

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 460 065**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.10.2010 E 10774282 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2014 EP 2493876**

54 Título: **Derivados de imidazol como inhibidores de la caseína quinasa**

30 Prioridad:

28.10.2009 US 255506 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

13.05.2014

73 Titular/es:

**PFIZER INC. (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**SUBRAMANYAM, CHAKRAPANI y
WAGER, TRAVIS T.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 460 065 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

Derivados de imidazol como inhibidores de la caseína quinasa

Campo de la invención

La presente invención se refiere en general a agentes farmacéuticos útiles en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y trastornos asociados con el sistema nervioso central. Más particularmente, la presente invención comprende compuestos para el tratamiento de un paciente que padece una enfermedad o trastorno mejorado por la inhibición de la actividad de la caseína quinasa I delta (CK1 δ) o CK1 ϵ mediante la administración de una serie de compuestos de imidazol sustituidos. Más específicamente, la invención se refiere a 4-aril-5-heteroaril-1-heterocicloalquil-imidazoles y análogos relacionados que son inhibidores de la fosforilación de la CK1 δ o la CK1 ϵ humanas.

Antecedentes de la invención

El reloj circadiano relaciona nuestros ciclos diarios de sueño y actividad con el ambiente externo. La alteración de la regulación del reloj está implicada en numerosos trastornos humanos, entre los que se incluyen depresión, trastorno afectivo estacional, y trastornos metabólicos. Los ritmos circadianos están controlados en mamíferos por el reloj principal localizado en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (Antle y Silver, Trends Neurosci 28: 145-151). A nivel celular, los acontecimientos moleculares que respaldan el ciclo del reloj se describen mediante el aumento y la disminución regular de los ARNm y las proteínas que definen los bucles de retroalimentación, lo que tiene como resultado ciclos de aproximadamente 24 horas. El núcleo supraquiasmático está regulado, o impelido, principalmente, de manera directa, por la luz a través del tracto retinohipotalámico. Los resultados del ciclo del núcleo supraquiasmático, no completamente identificados, regulan los múltiples ritmos posteriores, tales como los del sueño y el despertar, la temperatura del cuerpo y la secreción hormonal (Ko y Takahashi, Hum Mol Gen 15: R271-R277). Además, enfermedades tales como la depresión, el trastorno afectivo estacional, y los trastornos metabólicos, pueden tener un origen circadiano (Barnard y Nolan, PLoS Genet. mayo de 2008; 4(5): e1000040).

La fosforilación de las proteínas del reloj circadiano es un elemento esencial en el control del ritmo cíclico del reloj. CK1 ϵ y CK1 δ están estrechamente relacionadas con las Ser-Thr proteína quinasa que sirven como reguladores clave del reloj, como demuestran las mutaciones en cada una en mamíferos que alteran drásticamente el periodo circadiano. (Lowrey y col., Science 288: 483-492). Por tanto, los inhibidores de CK1 δ/ϵ tienen utilidad en el tratamiento de los trastornos circadianos. De esta manera, es un objeto de la presente invención proporcionar una serie de 4-aril-5-heteroaril-1-heterocicloalquil-imidazoles y análogos relacionados que sean inhibidores de CK1 δ o CK1 ϵ . Este objeto y otros objetos de la presente invención resultarán evidentes a partir de la discusión detallada de la invención que sigue a continuación.

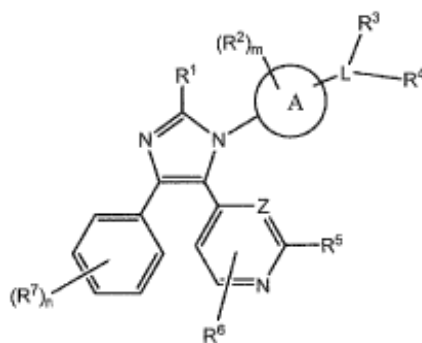
Los documentos US 6 096 739 y O 95/02591 divulgan imidazoles 1,4,5-sustituidos capaces de inhibir las citocinas proinflamatorias, tales como IL-1, IL-6, IL-8 y TNF, y, por tanto, de utilidad en terapia, en particular para el tratamiento de enfermedades mediadas por citocinas tales como artritis reumatoide, shock séptico, asma, EPOC, enfermedad de Crohn etc.

El artículo de JL Adams y col., en Bioorg. & Med. Chem. Letters, vol. 11, nº 21, 2001-11-05, páginas 2867-2870 divulga determinados derivados de pirimidin-4-imidazol como inhibidores de p38 que pueden, por consiguiente, tener algún efecto beneficioso en el tratamiento de, por ejemplo, la artritis reumatoide y el shock séptico.

No obstante, ninguno de estos documentos divulga compuestos que tengan actividad inhibitoria de CK1 δ o CK1 ϵ y, por tanto, que sean útiles en el tratamiento de trastornos del estado de ánimo o trastornos del sueño.

Resumen de la invención

La invención está dirigida a compuestos, incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables, que tienen la estructura de fórmula I:



en la que A es un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno, o, alternativamente, A se puede condensar directamente con el anillo al cual se une mediante R¹;

L es alquilo C₁₋₃;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₄;

cada R² es independientemente alquilo C₁₋₃, flúor, hidroxilo, alcoxi C₁₋₃, o ciano;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, o cicloalquilo C₃₋₄;

5 R⁴ es un heteroarilo de 5 a 10 miembros con 1 a 3 heteroátomos, sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes R⁷;

R⁵ es hidrógeno o -N(R⁸)₂;

R⁶ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₃;

10 cada R⁷ es independientemente halógeno, -(CH₂)_t-F, alquilo C₁₋₃, -CF₃, -(CH₂)_t-cicloalquilo C₃₋₄, -(CH₂)_t-O-alquilo C₁₋₃, -(CH₂)_t-ciano o -(CH₂)_t-hidroxilo;

Z es N o CR⁹;

cada R⁸ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, o halógeno;

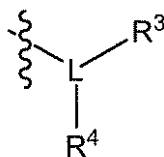
m es 0, 1 o 2;

15 n es 0, 1, o 2;

q es 1, 2, o 3;

t es 0, 1 o 2; o sus sales farmacéuticamente aceptables

En una realización de la invención, A es un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros y



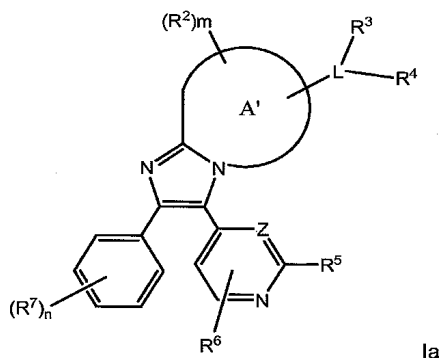
20 está unido al anillo N;

L es alquilo C₁

cada R² es independientemente alquilo C₁₋₃, o flúor;

cada R⁷ es independientemente halógeno, -(CH₂)_t-F, -CF₃, alquilo C₁₋₃, -(CH₂)_t-cicloalquilo C₃₋₄, o -(CH₂)_t-O-alquilo C₁₋₃;

25 En otra realización de la invención, los compuestos tienen la estructura de fórmula la:



en la que L es alquilo C₁₋₃;

R¹ es alquilo C₁₋₃, o cicloalquilo C₃₋₄;

cada R² es independientemente alquilo C₁₋₃, flúor, hidroxilo, alcoxi C₁₋₃, o ciano;

R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , o cicloalquilo C_{3-4} ;

R^4 es un heteroarilo de 5 a 10 miembros con 1 a 3 heteroátomos, sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes R^7 ;

R^5 es hidrógeno o $N(R^8)_2$;

5 R^6 es hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-3} ;

cada R^7 es independientemente halógeno, $-(CH_2)_t-F_q$, alquilo C_{1-3} , $-CF_3$, $-(CH_2)_t$ -cicloalquilo C_{3-4} , $-(CH_2)_t$ -O-alquilo C_{1-3} , $-(CH_2)_t$ -ciano o $-(CH_2)_t$ -hidroxilo:

Z es N o CR^9 ;

cada R^8 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

10 R^9 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , o halógeno;

m es 0, 1 o 2;

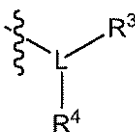
n es 0, 1 o 2;

q es 1, 2 o 3;

t es 0, 1 o 2, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

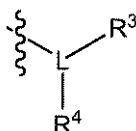
15 En otra realización de la invención, A es un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que contiene nitrógeno, y m = 0.

