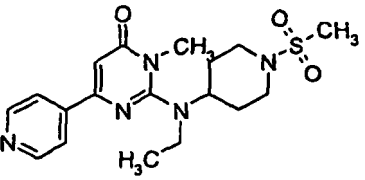
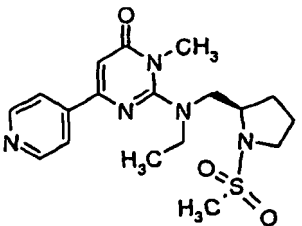
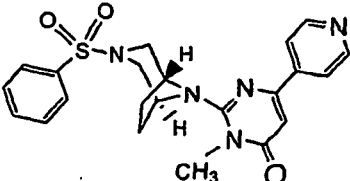
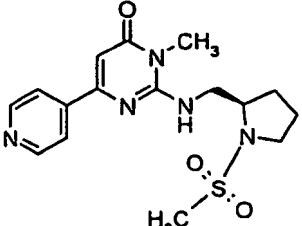
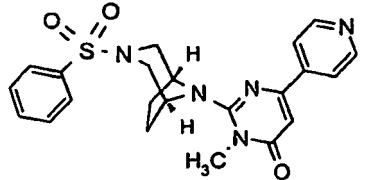
Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH+)	Porcentaje de Inhibición a 1 μM
157		3-Metil-2-((1R,5S,6s)-3-(metilsulfonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)amino)-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	362	61
158		2-((3S,4S)-4-Fluoro-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)amino)-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	368	74

(continuación)

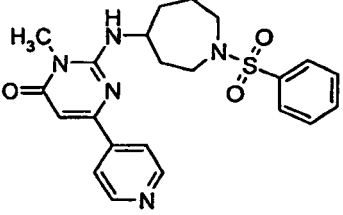
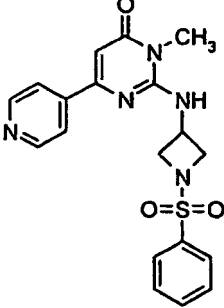
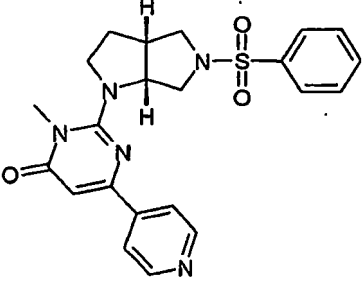
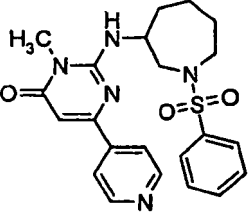
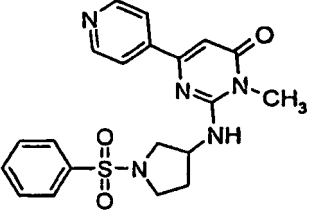
Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH <sup>+</sup> )	Porcentaje de Inhibición a 1 μM
159		3-Metil-2-{metil[1-(metilsulfonil)azepan-4-il]amino}-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	392	100
160		3-Metil-2-{metil[1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]amino}-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	364	79
161		2-[[1-(3R,4S)-4-Fluoro-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	368	93
162		3-Metil-2-{metil[(3a,S5,R <sup>7</sup> ,aR)-3a-metil-1-(metilsulfonil)octahidro-1H-indol-5-il]amino}-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	432	84
163		2-{Etil[1-(metilsulfonil)azepan-4-il]amino}-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	406	100



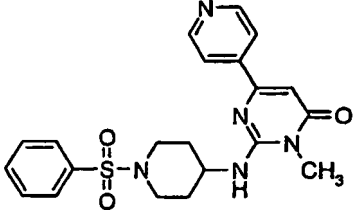
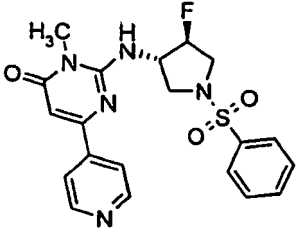
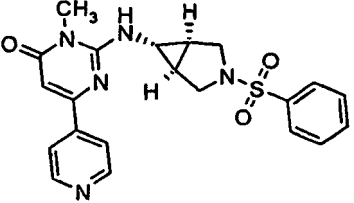
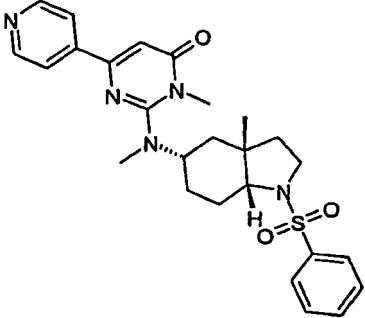
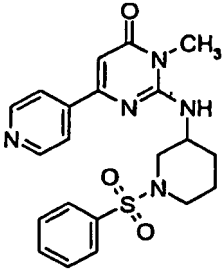
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH <sup>+</sup> )	Porcentaje de Inhibición a 1 μM
164		2-(Etil[1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il]amino)-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	392	82
165		2-(Etil[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]amino)-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	392	80
166		2-(Etil[[(2R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-2-il]metil]amino)-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	392	74
167		3-Metil-2-[(1R,5S)-8-(fenilsulfonyl)-38-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	438	98
168		3-Metil-2-([(2R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-2-il]metil]amino)-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	364	78
169		3-Metil-2-[(1R,5S)-3-(fenilsulfonyl)-38-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	438	92

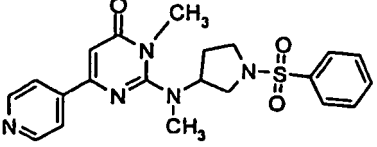
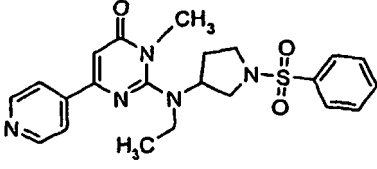
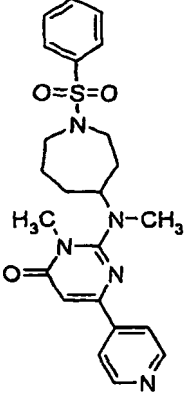
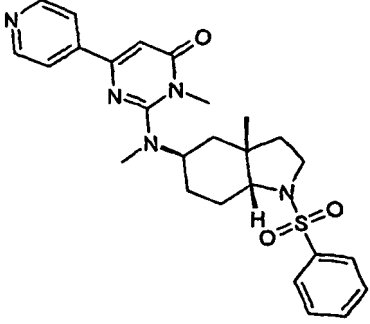
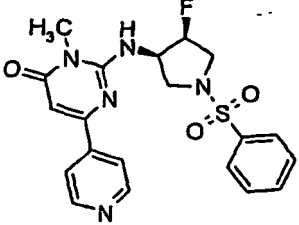
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH+)	Porcentaje de Inhibición a 1 $\mu$ M
170		3-Metil-2-[[1-(fenilsulfonyl)azepan-4-il]amino]-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	440	99
171		3-Metil-2-[[1-(fenilsulfonyl)azetidin-3-il]amino]-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	398	61
172		3-Metil-2-[(3a,R <sup>6</sup> ,aR)-5-(fenilsulfonyl)hexahidropirrol[34-b]pirrol-1(2H)-il]-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	438	81
173		3-Metil-2-[[1-(fenilsulfonyl)azepan-3-il]amino]-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	440	51
174		3-Metil-2-[[1-(fenilsulfonyl)pirrolidin-3-il]amino]-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	412	95