En otra realización de la invención, A es un heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene nitrógeno, en el que dicho heterocicloalquilo es azetidina y



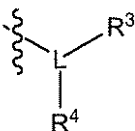
está unido al anillo N de la azetidina, y m es 0.

20 En otra realización de la invención, A es heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene nitrógeno, en el que dicho heterocicloalquilo es pirrolidina y



está unido al anillo N de la pirrolidina, y m es 0.

25 En otra realización de la invención, A es heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene nitrógeno, en el que dicho heterocicloalquilo y



está unido al anillo N de la piperidina, y m = 0.

30 En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, n es uno y R^7 es halógeno o alquilo C_{1-3} . En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, n es uno y R^7 es alquilo C_{1-3} . En cualquiera de las realizaciones descritas, n es uno y R^7 es halógeno. En un ejemplo de esta realización, R^7 es flúor.

35 En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, Z es $-CR^9$; en el que R^9 es hidrógeno y R^5 es hidrógeno o $-N(R^8)_2$. En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, Z es $-CR^9$; en el que es hidrógeno. En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, Z es $-CR^9$; en el que R^9 es hidrógeno y R^5 es $-N(R^8)_2$; en el que cada R^8 es hidrógeno. En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, Z es $-CR^9$; en el que R^9 es hidrógeno y R^5 es $-N(R^8)_2$; en el que cada R^8 es alquilo C_{1-3} . En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, Z es $-CR^9$; en el que R^9 es hidrógeno y R^5 es $-N(R^8)_2$; en el que uno de R^8 es alquilo C_{1-3} , y el otro

R⁸ es hidrógeno.

En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, Z es -CR⁹; en el que R⁹ es alquilo C₁₋₃ y R⁵ es hidrógeno o -N(R⁸)₂. En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, Z es -CR⁹; en el que R⁹ es alquilo C₁₋₃ y R⁵ es hidrógeno. En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, Z es -CR⁹; en el que R⁹ es alquilo C₁₋₃ y R⁵ es -N(R⁸)₂. En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, Z es -CR⁹; en el que R⁹ es alquilo C₁₋₃ y R⁵ es -N(R⁸)₂; en el que cada R⁸ es hidrógeno. En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, Z es -CR⁹ en el que R⁹ es alquilo C₁₋₃ y R⁵ es -N(R⁸)₂, en el que un R⁸ es alquilo C₁₋₃, y el otro R⁸ es hidrógeno.

En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, Z es CR⁹ en el que R⁹ es halógeno y R⁵ es hidrógeno o -N(R⁸)₂. En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, Z es -CR⁹ en el que R⁹ es halógeno y R⁵ es hidrógeno. En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, Z es -CR⁹ en el que R⁹ es halógeno y R⁵ es -N(R⁸)₂. En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, Z es -CR⁹ en el que R⁹ es halógeno y R⁵ es -N(R⁸)₂, en el que cada R⁸ es hidrógeno. En otra realización Z es -CR⁹ en el que R⁹ es halógeno y R⁵ es -N(R⁸)₂, en el que cada R⁸ es alquilo C₁₋₃. En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, Z es -CR⁹ en el que R⁹ es halógeno y R⁵ es -N(R⁸)₂, en el que un R⁸ es alquilo C₁₋₃, y el otro R⁸ es hidrógeno.

En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, Z es N y R⁵ es hidrógeno o -N(R⁸)₂. En otra realización Z es N y R⁵ es hidrógeno. En cualquiera de las realizaciones descritas anteriores, Z es N y R⁵ es -N(R⁸)₂, en el que cada R⁸ es hidrógeno. En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, Z es N y R⁵ es -N(R⁸)₂, en el que cada R⁸ es alquilo C₁₋₃. En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, Z es N y R⁵ es -N(R⁸)₂, en el que un R⁸ es alquilo C₁₋₃, y el otro R⁸ es hidrógeno.

En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃. En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, R¹ es hidrógeno. En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, R¹ es alquilo C₁₋₃.

En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, R⁴ es un heteroarilo de 5 a 10 miembros con 1 heteroátomo y se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes R⁷; en el que cada R⁷ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₃, -(CH₂)_t-F_q, -CF₃, -(CH₂)_t-cicloalquilo C₃₋₄, o -(CH₂)_t-O-alquilo C₁₋₃. En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, R⁴ es un heteroarilo de 5 a 10 miembros con 2 heteroátomos y se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes R⁷ en el que cada R⁷ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₃, -(CH₂)_t-F_q, -CF₃, -(CH₂)_t-cicloalquilo C₃₋₄, R⁴ es un heteroarilo de 5 a 10 miembros con 3 heteroátomos y se sustituye opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes R⁷ en el que cada R⁷ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₃, -(CH₂)_t-F_q, -CF₃, -(CH₂)_t-cicloalquilo C₃₋₄, o -(CH₂)_t-O-alquilo C₁₋₃. En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, R⁴ es un isoxazol sustituido opcionalmente con 1 a 2 sustituyentes R⁷, en el que t es cero. En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, R⁴ es una pirimidina sustituida opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes R⁷, en el que t es cero. En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, R⁴ es un isotiazol sustituido opcionalmente con 1 a 2 sustituyentes R⁷, en el que t es cero. En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, R⁴ es una piridina sustituida opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes R⁷, en el que t es cero. En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, R⁴ es un pirazol sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes R⁷, en el que t es cero.

En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃. En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, R³ es hidrógeno. En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, R³ es alquilo C₁₋₃. En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, R³ es metilo.

Se entiende que las descripciones de un sustituyente cualquiera, tal como R¹, se pueden combinar con las descripciones de otros sustituyentes cualesquiera, tales como R², de tal manera que se todas y cada combinación del primer sustituyente y del segundo sustituyente se proporcionan en el presente documento como si se relacionara específica e individualmente cada combinación. Por ejemplo, en una variación, R¹ se toma conjuntamente con R² para proporcionar una realización en la que R¹ es metilo y R² es flúor.

Deberá entenderse que los compuestos de fórmula I y Ia, y sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyen también los hidratos, solvatos y polimorfos de dichos compuestos de fórmula I y Ia y sus sales farmacéuticamente aceptables, según se discute a continuación.

En una realización, la invención se refiere también a cada uno de los compuestos individuales descritos como Ejemplos 1 – 44 en la sección de Ejemplos de la solicitud objeto, (incluyendo las bases libres o sus sales farmacéuticamente aceptables).

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

4-{1-[1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)piperidin-4-il]-4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il}pirimidin-2-amina

4-[4-(4-fluorofenil)-1-[1-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]piperidin-4-il]-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina

4-[4-(4-fluorofenil)-1-[1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)piperidin-4-il]-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina

4-[4-(4-fluorofenil)-1-[1-[(4-isopropil-1,3-tiazol-2-il)metil]piperidin-4-il]-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina

4-[1-[1-[(5-etilisoxazol-3-il)metil]pirrolidin-3-il]-4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina

4-[4-(4-fluorofenil)-1-[1-(piridin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina

4-[4-(4-fluorofenil)-1-[1-(piridin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina

- 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]pirrolidin-3-il}-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina
 4-[1-(1-[(2-ciclopropilpirimidin-4-il)metil]pirrolidin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina
 4-{4-(4-fluorofenil)-1-[1-(isoquinolin-5-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1*H*-imidazol-5-il}pirimidin-2-amina
 4-{4-(4-fluorofenil)-1-[1-(1,3-tiazol-5-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1*H*-imidazol-5-il}pirimidin-2-amina
 5 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-[(5-metilpiridin-2-il)metil]pirrolidin-3-il}-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina
 4-{4-(4-fluorofenil)-1-[1-(quinoxalin-5-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1*H*-imidazol-5-il}pirimidin-2-amina
 4-{4-(4-fluorofenil)-1-[1-(quinoxalin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1*H*-imidazol-5-il}pirimidin-2-amina
 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-[(6-metilpiridin-3-il)metil]pirrolidin-3-il}-1*H*-imidazol-5-il}pirimidin-2-amina
 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-[(6-trifluorometil)pirrolidin-3-il]metil}pirrolidin-3-il}-1*H*-imidazol-5-il}pirimidin-2-amina
 10 4-{4-(4-fluorofenil)-1-[1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1*H*-imidazol-5-il}pirimidin-2-amina
 4-[1-{1-[(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]pirrolidin-3-il}-4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-5-il}pirimidina
 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-[(6-metilpiridin-2-il)metil]pirrolidin-3-il}-1*H*-imidazol-5-il}pirimidina
 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]pirrolidin-3-il}-1*H*-imidazol-5-il}pirimidina
 6-[(3-[4-(4-fluorofenil)-5-pirimidin-4-il-1*H*-imidazol-1-il]pirrolidin-1-il)metil]quinoxalina
 15 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-[(5-metilpirazin-2-il)metil]pirrolidin-3-il}-1*H*-imidazol-5-il}pirimidina
 4-{4-(4-fluorofenil)-1-[1-(piridin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1*H*-imidazol-5-il}pirimidina
 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]pirrolidin-3-il}-1*H*-imidazol-5-il}pirimidina
 4-{4-(4-fluorofenil)-1-[1-(piridin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1*H*-imidazol-5-il}pirimidina
 4-[1-{1-[(6-etoxipiridin-3-il)metil]pirrolidin-3-il}-4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-5-il}pirimidina
 20 4-[1-{1-[(5-etilisoxazol-3-il)metil]pirrolidin-3-il}-4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-5-il}pirimidina
 4-{4-(4-fluorofenil)-1-[1-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1*H*-imidazol-5-il}pirimidina
 4-{4-(4-fluorofenil)-1-[1-(piridin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1*H*-imidazol-5-il}pirimidina
 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-[(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)metil]pirrolidin-3-il}-1*H*-imidazol-5-il}pirimidina
 2-ciclopropil-4-[(3-[4-(4-fluorofenil)-5-pirimidin-4-il-1*H*-imidazol-1-il]pirrolidin-1-il)metil]pirimidina
 25 4-[(3-[4-(4-fluorofenil)-5-pirimidin-4-il-1*H*-imidazol-1-il]pirrolidin-1-il)metil]pirimidina-2-carbonitrilo
 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil]pirrolidin-3-il}-1*H*-imidazol-5-il}pirimidina
 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]pirrolidin-3-il}-1*H*-imidazol-5-il}pirimidina
 4-[(3-[4-(4-fluorofenil)-5-pirimidin-4-il-1*H*-imidazol-1-il]pirrolidin-1-il)metil]-2-metilpirimidina
 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-[(5-metilpiridin-2-il)metil]pirrolidin-3-il}-1*H*-imidazol-5-il}pirimidina
 30 5-[(3-[4-(4-fluorofenil)-5-pirimidin-4-il-1*H*-imidazol-1-il]pirrolidin-1-il)metil]quinoxalina
 4-[(3-[4-(4-fluorofenil)-5-pirimidin-4-il-1*H*-imidazol-1-il]pirrolidin-1-il)metil]pirimidina
 4-{4-(4-fluorofenil)-1-[1-(1,3-tiazol-5-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1*H*-imidazol-5-il}pirimidina
 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]pirrolidin-3-il}-1*H*-imidazol-5-il}pirimidina
 2-[(3-[4-(4-fluorofenil)-5-pirimidin-4-il-1*H*-imidazol-1-il]pirrolidin-1-il)metil]quinoxalina
 35 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-[(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil]pirrolidin-3-il}-1*H*-imidazol-5-il}pirimidina
 5-[(3-[4-(4-fluorofenil)-5-pirimidin-4-il-1*H*-imidazol-1-il]pirrolidin-1-il)pirrolidin-1-il)metil]-2-metilpirimidina
 4-{4-(4-fluorofenil)-1-[1-[(2-metoxipiridin-3-il)metil]pirrolidin-3-il]-1*H*-imidazol-5-il}pirimidina
 4-{4-(4-fluorofenil)-1-[1-[(5-metoksi-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]pirrolidin-3-il}-1*H*-imidazol-5-il}pirimidina
 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-[(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)metil]pirrolidin-3-il}-1*H*-imidazol-5-il}pirimidina

- 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-[(2-metilpiridin-4-il)metil]pirrolidin-3-il}-1*H*-imidazol-5-il]pirimidina
 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-[(2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]pirrolidin-3-il}-1*H*-imidazol-5-il]pirimidina
 4-[1-{1-[(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]pirrolidin-3-il}-4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidina
 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-[(6-metilpiridin-3-il)metil]pirrolidin-3-il}-1*H*-imidazol-5-il]pirimidina
 5 4-[1-{1-[(1-etil-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]pirrolidin-3-il}-4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidina
 4-[1-{1-[(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil]pirrolidin-3-il}-4-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidina
 5-[[3-[4-(4-fluorofenil)-5-pirimidin-4-il-1*H*-imidazol-1-il]pirrolidin-1-il]metil]-2-propilpirimidina
 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-(quinoxalin-6-ilmetil)azetidín-3-il}-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina
 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-[(2-metoxipiridin-3-il)metil]azetidín-3-il}-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina
 10 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-[(5-metilpiridin-2-il)metil]azetidín-3-il}-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina
 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]azetidín-3-il}-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina
 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]azetidín-3-il}-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina
 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-(quinoxalin-5-ilmetil)azetidín-3-il}-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina
 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-[(5-metil-2-furil)metil]azetidín-3-il}-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina
 15 4-[[4-[4-(4-fluorofenil)-5-pirimidin-4-il-1*H*-imidazol-1-il]piperidin-1-il]metil]pirimidina
 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)piperidin-4-il}-1*H*-imidazol-5-il]pirimidina
 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-(pirimidin-5-ilmetil)piperidin-4-il}-1*H*-imidazol-5-il]pirimidina
 2-cyclopropil-4-[[4-[4-(4-fluorofenil)-5-pirimidin-4-il-1*H*-imidazol-1-il]piperidin-1-il]metil]pirimidina
 4-[[4-[4-(4-fluorofenil)-5-pirimidin-4-il-1*H*-imidazol-1-il]piperidin-1-il]metil]-2-metilpirimidina
 20 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-(isoxazol-3-ilmetil)-2-metilpiperidin-4-il}-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina
 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-(isoxazol-3-ilmetil)-3-metilpiperidin-4-il}-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina
 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-(isoxazol-3-ilmetil)-4-metilpiperidin-4-il}-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina
 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-(isoxazol-3-ilmetil)-2-metilpiperidin-4-il}-1*H*-imidazol-5-il]pirimidina
 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-(isoxazol-3-ilmetil)-3-metilpiperidin-4-il}-1*H*-imidazol-5-il]pirimidina
 25 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-(isoxazol-3-ilmetil)-4-metilpiperidin-4-il}-1*H*-imidazol-5-il]pirimidina
 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-(isoxazol-3-ilmetil)-2-metilpirrolidin-3-il}-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina
 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-(isoxazol-3-ilmetil)-4-metilpirrolidin-3-il}-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina
 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-(isoxazol-3-ilmetil)-3-metilpirrolidin-3-il}-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina
 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-(isoxazol-3-ilmetil)-2-metilpirrolidin-3-il}-1*H*-imidazol-5-il]pirimidina
 30 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-(isoxazol-3-ilmetil)-4-metilpirrolidin-3-il}-1*H*-imidazol-5-il]pirimidina
 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-(isoxazol-3-ilmetil)-3-metilpirrolidin-3-il}-1*H*-imidazol-5-il]pirimidina
 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-(isoxazol-3-ilmetil)piperidin-4-il}-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina y las sales
 farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores.