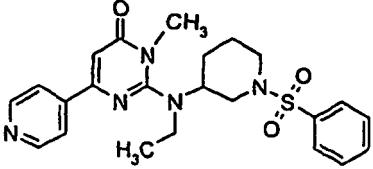
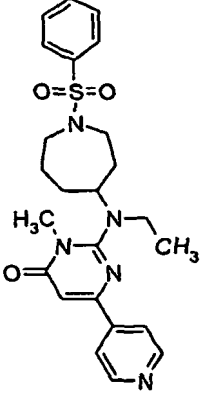
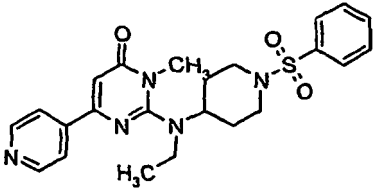
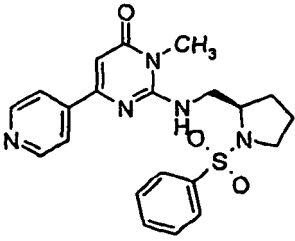
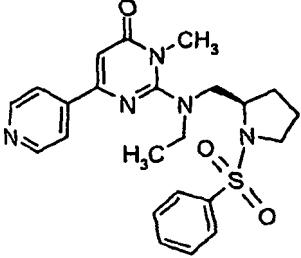
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH <sup>+</sup> )	Porcentaje de Inhibición a 1 $\mu$ M
175		3-Metil-2-[[1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	426	49
176		2-[[[(3S,4S)-4-Fluoro-1-(fenilsulfonil)pirrolidin-3-il]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	430	96
177		3-Metil-2-[[[(1R,5S,6s)-3-(fenilsulfonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]amino]-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	424	97
178		3-Metil-2-(metil[(3a,S5,S7,aR)-3a-metil-1-(fenilsulfonil)octahidro-1H-indol-5-il]amino)-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	494	100
179		3-Metil-2-[[1-(fenilsulfonil)piperidin-3-il]amino]-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	426	93

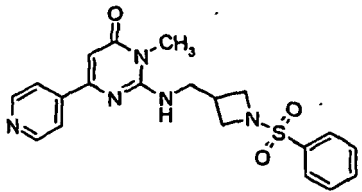
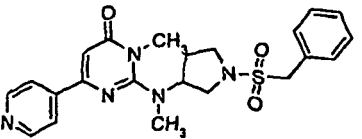
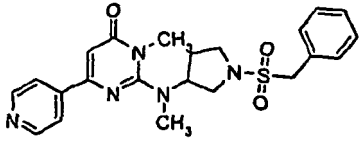
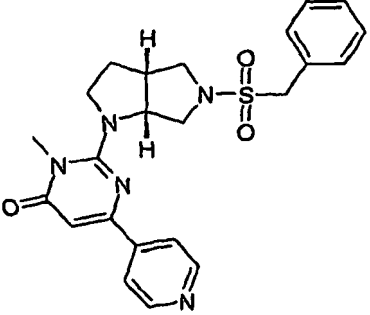
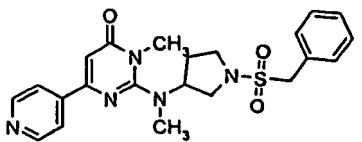
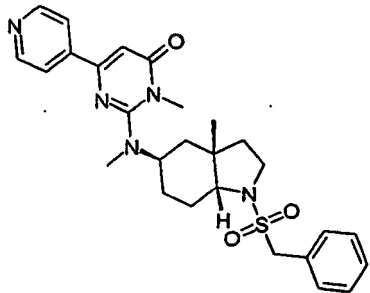
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH <sup>+</sup> )	Porcentaje de Inhibición a 1 $\mu$ M
180		3-Metil-2-{metil[1-(fenilsulfonyl)pirrolidin-3-il]amino}-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	426	93
181		3-Metil-2-{metil[1-(fenilsulfonyl)azepan-4-il]amino}-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	454	96
182		3-Metil-2-{metil[1-(fenilsulfonyl)azepan-4-il]amino}-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	454	96
183		3-Metil-2-{metil[(3,5S,7R)-3a-metil-1-(fenilsulfonyl)octahidro-1H-indol-5-il]amino}-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	494	100
184		2-[[[(3R,4S)-4-Fluoro-1-(fenilsulfonyl)pirrolidin-3-il]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	430	100

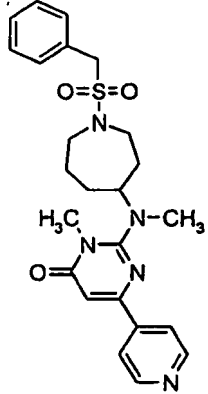
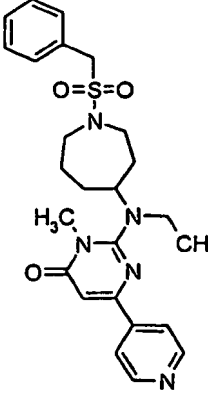
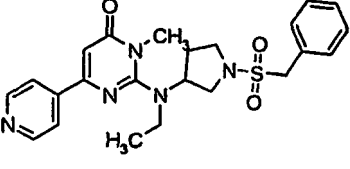
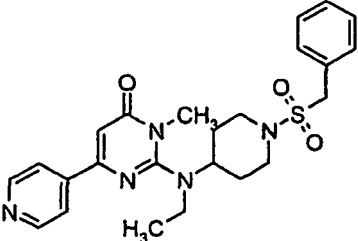
(continuación)

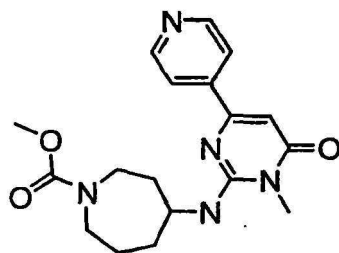
Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH+)	Porcentaje de Inhibición a 1 $\mu$ M
185		2-{Etil[1-(fenilsulfonil)piperidin-3-il]amino}-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	454	101
186		2-{Etil[1-(fenilsulfonil)azepan-4-il]amino}-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	468	101
187		2-{Etil[1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il]amino}-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	454	102
188		3-Metil-2-(((2R)-1-(fenilsulfonil)pirrolidin-2-il]metil)amino)-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	426	94
189		2-(Etil(((2R)-1-(fenilsulfonil)pirrolidin-2-il]metil)amino)-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	454	95

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH+)	Porcentaje de Inhibición a 1 $\mu$ M
190		3-Metil-2-([1-(fenilsulfonil)azetidín-3-il]metil)amino)-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	412	35
191		3-Metil-2-([1-(fenilsulfonil)pirrolidín-3-il]metil)amino)-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	426	76
192		2-([1-(Bencilsulfonil)azepán-4-il]amino)-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	454	81
193		2-[(3a,R <sup>6</sup> ,aR)-5-(Bencilsulfonil)hexahidropirrol[34-b]pirrol-1(2H)-il]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	452	80
194		2-([1-(Bencilsulfonil)pirrolidín-3-il](metil)amino)-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	440	90
195		2-([(3,aS5,R <sup>7</sup> ,aR)-1-(Bencilsulfonil)-3a-metiloctahidro-1H-indol-5-il](metil)amino)-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	508	92

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH <sup>+</sup> )	Porcentaje de Inhibición a 1 $\mu$ M
196		2-[[1-(Bencilsulfonyl)azepan-4-il](metil)amino)-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	468	94
197		2-[[1-(Bencilsulfonyl)azepan-4-il](etil)amino)-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	344	93
198		2-[[1-(Bencilsulfonyl)pirrolidin-3-il](etil)amino)-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	454	97
199		2-[[1-(Bencilsulfonyl)piperidin-4-il](etil)amino)-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	468	89

**Ejemplo 200: (R)-2-(Etil((1-(metilsulfonil)pirrolidin-2-il)metil)amino)-3-metil-6-(piridin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona:**

Al producto del Ejemplo 8 (80  $\mu$ mol) se le añadió una solución de TFA (2 ml) en DCE (2 ml) y la mezcla se agitó durante 4 h. El disolvente se retiró, dando un residuo en bruto, que se disolvió en DCE (500  $\mu$ l). Se añadió TEA (160  $\mu$ mol) en DCE (0,2 ml) seguido de cloroforniato de metilo (80  $\mu$ mol) en DCE (0,2 ml). La reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla en bruto se evaporó, después se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC prep., dando el compuesto del título (3,9 mg). PM Calc.: 357,4, Observado: 358 (MH<sup>+</sup>), Tiempo de retención: 1,7 min.

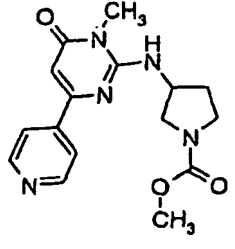
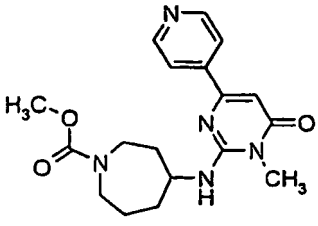
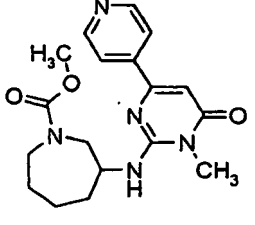
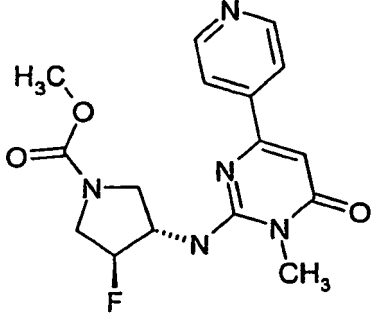
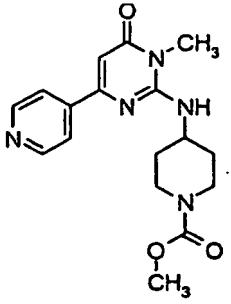
**Procedimiento General para los Ejemplos 201 a 221**

Los ejemplos 201 a 221 se prepararon usando el procedimiento análogo que se ha descrito para preparar el Ejemplo 200, sustituyendo el material de partida apropiado (Ejemplos 1 a 35) y acoplándolo con el cloroforniato apropiado.

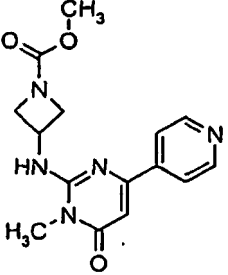
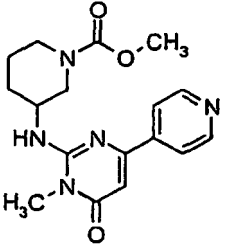
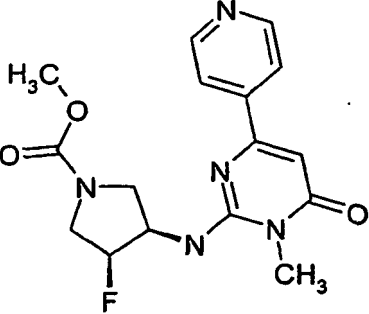
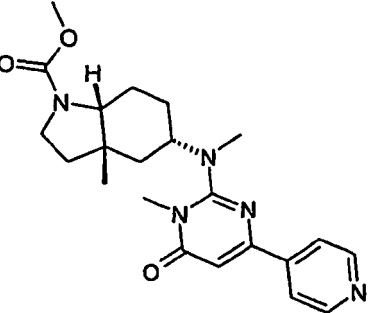
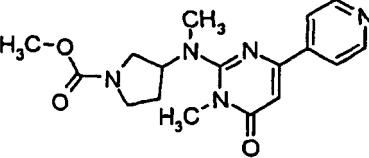
Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH <sup>+</sup> )	Porcentaje de Inhibición a 1 $\mu$ M
201		(1R,5S)-3-(1-metil-6-oxo-4-piridin-4-il-16-dihidropirimidin-2-il)-38-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de metilo	314	89
202		(1R,5S)-8-(1-metil-6-oxo-4-piridin-4-il-16-dihidropirimidin-2-il)-38-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metilo	314	93
203		(3a,R <sup>6</sup> ,aR)-1-(1-metil-6-oxo-4-piridin-4-il-16-dihidropirimidin-2-il)hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de metilo	356	32



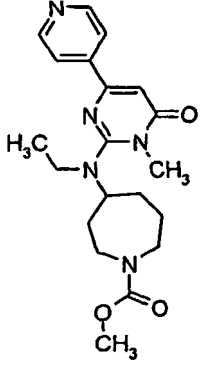
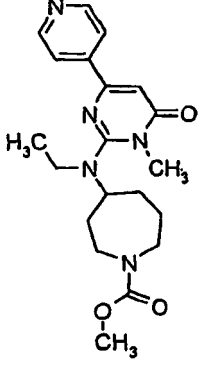
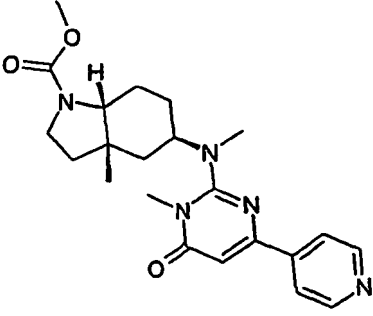
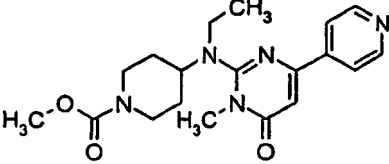
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH+)	Porcentaje de Inhibición a 1 $\mu$ M
204		3-[(1-metil-6-oxo-4-piridin-4-il-16-dihidropirimidin-2-il)amino]pirrolidin-1-carboxilato de metilo	330	82
205		4-[(1-metil-6-oxo-4-piridin-4-il-16-dihidropirimidin-2-il)amino]azepano-1-carboxilato de metilo	358	86
206		3-[(1-metil-6-oxo-4-piridin-4-il-16-dihidropirimidin-2-il)amino]azepano-1-carboxilato de metilo	358	94
207		(3S,4S)-3-fluoro-4-[(1-metil-6-oxo-4-piridin-4-il-16-dihidropirimidin-2-il)amino]pirrolidin-1-carboxilato de metilo	348	74
208		4-[(1-metil-6-oxo-4-piridin-4-il-16-dihidropirimidin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de metilo	344	77