35 En otra realización, la invención se refiere al uso de un inhibidor de una caseína quinasa 1 CK1 delta o CK1 épsilon para inhibir la actividad de caseína quinasa 1 CK1 delta o cK1 épsilon en un paciente..

En otra realización, la invención se refiere a la inhibición de la actividad de la caseína quinasa CK1 delta o CK1 épsilon que tiene como resultado un alargamiento del periodo del ritmo circadiano.

40 En otra realización, la invención se refiere al uso de un inhibidor de la caseína quinasa CK1 delta o CK1 épsilon para tratar un trastorno del estado de ánimo o un trastorno del sueño. En una realización, la invención se refiere a dicho uso para tratar un trastorno del sueño. En una realización adicional, el trastorno del sueño es un trastorno del ritmo circadiano del sueño. En otra realización adicional, el trastorno del ritmo circadiano del sueño se selecciona entre el grupo que consiste en el trastorno del sueño debido a trabajo por turnos, síndrome de la descompensación horaria, síndrome de la fase avanzada del sueño y síndrome de la fase retrasada del sueño.

En una realización adicional, la invención se refiere a dicho uso para tratar un trastorno del estado de ánimo seleccionado entre el grupo que consiste en un trastorno depresivo y un trastorno bipolar. En otra realización de la invención, el trastorno depresivo es un trastorno de depresión mayor. En una realización adicional de la invención, el trastorno del sueño es un trastorno bipolar. En otra realización, el trastorno bipolar se selecciona entre el grupo que consiste en el trastorno bipolar I y el trastorno bipolar II.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos. Los trastornos neurológicos y psiquiátricos incluyen, entre otros: trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos tales como déficits cerebrales posteriores a cirugía de derivación cardíaca e injerto, apoplejía, isquemia cerebral, trauma de la médula espinal, traumatismo craneoencefálico, hipoxia perinatal, parada cardíaca, daño neuronal hipoglucémico, demencia, demencia inducida por SIDA, demencia vascular, demencias mixtas, deterioro de la memoria asociado con la edad, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, daño ocular, retinopatía, trastornos cognitivos que incluyen trastornos cognitivos asociados con esquizofrenia y trastornos bipolares, enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos, espasmos musculares y trastornos asociados con la espasticidad muscular, incluidos temblores, epilepsia, convulsiones, migraña, dolor de cabeza por migraña, incontinencia urinaria, tolerancia a sustancias, síndrome de abstinencia, síndrome de abstinencia de opiáceos, nicotina, productos del tabaco, alcohol, benzodiazepinas, cocaína, sedantes, e hipnóticos, psicosis, deterioro cognitivo leve, deterioro cognitivo amnésico, deterioro cognitivo multirregión, obesidad, esquizofrenia, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del estado de ánimo, depresión, manía, trastornos bipolares, neuralgia trigeminal, pérdida auditiva, tinitus, degeneración macular del ojo, emesis, edema cerebral, estados de dolor agudo y crónico, dolor intratable, dolor neuropático, dolor postraumático, discinesia tardía, trastornos del sueño, narcolepsia, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, autismo, enfermedad de Asperger, y trastorno de la conducta en un mamífero. De acuerdo con lo anterior, en una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I para tratar una dolencia en un mamífero, tal como un ser humano, seleccionada entre las dolencias anteriores. El mamífero es, preferentemente, un mamífero en necesidad de dicho tratamiento.

Como ejemplos, la invención proporciona un compuesto de fórmula I para tratar el trastorno de déficit de atención/hiperactividad, la esquizofrenia y la enfermedad de Alzheimer.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para tratar trastornos neurológicos y psiquiátricos. El compuesto de fórmula I se usa opcionalmente en combinación con otro agente activo. Dicho agente activo puede ser, por ejemplo, un antipsicótico atípico, un inhibidor de la colinesterasa, Dimebon, o un antagonista del receptor NMDA. Dichos antipsicóticos atípicos incluyen, pero no se limitan a, ziprasidona, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, paliperidona; tales antagonistas del receptor NMDA incluyen, pero no se limitan a, memantina; y dichos inhibidores de la colinesterasa incluyen, pero no se limitan a donepezil y galantamina.

La invención también está dirigida a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición puede ser, por ejemplo, una composición para tratar una dolencia seleccionada entre el grupo que consiste en trastornos neurológicos y psiquiátricos, que incluyen, pero no se limitan a: trastornos neurológicos y psiquiátricos tales como déficits cerebrales posteriores a cirugía de derivación cardíaca e injerto, apoplejía, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, traumatismo craneoencefálico, hipoxia perinatal, parada cardíaca, daño neuronal hipoglucémico, demencia, demencia inducida por SIDA, demencia vascular, demencias mixtas, deterioro de la memoria asociado con la edad, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, daño ocular, retinopatía, trastornos cognitivos que incluyen trastornos cognitivos asociados con esquizofrenia y trastornos bipolares, enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos, espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad muscular que incluyen temblores, epilepsia, convulsiones, migraña, dolor de cabeza por migraña, incontinencia urinaria, tolerancia a sustancias, síndrome de abstinencia, síndrome de abstinencia de opiáceos, nicotina, productos del tabaco, alcohol, benzodiazepinas, cocaína, sedantes, e hipnóticos, psicosis, deterioro cognitivo leve, deterioro cognitivo amnésico, deterioro cognitivo multirregión, obesidad, esquizofrenia, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del estado de ánimo, depresión, manía, trastornos bipolares, neuralgia trigeminal, pérdida auditiva, tinitus, degeneración macular del ojo, emesis, edema cerebral, estados de dolor agudo y crónico, dolor intratable, dolor neuropático, dolor postraumático, discinesia tardía, trastornos del sueño, narcolepsia, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, autismo, enfermedad de Asperger, y trastorno de la conducta en un mamífero, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. La composición comprende opcionalmente además un antipsicótico atípico, un inhibidor de la colinesterasa, Dimebon, o un antagonista del receptor NMDA. Dichos antipsicóticos atípicos incluyen, pero no se limitan a, ziprasidona, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, paliperidona; tales antagonistas del receptor NMDA incluyen, pero no se limitan a memantina; y dichos inhibidores de la colinesterasa incluyen, pero no se limitan a donepezil y galantamina.

Los compuestos de la presente invención se adaptan también al uso terapéutico como agentes antiproliferativos (por ejemplo, cáncer), antitumorales (por ejemplo, efecto contra tumores sólidos) en mamíferos, particularmente en seres humanos. En particular, los compuestos de la presente invención son útiles en la prevención y el tratamiento de varios trastornos hiperproliferativos humanos que incluyen crecimiento celular anormal maligno y benigno.