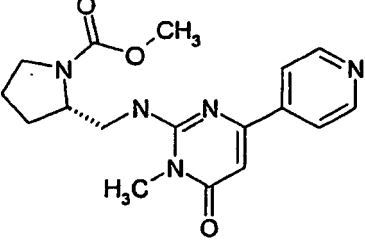
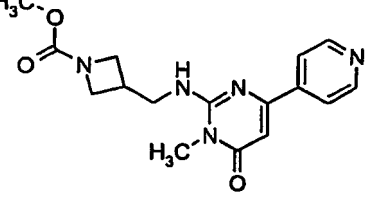
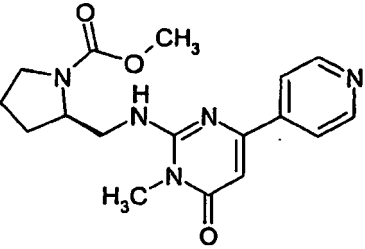
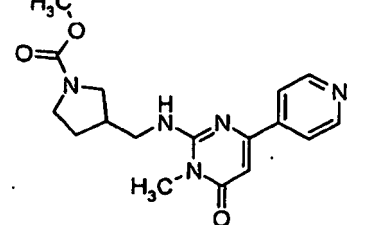
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH <sup>+</sup> )	Porcentaje de Inhibición a 1 $\mu$ M
209		3-[(1-metil-6-oxo-4-piridin-4-il-16-dihidropirimidin-2-il)amino]azetidín-1-carboxilato de metilo	356	80
210		3-[(1-metil-6-oxo-4-piridin-4-il-16-dihidropirimidin-2-il)amino]piperidín-1-carboxilato de metilo	344	99
211		(3S,4R)-3-fluoro-4-[(1-metil-6-oxo-4-piridin-4-il-16-dihidropirimidin-2-il)amino]pirrolidín-1-carboxilato de metilo	348	67
212		(3a,S5,S7,aR)-3a-metil-5-[metil(1-metil-6-oxo-4-piridin-4-il-16-dihidropirimidin-2-il)amino]octahidro-1H-indolo-1-carboxilato de metilo	356	93
213		3-[metil(1-metil-6-oxo-4-piridin-4-il-16-dihidropirimidin-2-il)amino]pirrolidín-1-carboxilato de metilo	344	95

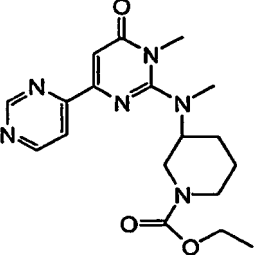
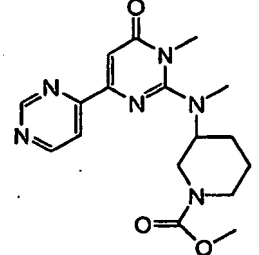
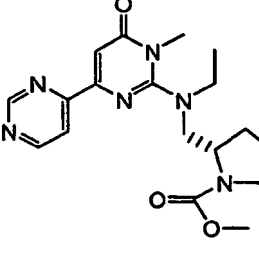
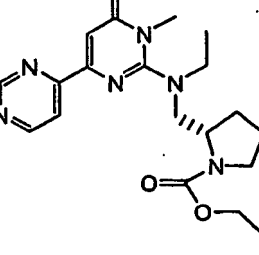
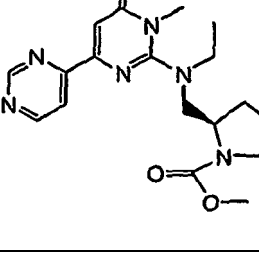
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH <sup>+</sup> )	Porcentaje de Inhibición a 1 $\mu$ M
214		4-[metil(1-metil-6-oxo-4-piridin-4-il-16-dihidropirimidin-2-il)amino]azepano-1-carboxilato de metilo	372	99
215		4-[etil(1-metil-6-oxo-4-piridin-4-il-16-dihidropirimidin-2-il)amino]azepano-1-carboxilato de metilo	386	93
216		(3a,S5,R <sup>7</sup> ,aR)-3a-metil-5-[metil(1-metil-6-oxo-4-piridin-4-il-16-dihidropirimidin-2-il)amino]octahidro-1H-indolo-1-carboxilato de metilo	412	88
217		4-[etil(1-metil-6-oxo-4-piridin-4-il-16-dihidropirimidin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de metilo	372	84

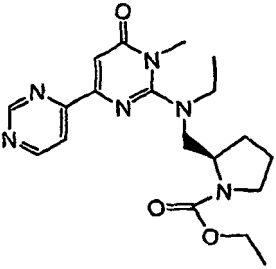
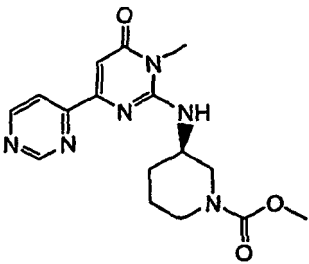
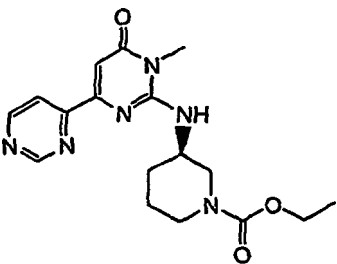
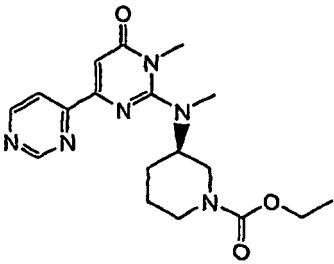
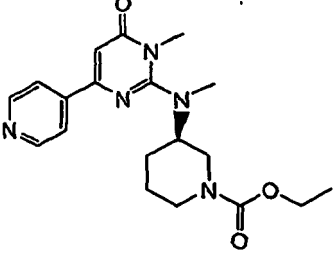
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH <sup>+</sup> )	Porcentaje de Inhibición a 1 μM
218		(2S)-2-[[[1-(6-metil-6-oxo-4-piridin-4-il-16-dihidropirimidin-2-il)amino]metil]pirrolidin-1-carboxilato de metilo	344	68
219		3-[[[1-(6-metil-6-oxo-4-piridin-4-il-16-dihidropirimidin-2-il)amino]metil]azetidín-1-carboxilato de metilo	330	72
220		(2R)-2-[[[1-(6-metil-6-oxo-4-piridin-4-il-16-dihidropirimidin-2-il)amino]metil]pirrolidin-1-carboxilato de metilo	344	91
221		3-[[[1-(6-metil-6-oxo-4-piridin-4-il-16-dihidropirimidin-2-il)amino]metil]pirrolidin-1-carboxilato de metilo	344	71

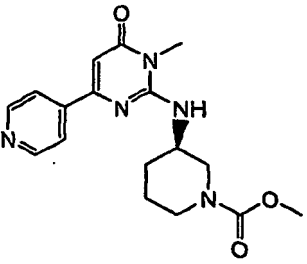
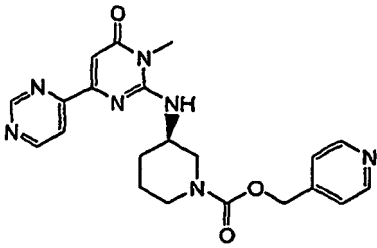
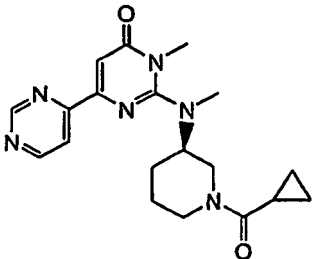
Los ejemplos 222 a 234 se prepararon usando el procedimiento análogo que se ha descrito para preparar el Ejemplo 200, sustituyendo el material de partida apropiado (Ejemplos 1 a 35) y acoplándolo con el cloroformiato apropiado.

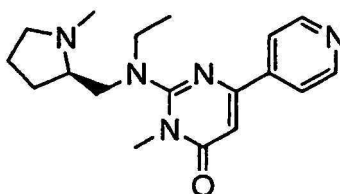
Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH <sup>+</sup> )	Cl <sub>50</sub> de Enzima (nM)
222		3-[metil(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-4,4'-bipirimidin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de etilo	372	1,14
223		3-[metil(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-4,4'-bipirimidin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de metilo	358	1,04
224		(2S)-2-{{etil(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-4,4'-bipirimidin-2-il)amino}metil}pirrolidin-1-carboxilato de metilo	372	1,11
225		(2S)-2-{{etil(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-4,4'-bipirimidin-2-il)amino}metil}pirrolidin-1-carboxilato de etilo	386	0,755
226		(2R)-2-{{etil(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-4,4'-bipirimidin-2-il)amino}metil}pirrolidin-1-carboxilato de metilo	372	1,00

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH+)	Cl <sub>50</sub> de Enzima (nM)
227		(2R)-2-[[etil(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-4,4'-bipirimidin-2-il)amino]metil]pirrolidin-1-carboxilato de etilo	386	0,825
228		(3R)-3-[(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-4,4'-bipirimidin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de metilo	344	0,994
229		(3R)-3-[(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-4,4'-bipirimidin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de etilo	359	1,99
230		(3R)-3-[metil(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-4,4'-bipirimidin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de etilo	373	0,95
231		(3R)-3-[metil(1-metil-6-oxo-4-piridin-4-il-1,6-dihidropirimidin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de etilo	372	1,15

(continuación)

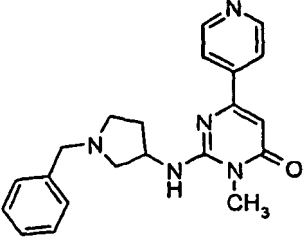
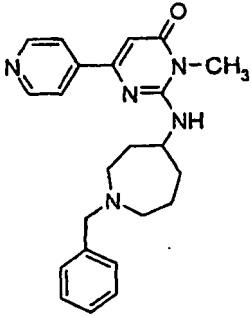
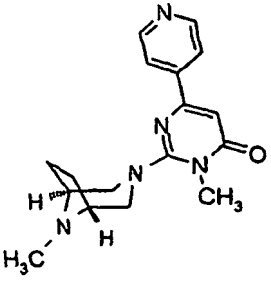
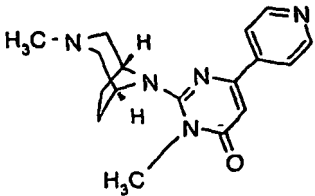
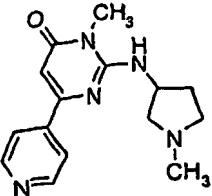
Ej.	Estructura	Nombre	Masa Observada (MH+)	Cl <sub>50</sub> de Enzima (nM)
232		(3R)-3-[(1-metil-6-oxo-4-piridin-4-il-1,6-dihidropirimidin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de metilo	344	0,854
233		(3R)-3-[(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-4,4'-bipirimidin-2-il)amino]piperidin-1-carboxilato de piridin-4-ilmetilo	422	5,00
234		2-[[[(3R)-1-(Ciclopropilcarbonil)piperidin-3-il](metil)amino]-1-metil-4,4'-bipirimidin-6(1H)-ona	369	1,68



**Ejemplo 235:** **(R)-2-(Etil((1-metilpirrolidin-2-il)metil)amino)-3-metil-6-(piridin-4-il)pirimidin-4(3H)-ona:** Al producto del Ejemplo 4 (80 μmol) se le añadió una solución de TFA (2 ml) en DCE (2 ml) y la mezcla se agitó durante 4 h. El disolvente se retiró, dando un residuo, que se disolvió en MeOH (0,5 ml). Se añadió TEA (160 μmol) en MeOH (0,2 ml) seguido de formaldehído (80 μmol) en MeOH (0,2 ml). Se añadió cianoborohidruro sódico (100 μmol), disuelto en MeOH (0,5 ml). La reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se evaporó, se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC prep., dando el compuesto del título (5,0 mg). PM Calc.: 327,4, Observado: 328 (MH+), Tiempo de retención: 2,13 min.

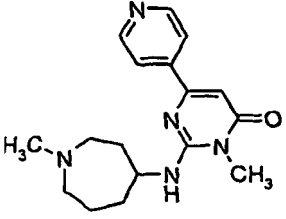
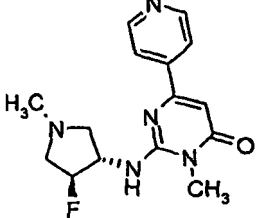
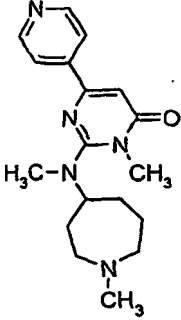
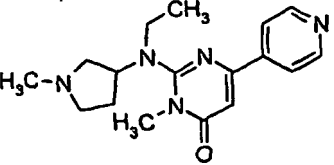
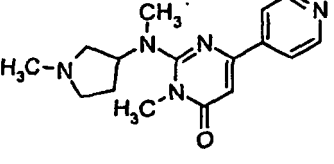
#### 10 Procedimiento General para los Ejemplos 236 a 262

Los ejemplos 236 a 262 pueden prepararse usando el procedimiento análogo que se ha descrito para preparar el Ejemplo 235, sustituyendo el material de partida apropiado (Ejemplos 1 a 35) y acoplándolo con el aldehído apropiado.