Los compuestos, composiciones y procedimientos proporcionados en el presente documento son útiles para el tratamiento del cáncer, incluyendo, pero sin limitarse a:

sistema circulatorio, por ejemplo, corazón (sarcoma [angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma], mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma), mediastino y pleura, y otros órganos intratorácicos, tumores vasculares y tejido vascular asociado a tumor;

- 5 tracto respiratorio, por ejemplo, cavidad nasal y oído medio, senos accesorios, laringe, tráquea, bronquios y pulmón tal como cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma broncogénico (célula escamosa, célula pequeña indiferenciada, célula grande indiferenciada, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condriomatoso, mesotelioma;
- 10 tracto gastrointestinal, por ejemplo, esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomioma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomioma), gástrico, páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Karposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma);
- 15 tracto genitourinario, por ejemplo, riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y/o uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma);
- 20 hígado, por ejemplo, hepatoma (carcinoma Hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma Hepatocelular, hemangioma, tumores endocrinos pancreáticos (tales como feocromocitoma, insulinoma, tumor productor de péptido intestinal vasoactivo, tumores de las células de los islotes y glucagonoma);
- 25 hueso, por ejemplo, sarcoma osteogénico (Osteosarcoma), fibrosarcoma, Histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, cordoma tumoral de células gigantes maligno, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes;
- 30 sistema nervioso, por ejemplo, neoplasmas del sistema nervioso central (SNC), linfoma del SNC primario, cáncer de cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cáncer de cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, epindimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma);
- 35 sistema reproductor, por ejemplo, ginecológico, útero (carcinoma endometrial), cerviz (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), ovarios (carcinoma de ovario [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinosos, carcinoma sin clasificar], tumores de células granulosa-tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botriode (rhabdomyosarcoma embrionario), conductos de Falopio (carcinoma) y otros sitios asociados con órganos genitales de las mujeres; placenta, pene, próstata, testículos, y otros sitios asociados con los órganos genitales masculinos;
- 40 hematológico, por ejemplo, sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin [linfoma maligno];
- 45 cavidad oral, por ejemplo, labio, lengua, encía, piso de la boca, paladar, y otras partes de la boca, glándulas parótidas y otras partes de las glándulas salivares, amígdalas, orofaringe, nasofaringe, seno piriforme, hipofaringe, y otros sitios en el labio, cavidad oral y faringe;
- 50 piel, por ejemplo, melanoma maligno, melanoma cutáneo, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Karposi, nevos displásicos/lunares atípicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, y queloides;
- 55 glándulas adrenales: neuroblastoma, y
- 60 cánceres que implican otros tejidos que incluyen tejido conector y blando, retroperitoneo y peritoneo, ojo, melanoma intraocular, y partes orgánicas anexas, cabeza, pecho y/o cuello, región anal, tiroides, paratiroides, glándula adrenal y otras glándulas endocrinas y estructuras relacionadas, neoplasma maligno secundario y no especificado de los nódulos linfáticos, neoplasma maligno secundario de los sistemas respiratorio y digestivo y neoplasma maligno secundario de otros sitios.
- Más específicamente, ejemplos de "cáncer", cuando se usan en el presente documento en conexión con la presente invención incluyen cáncer seleccionado entre cáncer de pulmón (NSCLC y SCLC), cáncer de cabeza o cuello, cáncer de ovarios, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de mama, cáncer de riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, linfoma no de Hodgkins, tumores del eje espinal, o una combinación de uno o más de los anteriores cánceres.
- Aún más específicamente, ejemplos de "cáncer", cuando se usan en el presente documento en conexión con la presente invención incluyen cáncer seleccionado entre cáncer de pulmón (NSCLC y SCLC), cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, o una combinación de uno o más de los anteriores cánceres.
- 60 En una realización de la presente invención, las dolencias no cancerosas incluyen dichas dolencias hiperplásicas tales como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis) e hiperplasia benigna de la próstata (por ejemplo, HPB).

Como se ha indicado en lo que antecede, se pueden usar los compuestos de la invención en combinación con uno o más agentes anticancerosos adicionales que se describen a continuación. Cuando se usa una terapia de combinación, se pueden administrar el uno o más agentes anticancerosos adicionales secuencial o simultáneamente con el compuesto de la invención. En una realización, se administra el agente anticanceroso adicional a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) antes de la administración del compuesto de la invención. En otra realización, se administra el agente anticanceroso adicional al mamífero tras la administración del compuesto de la invención. En otra realización, se administra el agente anticanceroso adicional al mamífero (por ejemplo, un ser humano), simultáneamente con la administración del compuesto de la invención.

La invención se refiere también a una composición farmacéutica para el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de Fórmula I, según se ha definido anteriormente (incluyendo los hidratos, solvatos y polimorfos de dicho compuesto o sus sales farmacéuticamente aceptables), en combinación con uno o más (preferentemente uno a tres) agentes anticancerosos seleccionados entre el grupo que consiste en agentes antiangiogénesis e inhibidores de la transducción de la señal y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que las cantidades del agente activo y la combinación de agentes anticancerosos cuando se toman como un todo son terapéuticamente eficaces para el tratamiento de dicho crecimiento anormal.

Definiciones

El término "alquilo" se refiere a un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada (es decir, un sustituyente obtenido a partir de un hidrocarburo mediante la eliminación de un hidrógeno) que contiene entre uno a veinte átomos de carbono; en una realización, entre uno a doce átomos de carbono; en otra realización, entre uno a diez átomos de carbono; en otra realización, entre uno a seis átomos de carbono; y en otra realización, entre uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen metilo, etilo, propilo (incluyendo *n*-propilo e isopropilo), butilo (incluyendo *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo), pentilo, isoamilo, hexilo y similares. En algunos ejemplos, el número de átomos de carbono en un sustituyente hidrocarbilo (es decir, alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, arilo, etc.) se indica mediante el prefijo "C_{x-y}", en el que x es el número mínimo e y es el máximo de átomos de carbono en el sustituyente. De esta manera, por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" se refiere a un sustituyente alquilo que contiene entre 1 y 6 átomos de carbono.

"Alquenoilo" se refiere a un hidrocarburo alifático que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, que incluye grupos de cadena lineal, ramificada, o cíclicos que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Preferentemente, es un alquenoilo de tamaño medio que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, el término "alquenoilo C₂₋₆" significa radicales insaturados de cadena lineal o ramificada de 2 a 6 átomos de carbono, que incluyen, pero no se limitan a etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, y similares; opcionalmente sustituidos por 1 a 5 sustituyentes adecuados según se ha definido anteriormente tales como flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₆), ariloxi (C₆-C₁₀), trifluorometoxi, difluorometoxi o alquilo C₁-C₆. Cuando los compuestos de la invención contienen un grupo alquenoilo C₂₋₆, el compuesto puede existir como la forma E pura (trans), la forma Z pura (cis), o cualquiera de sus mezclas.

"Alquinilo" se refiere a un hidrocarburo alifático que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, que incluye grupos de cadena lineal, de cadena ramificada, o cíclicos que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Preferentemente es un alquinilo inferior que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, el término "alquinilo C₂₋₆" se usa en el presente documento para expresar un radical alquinilo con cadena de hidrocarburo lineal o ramificada según se ha definido anteriormente, que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y un triple enlace.

El término "cicloalquilo" se refiere a un sustituyente carbocíclico obtenido eliminando un hidrógeno de una molécula carbocíclica saturada y que tiene de tres a catorce átomos de carbono. En una realización, un sustituyente cicloalquilo tiene de tres a diez átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "cicloalquilo" incluye también sustituyentes que se condensan a un anillo aromático C₆-C₁₀ o a un anillo heteroaromático de 5 a 10 miembros, en el que un grupo que tiene dicho grupo cicloalquilo condensado como sustituyente se une a un átomo de carbono del grupo cicloalquilo. Cuando dicho grupo cicloalquilo condensado está sustituido con uno o más sustituyentes, el uno o más sustituyentes, a no ser que se especifique otra cosa, se unen cada uno a un átomo de carbono del grupo cicloalquilo. Se puede sustituir opcionalmente el anillo aromático C₆-C₁₀ condensado o el anillo heteroaromático de 5-10 miembros con halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, o =O.

Un cicloalquilo puede ser un anillo simple, que contiene normalmente entre 3 y 6 átomos del anillo. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Alternativamente, se pueden condensar conjuntamente 2 ó 3 anillos, tales como biciclodecanilo y decalinilo.