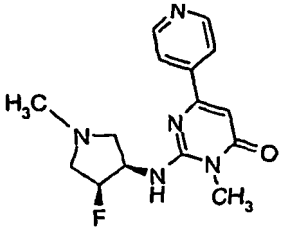
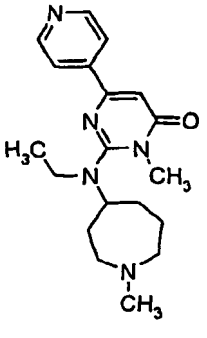
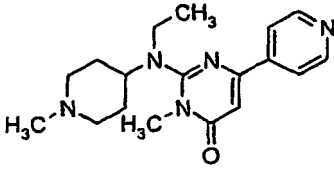
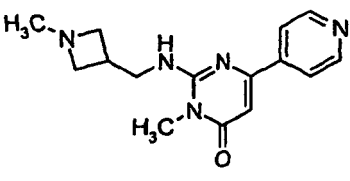
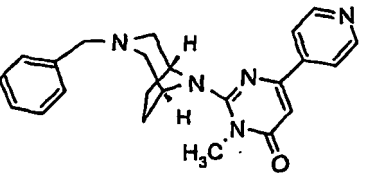
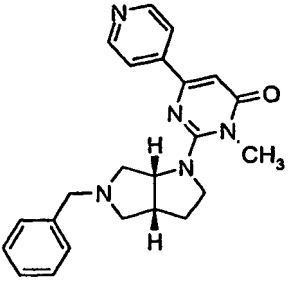
Ej.	Estructura	Nombre	PM Observado	Porcentaje de Inhibición a 1 $\mu$ M
236		2-[(1-Bencilpirrolidin-3-il)amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	362	63
237		2-[(1-Bencilazepan-4-il)amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	390	84
238		3-Metil-2-[(1R,5S)-8-metil-38-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	312	47
239		3-Metil-2-[(1R,5S)-3-metil-38-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	312	57
240		3-Metil-2-[(1-metilpirrolidin-3-il)amino]-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	286	49



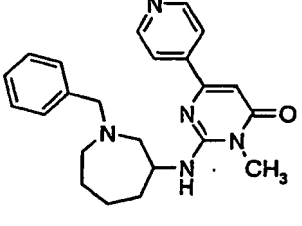
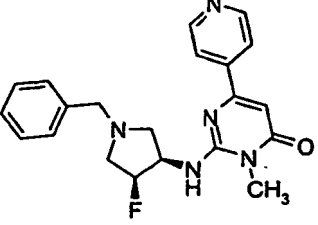
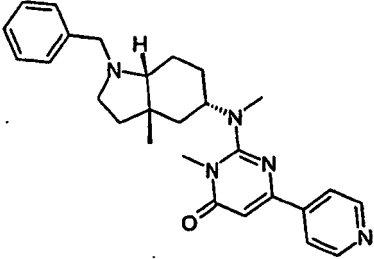
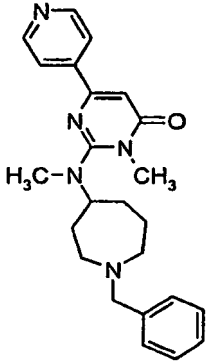
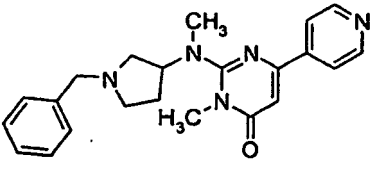
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	PM Observado	Porcentaje de Inhibición a 1 $\mu$ M
241		3-Metil-2-[(1-metilazepan-4-il)amino]-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	314	72
242		2-[[[(3S,4S)-4-Fluoro-1-metilpirrolidin-3-il]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	304	43
243		3-Metil-2-[metil(1-metilazepan-4-il)amino]-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	328	60
244		2-[etil(1-Metilpirrolidin-3-il)amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	314	60
245		3-Metil-2-[metil(1-metilpirrolidin-3-il)amino]-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	300	52

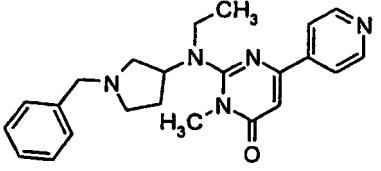
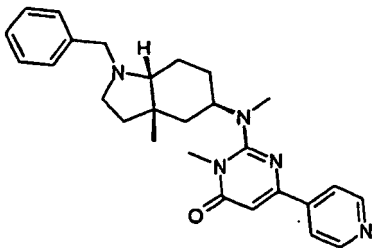
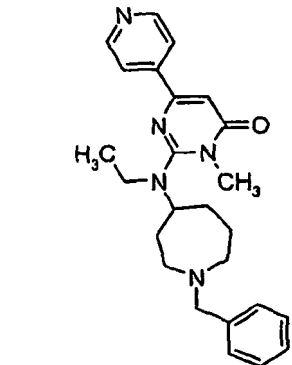
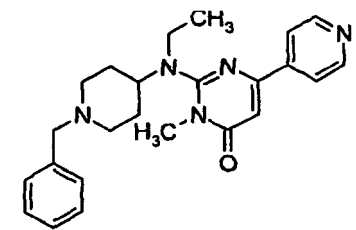
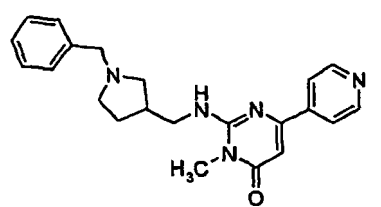
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	PM Observado	Porcentaje de Inhibición a 1 $\mu$ M
246		2-[[[(3R,4S)-4-Fluoro-1-metilpirrolidin-3-il]amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	304	67
247		2-[Etil(1-metilazepan-4-il)amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	342	78
248		2-[Etil(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	328	39
249		3-Metil-2-[[[(1-metilazetidin-3-il)metil]amino]-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	286	33
250		2-[[[(1R,5S)-3-Bencil-38-diazabicyclo[3.2.1]oct -8-il]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	300	69
251		2-[[[(3a,R <sup>6</sup> ,aR)-5-Bencilhexahidropirrololo[3.4-b]pirrol-1(2H)-il]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	388	47

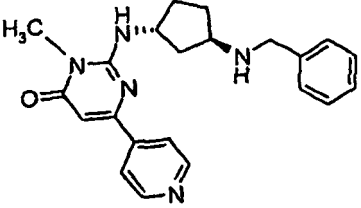
(continuación)

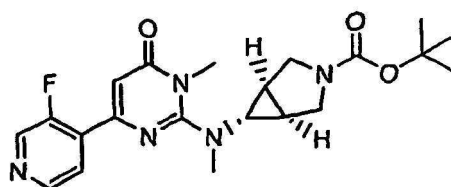
Ej.	Estructura	Nombre	PM Observado	Porcentaje de Inhibición a 1 $\mu$ M
252		2-[(1-Bencilazepan-3-il)amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	390	74
253		2-[(3R,4S)-1-Bencil-4-fluoropirrolidin-3-il]amino-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	380	91
254		2-[(3a,S5,S7,aR)-1-Bencil-3a-metiloctahidro-1H-indol-5-il](metil)amino-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	444	47
255		2-[(1-Bencilazepan-4-il)(metil)amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	404	76
256		2-[(1-Bencilpirrolidin-3-il)(metil)amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	376	83

(continuación)

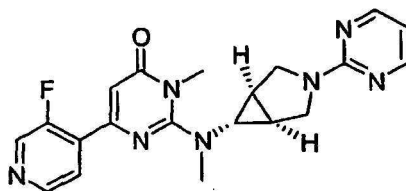
Ej.	Estructura	Nombre	PM Observado	Porcentaje de Inhibición a 1 $\mu$ M
257		2-[(1-Bencilpirrolidin-3-il)(etil)amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	390	71
258		2-[(3a,S5,R <sup>7</sup> ,aR)-1-Bencil-3a-metiloctahidro-1H-indol-5-il](metil)amino)-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	444	43
259		2-[(1-Bencilazepan-4-il)(etil)amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	418	83
260		2-[(1-Bencilpiperidin-4-il)(etil)amino]-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	404	44
261		2-[(1-Bencilpirrolidin-3-il)metil]amino)-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	376	70

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	PM Observado	Porcentaje de Inhibición a 1 $\mu$ M
262		2-(((1R,3R)-3-(Bencilamino)ciclopentil]amino)-3-metil-6-piridin-4-ilpirimidin-4(3H)-ona	376	48



**Ejemplo 263: (1S,5R,6s)-6-((4-(3-Fluoropiridin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)(metil)amino)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo:** A una solución de (1S,5R,6s)-6-(4-(3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-ilamino)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, 3 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió NaH al 60% (956 mg, 6 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 10 min. A la mezcla se le añadió una solución de 0,4 ml de MeI en 2 ml de DMF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua, y la fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de EtOAc al 5-100% en hexanos, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (864 mg, 72%).