El término "arilo" se refiere a un sustituyente aromático que contiene un anillo o dos de los tres anillos condensados. El sustituyente arilo puede tener seis a dieciocho átomos de carbono. Como ejemplo, el sustituyente arilo seis a catorce átomos de carbono. El término "arilo" puede referirse a sustituyentes tales como fenilo, naftilo y antracenoilo. El término "arilo" incluye también sustituyentes tales como fenilo, naftilo y antracenoilo que se condensan con un anillo carbocíclico C₄₋₁₀, tal como un anillo carbocíclico C₅ o C₆, o con un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros, en el que un grupo que tiene dicho grupo arilo condensado como sustituyente se une a un carbono aromático del grupo arilo. Cuando dicho grupo arilo condensado está sustituido con uno o más sustituyentes, el uno o más sustituyentes, a no ser que se especifique otra cosa, se unen cada uno a un carbono aromático del grupo arilo condensado. Se puede sustituir opcionalmente el anillo carbocíclico C₄₋₁₀ condensado o el anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros con halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, o =O. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, según esto, fenilo, naftalenilo, tetrahidronaftalenilo (conocido también como "tetralinilo"), indenilo, isoindenilo, indanilo, antracenoilo,

fenantrenilo, benzonafeno, (conocido también como “fenalenilo”), y fluoreno.

En algunos ejemplos, el número de átomos en un sustituyente cíclico que contiene uno o más heteroátomos (es decir, heteroarilo o heterocicloalquilo) se indica mediante el prefijo “de X-Y miembros”, en el que x es el número mínimo e y es el número máximo de átomos que forman el resto cíclico del sustituyente. De esta manera, por ejemplo, el heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros se refiere a un heterocicloalquilo que contiene entre 5 a 8 átomos, incluyendo uno o más heteroátomos, en el resto cíclico del heterocicloalquilo.

El término “hidrógeno” se refiere a un sustituyente hidrógeno y puede representarse como -H.

El término “hidroxi” o “hidroxilo” se refiere a -OH. Cuando se usa en combinación con otro término(s), el prefijo “hidroxi” indica que el sustituyente al cual se une el prefijo está sustituido con uno o más sustituyentes hidroxi. Los compuestos que soportan un carbono al cual se unen uno o más sustituyentes hidroxi incluyen, por ejemplo, alcoholes, enoles y fenoles.

El término “ciano” (denominado también “nitrilo”) significa -CN, que se puede también representar gráficamente:



El término “halógeno” se refiere a flúor (que se puede representar gráficamente como -F), cloro (que se puede representar gráficamente como -Cl), bromo (que se puede representar gráficamente como -Br), o yodo (que se puede representar gráficamente como -I). En una realización, el halógeno es cloro. En otra realización, el halógeno es flúor. En otra realización, el halógeno es bromo.

El término “heterocicloalquilo” se refiere a un sustituyente obtenido eliminando un hidrógeno de una estructura de anillo saturado o parcialmente saturado que contiene un total de 4 a 14 átomos del anillo, en el que al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno, o azufre. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, el término “heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros” significa que el sustituyente es un anillo sencillo con un total de 4 a 10 miembros. Un heterocicloalquilo puede comprender alternativamente 2 o 3 anillos condensados conjuntamente, en el que al menos uno de dichos anillos contiene un heteroátomo como un átomo del anillo (es decir, nitrógeno, oxígeno, o azufre). En un grupo que tiene un sustituyente heterocicloalquilo, el átomo del anillo del sustituyente heterocicloalquilo que se une al grupo puede ser al menos un heteroátomo, o puede ser un átomo de carbono del anillo, en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo o en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente del al menos un heteroátomo. Similarmente, si el sustituyente heterocicloalquilo está a la vez sustituido con un grupo o sustituyente, el grupo o sustituyente puede estar unido a el al menos un heteroátomo o puede estar unido a un átomo de carbono del anillo, en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo o en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente de el al menos un heteroátomo.

El término “heterocicloalquilo” incluye también sustituyentes que se condensan con un anillo aromático C₆₋₁₀ o con un anillo heteroaromático de 5 a 10 miembros, en el que un grupo que tiene dicho grupo heterocicloalquilo condensado como sustituyente se une a un heteroátomo del grupo heterocicloalquilo o a un átomo de carbono del grupo heterocicloalquilo. Cuando dicho grupo heterocicloalquilo condensado está sustituido con uno o más sustituyentes, el uno o más sustituyentes, a no ser que se especifique otra cosa, se unen cada uno a un heteroátomo del grupo heterocicloalquilo o a un átomo de carbono del grupo heterocicloalquilo. Se puede sustituir opcionalmente el anillo aromático C₆-C₁₀ condensado o el anillo heteroaromático de 5 a 10 miembros con halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alcoxi C₁₋₆ o =O.

El término “heteroarilo” se refiere a una estructura de anillo aromático que contiene entre 5 y 14 átomos del anillo en el que al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno, o azufre), seleccionándose los restantes átomos del anillo independientemente entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno, y azufre. Un heteroarilo puede ser un anillo sencillo o 2 ó 3 anillos condensados. Los ejemplos de sustituyentes heteroarilo incluyen, pero no se limitan a: los sustituyentes de un anillo de 6 miembros tal como piridilo, pirazilo, pirimidinilo y piridazinilo; los sustituyentes de un anillo de 5 miembros tal como triazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, o 1,3,4-oxadiazolilo e isotiazolilo; los sustituyentes de un anillo condensado de 6/5 miembros tal como benzotiofuranilo, isobenzotiofuranilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, purinilo, y antranililo; y los sustituyentes de un anillo condensado de 6/6 miembros tal como quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, y 1,4-benzoxazinilo. En un grupo que tiene un sustituyente heteroarilo, el átomo del anillo del sustituyente heteroarilo que se une al grupo puede ser el al menos un heteroátomo, o puede ser un átomo de carbono del anillo, en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo o en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente de el al menos un heteroátomo. Similarmente, si el sustituyente heteroarilo se sustituye a la vez con un grupo o sustituyente, se puede unir el grupo o sustituyente a el al menos un heteroátomo, o se puede unir este a un átomo de carbono del anillo, en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en el mismo anillo que el al menos un heteroátomo o en el que el átomo de carbono del anillo puede estar en un anillo diferente de el al menos un heteroátomo. El término “heteroarilo” incluye también N-óxidos de piridilo y grupos que contienen un anillo de N-óxido de piridina.

Ejemplos de heteroarilos y heterocicloalquilos de anillo simple incluyen, pero no se limitan a furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tiofenilo (conocido también como “tiofuranilo”), dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolilo,

isopirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, isoimidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, ditiolilo, oxatiolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiadiazolilo, oxatiazolilo, oxadiazolilo (incluyendo oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo (conocido también como "azoximilo"), 1,2,5-oxadiazolilo (conocido también como "furanilo"), o 1,3,4-oxadiazolilo), piranilo (incluyendo 1,2-piranilo o 1,4-piranilo), dihidropiranilo, piridinilo (conocido también como "azinilo"), piperidinilo, diazinilo (incluyendo piridazinilo (conocido también como "1,2-diazinilo"), pirimidinilo (conocido también como "1,3-diazinilo" o "pirimidilo"), o pirazinilo (conocido también como "1,4-diazinilo")), piperazinilo, triazinilo (incluyendo s-triazinilo (conocido también como "1,3,5-triazinilo"), triazinilo (conocido también como "1,2,4-triazinilo"), y v-triazinilo (conocido también como "1,2,3-triazinilo")), morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, y diazepinilo.

Los ejemplos de heteroarilos con 2 anillos condensados incluyen, pero no se limitan a indolizínilo, piranopirrolilo, 4*H*-quinolizínilo, purínilo, naftiridinilo, piridopiridinilo (incluyendo pirido[3,4-*b*]-piridinilo, pirido[3,2-*b*]-piridinilo, o pirido[4,3-*b*]-piridinilo), y pteridinilo, indolilo, isoindolilo, isoindazolilo, benzazínilo, ftalazínilo, quinoxalínilo, quinazolínilo, benzodiazínilo, benzopiranilo, benzotipiranilo, benzoxazolilo, indoxazínilo, antranililo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazínilo, benzisoxazínilo, y tetrahidroisoquinolinilo.

Ejemplos de 3 heteroarilos o heterocicloalquilos de anillos condensados incluyen, pero no se limitan a 5,6-dihidro-4*H*-imidazo[4,5,1-*ij*]quinolina, 4,5-dihidroimidazo[4,5,1-*hj*]indol, 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-*jk*][1]benzazepina, y dibenzofuranilo.

Otros ejemplos de heteroarilos de anillos condensados incluyen, pero no se limitan a heteroarilos benzocondensados tales como indolilo, isoindolilo (conocido también como "isobenzazolilo" o "pseudoisindolilo"), indoleninilo (conocido también como "pseudoisindolilo"), isoindazolilo (conocido también como "benzpirazolilo"), benzazínilo (incluyendo quinolinilo (conocido también como "1-benzazínilo") o isoquinolinilo (conocido también como "2-benzazínilo")), ftalazínilo, quinoxalínilo, quinazolínilo, benzodiazínilo (incluyendo cinnolínilo (conocido también como "1,2-benzodiazínilo") o quinazolínilo (conocido también como "1,3-benzodiazínilo")), benzopiranilo (incluyendo "cromanilo" o "isocromanilo"), benzotipiranilo (conocido también como "tiocromanilo", benzoxazolilo, indoxazínilo (conocido también como "benzisoxazolilo"), antranililo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo (conocido también como "cumaronilo"), isobenzofuranilo, benzotienilo (conocido también como "benzotiofenilo", "tionaftenilo", "isotionaftenilo", o "isobenzotiofuranilo"), benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazínilo (incluyendo 1,3,2-benzoxazínilo, 1,4,2-benzoxazínilo, 2,3,1-benzoxazínilo, o 3,1,4-benzoxazínilo), benzisoxazínilo (incluyendo 1,2-benzisoxazínilo o 1,4-benzisoxazínilo), tetrahidroisoquinolinilo, carbazolilo, xantenilo, y acridinilo.

El término "heteroarilo" incluye también sustituyentes tales como piridilo y quinolinilo que se condensan con un anillo carbocíclico C₄₋₁₀, tal como un anillo carbocíclico C₅ o C₆, o con un anillo heterocíclico de 4-10 miembros, en el que un grupo que tiene dicho grupo heteroarilo condensado como sustituyente se une a un carbono aromático del grupo heteroarilo o a un heteroátomo del grupo heteroarilo. Cuando dicho grupo heteroarilo condensado se sustituye con uno o más sustituyentes, el uno o más sustituyentes, a no ser que se especifique otra cosa, se unen cada uno a un carbono aromático del grupo heteroarilo o a un heteroátomo del grupo heteroarilo. Se puede sustituir opcionalmente el anillo carbocíclico C₄₋₁₀ condensado o el anillo heterocíclico de 4-10 miembros con halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, o =O.

Ejemplos adicionales de heteroarilos y heterocicloalquilos incluyen, pero no se limitan a: 3-1*H*-benzimidazol-2-ona, (1-sustituido)-2-oxo-benzimidazol-3-ilo, 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo, [1,3]-dioxalano, [1,3]-ditiolano, [1,3]-dioxano, 2-tetrahidrotiofenilo, 3-tetrahidrotiofenilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, 4-morfolinilo, 2-tiomorfolinilo, 3-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 4-tiazolidinilo, diazolonilo, diazolonilo N-sustituido, 1-ftalimidinilo, benzoxanilo, benzo[1,3]dioxina, benzo[1,4]dioxina, benzopirrolidinilo, benzopiperidinilo, benzoxolanilo, benzotiolano, 4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-*a*]piridina, benzotiano, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotipiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, acetidinilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2*H*-piranilo, 4*H*-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxalano, pirazolinilo, ditanilo, ditiolano, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3*H*-indolilo, quinolizínilo, piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolínilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazínilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purínilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolínilo, quinoxalínilo, naftiridinilo, y furopiridinilo. Los anteriores grupos, como derivados de los grupos anteriormente relacionados, se pueden unir a C o unirse a N cuando tal es posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido a N) o imidazol-2-ilo (unido a C).

Un sustituyente es "sustituible" si comprende al menos un átomo de carbono o nitrógeno que se une a uno o más átomos de hidrógeno. De esta manera, por ejemplo, hidrógeno, halógeno, y ciano no se encuentran comprendidos dentro de esta definición.

Si un sustituyente se describe como que está "sustituido", un sustituyente no de hidrógeno está en el lugar de un sustituyente de hidrógeno en un carbono o nitrógeno del sustituyente. De esta manera, por ejemplo, un sustituyente alquilo sustituido es un sustituyente alquilo en el que al menos un sustituyente no de hidrógeno está en el lugar de un sustituyente de hidrógeno en el sustituyente alquilo. Para ilustrar, monofluoroalquilo es alquilo sustituido con un sustituyente flúor, y difluoroalquilo es alquilo sustituido con dos sustituyentes flúor. Debería reconocerse que si existe más de una sustitución en un sustituyente, cada sustituyente no de hidrógeno puede ser idéntico o diferente

(a no ser que se defina otra cosa).

Si se describe un sustituyente como "opcionalmente sustituido", el sustituyente puede estar tanto (1) no sustituido, como (2) sustituido. Si se describe un carbono de un sustituyente como opcionalmente sustituido con uno o más de una lista de sustituyentes, uno o más de los hidrógenos en el carbono (en la extensión si cabe) se pueden sustituir separada y/o conjuntamente con un sustituyente opcional independientemente seleccionado. Si se describe un nitrógeno de un sustituyente como opcionalmente sustituido con uno o más de una lista de sustituyentes, se pueden sustituir cada uno de uno o más de los hidrógenos en el nitrógeno (en la extensión si cabe) con un sustituyente opcional independientemente seleccionado. Se puede representar gráficamente un sustituyente a modo de ejemplo como $-NR'R''$, en el que R' y R'' conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se unen pueden formar un anillo heterocíclico que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre oxígeno, nitrógeno, o azufre, en el que dicho resto heterocicloalquilo se puede sustituir opcionalmente. El anillo heterocíclico formado a partir de R' y R'' conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se unen puede estar parcial o completamente saturado, o ser aromático. En una realización, el anillo heterocíclico se selecciona entre el grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, acetidinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo y tiazolilo.

La presente memoria descriptiva usa los términos "sustituyente", "radical", y "grupo" de manera intercambiable.

Si se describe colectivamente un grupo de sustituyentes como opcionalmente sustituidos por uno o más de una lista de sustituyentes, el grupo puede incluir:

(1) sustituyentes no sustituibles, (2) sustituyentes sustituibles que no están sustituidos por los sustituyentes opcionales, y/o (3) sustituyentes sustituibles que están sustituidos por uno o más de los sustituyentes opcionales.

Si se describe un sustituyente como opcionalmente sustituido con hasta un número concreto de sustituyentes no de hidrógeno, este sustituyente puede ser tanto (1) no sustituido; como (2) sustituido por hasta este número concreto de sustituyentes no de hidrógeno o por hasta el número máximo de posiciones sustituibles en el sustituyente, cualquiera que sea menor. De esta manera, por ejemplo, si se describe un sustituyente como un heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes no de hidrógeno, entonces, cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles podría sustituirse opcionalmente por tantos sustituyentes no de hidrógeno como posiciones sustituibles tenga el heteroarilo. Para ilustrar, tetrazolilo (que tiene únicamente una posición sustituible) podría sustituirse opcionalmente con hasta un sustituyente no de hidrógeno. Para ilustrar adicionalmente, si se describe un nitrógeno de amino como opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes no de hidrógeno, entonces el nitrógeno se sustituirá opcionalmente con hasta 2 sustituyentes no de hidrógeno si el nitrógeno de amino es un nitrógeno primario, mientras que el nitrógeno de amino se sustituirá con hasta únicamente un sustituyente no de hidrógeno si el nitrógeno de amino es un nitrógeno secundario.