**[0128] Ejemplo 264: 6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-2-(metil((1S,5R,6s)-3-(pirimidin-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-il)amino)pirimidin-4(3H)-ona:** Al producto del Ejemplo 274 se añadió una solución de TFA (5 ml) en DCM (5 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. Los disolventes se evaporaron, dando un residuo en bruto (35 mg, 85 mmol), que se disolvió en DMF (1 ml) seguido de la adición de TEA (90  $\mu$ l, 510 mmol) y después 2-cloropirimidina (19 mg, 166 mmol). La reacción se realizó a 170  $^{\circ}$ C en un reactor de microondas Biotage durante 10 min. La reacción se repartió entre EtOAc y agua, y la fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de EtOAc al 100% a MeOH al 10% en EtOAc como un disolvente de elución, dando el compuesto del título (5 mg, 11%). RMN  $^1$ H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  ppm 8,48 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,28 (d, 2H), 7,95 (t, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,53 (t, 1H), 3,94 (d, 2H), 3,60 (d, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,68 (t, 1H), 1,88 (m, 1H); CLEM 394,3 (M+H).

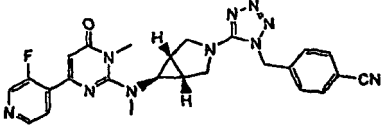
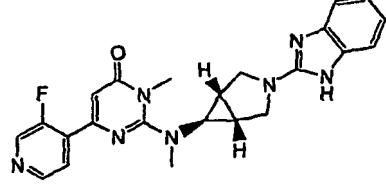
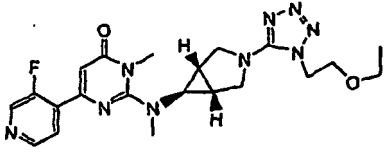
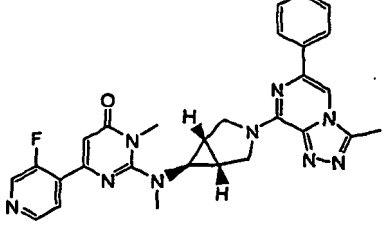
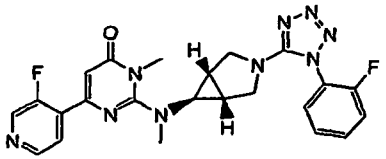
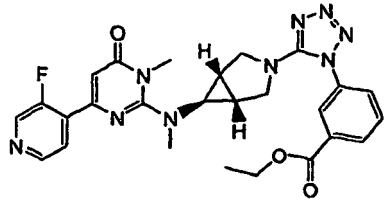
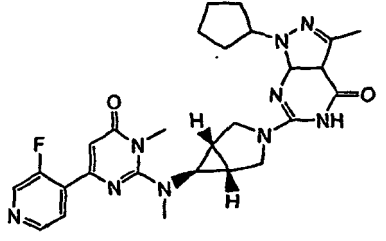
#### Procedimiento General para los Ejemplos 265 a 291

Los ejemplos 265 a 291 se prepararon usando el procedimiento análogo que se ha descrito para preparar los Ejemplos 263 y 264, sustituyendo el material de partida apropiado y acoplándolo con el reactivo apropiado.

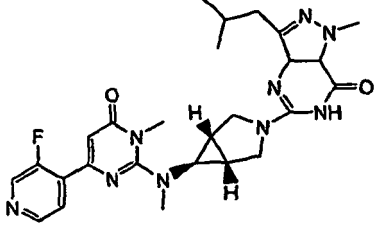
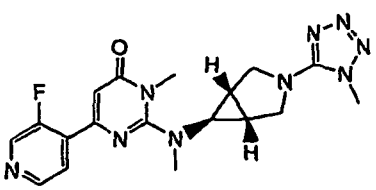
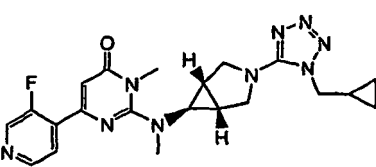
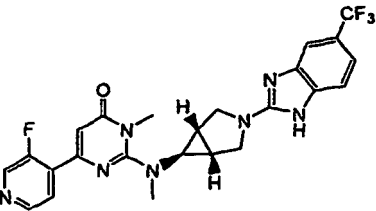
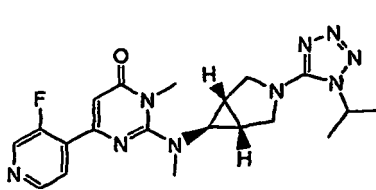
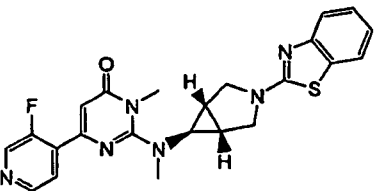
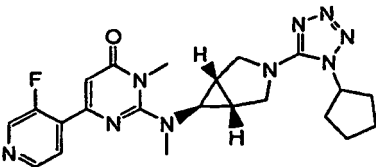
25

Ej.	Estructura	Nombre	PM Observado	Cl <sub>50</sub> de Enzima (nM)
265		2-((1R,5S,6s)-3-(2-Etilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)(metil)amino)-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	460	52,4
266		2-((1R,5S,6s)-3-(5-Fluoro-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)(metil)amino)-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	463	16,7
267		6-(3-Fluoropiridin-4-il)-2-((1R,5S,6s)-3-(5-metoxi-1,3-benzoxazol-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)(metil)amino)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	462	14,2
268		Bencil 2-((1R,5S,6s)-6-([4-(3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il)(metil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxilato	600	126
269		2-((1R,5S,6s)-3-(6-Fluoro-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)(metil)amino)-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	463	18,8
270		2-((1R,5S,6s)-3-(1,3-Benzoxazol-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)(metil)amino)-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	432	24,6

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	PM Observado	Cl <sub>50</sub> de Enzima (nM)
271		4-((5-((1R,5S,6s)-6-([4-(3-Fluoropiridin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il](metil)amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-1H-tetrazol-1-il)metil)benzocitrilo	499	8,8
272		2-((1R,5S,6s)-3-(1H-Bencimidazol-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il](metil)amino)-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	431	76,1
273		2-(((1R,5S,6s)-3-(1-(2-Etoxietyl)-1H-tetrazol-5-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il](metil)amino)-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	455	29,0
274		6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-2-{metil((1R,5S,6s)-3-(3-metil-6-fenilo[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]amino)pirimidin-4(3H)-ona	524	234
275		2-(((1R,5S,6s)-3-[1-(2-Fluorofenil)-1H-tetrazol-5-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il](metil)amino)-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	477	1,12
276		3-{5-((1R,5S,6s)-6-([4-(3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il](metil)amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-1H-tetrazol-1-il)benzoato de etilo	532	6,21
277		1-Ciclopentil-6-((1R,5S,6s)-6-([4-(3-fluoropiridin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il](metil)amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-3-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona	532	51,7

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	PM Observado	Cl <sub>50</sub> de Enzima (nM)
278		5-[(1R,5S,6s)-6-[[4-(3-Fluoropiridin-4-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-il](metil)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-3-isobutil-1-metil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona	520	109
279		6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-2-(metil[(1R,5S,6s)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]amino)pirimidin-4(3H)-ona	397	58,6
280		2-[[[(1R,5S,6s)-3-[1-(Ciclopropilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il](metil)amino]-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	437	4,48
281		6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-2-(metil[(1R,5S,6s)-3-[5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]amino)pirimidin-4(3H)-ona	499	36,3
282		6-(3-Fluoropiridin-4-il)-2-[[[(1R,5S,6s)-3-(1-isopropil-1H-tetrazol-5-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il](metil)amino]-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	426	3,25
283		2-[[[(1R,5S,6s)-3-(1,3-Benzotiazol-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il](metil)amino]-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	448	55,7
284		2-[[[(1R,5S,6s)-3-(1-Ciclopentil-1H-tetrazol-5-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il](metil)amino]-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	451	12,5

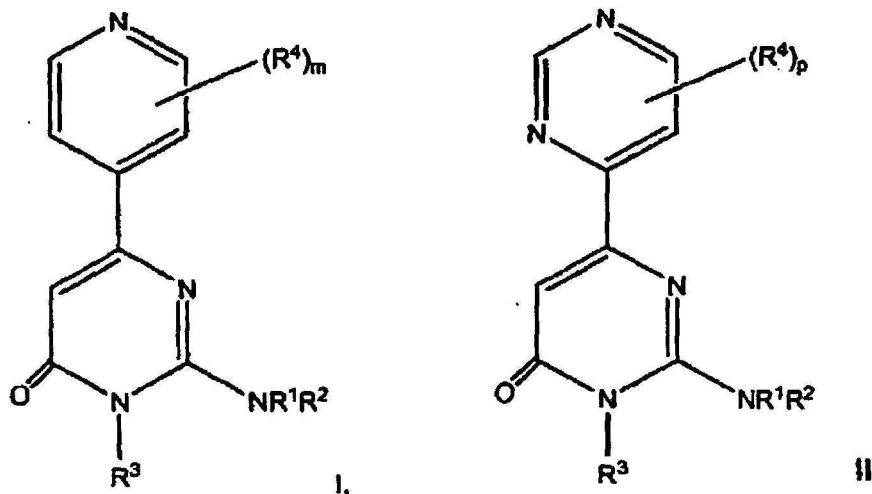


(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	PM Observado	Cl <sub>50</sub> de Enzima (nM)
285		2-[[{(1R,5S,6s)-3-[7-(2-Chlorofenil)-8-yodo-2-metilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il](metil)amino]-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	683	5666
286		2-[[{(1R,5S,6s)-3-[1-(3-Etoxifenil)-1H-tetrazol-5-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il](metil)amino]-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	504	3,20
287		6-(3-Fluoropiridin-4-il)-2-[[{(1R,5S,6s)-3-[1-(2-metoxi-1-metiletil)-1H-tetrazol-5-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il](metil)amino]-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	455	3,06
288		2-[[{(1R,5S,6s)-3-(5-Fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il](metil)amino]-6-(3-fluoropiridin-4-il)-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	449	116
289		6-(3-Fluoropiridin-4-il)-2-[[{(1R,5S,6s)-3-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il](metil)amino]-3-metilpirimidin-4(3H)-ona	478	25,1
290		6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-2-{metil[(1R,5S,6s)-3-{1-[3-(trifluorometoxi)encil]-1H-tetrazol-5-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]amino}pirimidin-4(3H)-ona	558	27,7
291		6-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-metil-2-{metil[(1R,5S,6s)-3-{1-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-tetrazol-5-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]amino}pirimidin-4(3H)-ona	543	5,99

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I o Fórmula II,



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que:

- 5  $R^1$  es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 $R^2$  es un heterocicloalquilo de (4-15 miembros), opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo  $R^7$ ;  
 en las que  $R^3$  es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 en las que  $R^4$  es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; en las que  $R^7$  se  
 10 selecciona independientemente entre -OH, halógeno, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -C(=O)N<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -C(=O)R<sup>8</sup>, -  
 O(=O)OR<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>C(=O)R<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -(alqueno C<sub>cero</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>, -(alqueno C<sub>cero</sub>-C<sub>6</sub>)-heterocicloalquilo (5-15 miembros), -(alqueno C<sub>cero</sub>-C<sub>6</sub>)-heteroarilo (5-15 miembros), -(alqueno C<sub>cero</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> y -(alqueno C<sub>cero</sub>-C<sub>6</sub>)-heteroarilo (5-15 miembros), en las que dicho alquilo, alqueno,  
 15 alquino, alcoxi, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo, arilo, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>, heteroarilo y heteroarilo C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> de  $R^7$  están cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógenos, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -C(=O)N<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -C(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)OR<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>C(=O)R<sup>8</sup>, -  
 NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>8</sup> o -ON;  
 cada  $R^8$  y  $R^9$  se seleccionan independientemente entre -H, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>, -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>15</sub>, -alquino C<sub>2</sub>-C<sub>15</sub>,  
 20 -(alqueno C<sub>cero</sub>-C<sub>4</sub>)-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>), -(alqueno C<sub>cero</sub>-C<sub>4</sub>)-(cicloalqueno C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), -(alqueno C<sub>cero</sub>-C<sub>4</sub>)-(heterocicloalquilo (5-15 miembros)), -(alqueno C<sub>cero</sub>-C<sub>4</sub>)-(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>) y -(alqueno C<sub>cero</sub>-C<sub>4</sub>)-(heteroarilo (5-15 miembros)), en las que dicho alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo de cada uno de  $R^8$  y  $R^9$  está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, -alquino C<sub>2</sub>-  
 25 C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(=O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)H, -C(=O)OH y -C(=O)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
 n es 0, 1 ó 2; m es 0, 1, 2, 3 ó 4, y p es 0, 1, 2 ó 3.

2. El compuesto, sal o solvato de la reivindicación 1, en el que  $R^2$  es un -heterocicloalquilo (5-15 miembros).

- 30 3. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^2$  es un -heterocicloalquilo (5-15 miembros) sustituido con  $R^7$ ; en el que  $R^7$  es -C(=O)R<sup>8</sup> o -C(=O)OR<sup>8</sup> o -S(O)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>, y  $R^8$  es - (alqueno C<sub>cero</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que es un compuesto de Fórmula 1.

- 35 5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que es un compuesto de Fórmula II.

6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un soporte, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

5 8. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar un trastorno seleccionado entre: enfermedad de Alzheimer, cáncer, diabetes, Síndrome X, obesidad, pérdida de cabello, inflamación, trastornos del estado de ánimo, muerte de células neuronales, apoplejía, trastorno bipolar, afecciones que surgen a partir de la pérdida de masa y función muscular, debilidad y cardioprotección.