Un prefijo unido a un sustituyente de restos múltiples se aplica únicamente al primer resto, para ilustrar, el término "alquilcicloalquilo" contiene dos restos: alquilo y cicloalquilo. De esta manera, un prefijo C_{1-6} en alquil C_{1-6} cicloalquilo significa que el resto alquilo del alquilcicloalquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono; el prefijo C_{1-6} no describe el resto cicloalquilo. Para ilustrar adicionalmente, el prefijo "halo" en haloalcoxialquilo indica que únicamente el resto alcoxi del sustituyente alcoxialquilo está sustituido con uno o más sustituyentes halógenos. Si la sustitución del halógeno se produce únicamente en el resto alquilo, se describiría el sustituyente como "alcoxihaloalquilo". Si se produce la sustitución del halógeno en el resto alquilo y el resto alcoxi, se describiría el sustituyente como "haloalcoxihaloalquilo".

Si se describen sustituyentes como "independientemente seleccionados" entre un grupo, cada sustituyente se selecciona independientemente del otro o de los otros. Por tanto, cada sustituyente puede ser idéntico a o diferente del resto de sustituyente(s).

Como se usa en el presente documento el término "Fórmula I" puede denominarse a partir de ahora en el presente documento como un "compuestos(s) de la invención". Se definen dichos términos también para que incluyan todas las formas del compuesto de Fórmula I, incluyendo los hidratos, solvatos, isómeros, formas cristalinas y no cristalinas, isomorfos, polimorfos, y metabolitos de los mismos. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. Cuando el disolvente o el agua están fuertemente unidos, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Cuando, sin embargo, el disolvente o el agua están débilmente unidos, como en solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente será dependiente de las condiciones de humedad y sequedad. En tales casos, la no estequiometría será la norma.

Los compuestos de Fórmula I pueden existir como clatratos u otros complejos. Se incluyen dentro del alcance de la invención complejos tales como clatratos, complejos de inclusión fármaco-hospedador en los que, en contraste con los solvatos anteriormente mencionados, el fármaco y el hospedador están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Se incluyen también los complejos de Fórmula I que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados, o no ionizados. Para una revisión de dichos complejos, véase J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288 por Haleblan (agosto de 1975).

Los compuestos de Fórmula I pueden tener átomos de carbono asimétricos. Los enlaces carbono-carbono de los compuestos de Fórmula I se pueden representar gráficamente en el presente documento usando una línea sólida (———), una cuña sólida



o una cuña punteada



El uso de una línea sólida para representar gráficamente los enlaces con los átomos de carbono asimétricos se entiende que indica que se incluyen todos los posibles estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros específicos, mezclas racémicas, etc.) para dicho átomo de carbono. El uso tanto de una cuña sólida como punteada para representar gráficamente los enlaces con los átomos de carbono asimétricos indica que se entiende que se incluye únicamente el estereoisómero que se muestra. Es posible que los compuestos de Fórmula I puedan contener más de un átomo de carbono asimétrico. En aquellos compuestos, el uso de una línea sólida para representar los enlaces con los átomos de carbono asimétricos se entiende que indica que se incluyen todos los posibles estereoisómeros. Por ejemplo, a no ser que se defina otra cosa, se pretende que los compuestos de Fórmula I puedan existir como enantiómeros y diastereómeros o como racematos y sus mezclas. El uso de una línea sólida para representar gráficamente los enlaces con uno o más átomos de carbono asimétricos en un compuesto de Fórmula I y el uso de una cuña sólida o punteada para representar gráficamente los enlaces con otros átomos de carbono asimétricos en el mismo compuesto se entiende que indica que está presente una mezcla de diastereómeros.

Los estereoisómeros de Fórmula I incluyen isómeros cis y trans, isómeros ópticos tales como enantiómeros R y S, isómeros geométricos, isómeros rotacionales, isómeros conformacionales, y tautómeros de los compuestos de Fórmula I, incluyendo compuestos que presentan más de un tipo de isomerismo; y sus mezclas (tales como racematos y parejas diastereómeras). Se incluyen también sales de adición de ácido o de adición de base en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Cuando cristaliza cualquier racemato, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) al que se hace 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 conglomerados, en el que se producen dos formas de cristal en cantidades equimolares comprendiendo cada una un enantiómero individual.

Los compuestos de Fórmula I pueden presentar los fenómenos de tautomerismo e isomerismo estructural. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I pueden existir en diversas formas tautómeras, incluyendo las formas enol e imina, y las formas ceto y enamina, e isómeros geométricos y sus mezclas. Todas las mencionadas formas tautómeras están incluidas dentro del alcance de los compuestos de Fórmula I. Los tautómeros existen como mezclas de un conjunto tautomérico en solución. En forma sólida, usualmente predomina un tautómero. Incluso aunque se puede describir un tautómero, la presente invención incluye todos los tautómeros de los compuestos de Fórmula I.

La presente invención incluye también compuestos isotópicamente marcados que son idénticos a los enumerados en la Fórmula I anterior, pero por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos por un átomo que tiene un peso atómico o número másico diferente del peso atómico o número másico usualmente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de Fórmula I incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero si limitarse a, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl . Algunos compuestos de Fórmula I isotópicamente marcados, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radioactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos. Se prefieren particularmente los isótopos tritados, es decir, ^3H y carbono-14, es decir ^{14}C por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, 2H , puede dar como resultado algunas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida in vivo o una reducción de los requerimientos de dosificación y, por tanto, se pueden preferir en algunas circunstancias. Se pueden preparar generalmente compuestos de Fórmula I isotópicamente marcados siguiendo los procedimientos dados a conocer en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones siguientes, sustituyendo un reactivo isotópicamente marcado por un reactivo no isotópicamente marcado.

Se pueden usar los compuestos de la presente invención en forma de sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. Dependiendo del compuesto concreto, una sal del compuesto puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades físicas de la sal, tal como una estabilidad farmacéutica potenciada a diferentes temperaturas y humedades, o una solubilidad deseable en agua o en aceite. En algunos ejemplos, se puede usar también una sal de un compuesto como adyuvante en el aislamiento, purificación, y/o resolución del compuesto.

Cuando se pretende administrar una sal a un paciente (en oposición a usarse, por ejemplo, en un contexto in vitro), la sal preferentemente es farmacéuticamente aceptable. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada combinando un compuesto de fórmula I con un ácido cuyo anión, o una base cuyo catión, se considera generalmente adecuado para el consumo humano. Las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente útiles como productos de la presente invención debido a su mayor solubilidad acuosa en relación con el compuesto parental. Para uso en medicina, las sales de los compuestos de la presente invención son "sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas". Las sales abarcadas dentro del término "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a las sales no tóxicas de los compuestos de la presente invención que se preparan generalmente haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado.

Las sales de adición de ácido adecuadas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención cuando es posible incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, bórico, fluorobórico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, carbónico, sulfónico y sulfúrico, y ácidos orgánicos tales como los ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isotiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, succínico, toluensulfónico, tartárico, y trifluoroacético. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen generalmente, pero

no se limitan a ácidos orgánicos de los tipos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos, y sulfónicos.

Ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucoronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, estearato, salicilato, *p*-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), etanosulfonato, 2-hidroxi-etanosulfonato, sufanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algénico, ácido β-hidroxi-butírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glicohéptanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, y undecanoato.

Además, cuando los compuestos de la invención trasportan un resto ácido, sus sales adecuadas farmacéuticamente aceptables pueden incluir sales de metales alcalinos, es decir, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y las sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. En otra realización, se forman sales básicas a partir de bases que forman sales no tóxicas, incluyendo aluminio, arginina, benzatina, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, meglumina, olamina, trometamina y sales de cinc.

Se pueden preparar sales orgánicas a partir de sales de amina secundaria, terciaria o cuaternaria, tales como trometamina, dietilamina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (*N*-metilglucamina), y procaína. Se pueden cuaternizar los grupos que contienen nitrógeno básico con agentes tales como haluros de alquilo inferior (C₁-C₆) (por ejemplo, cloruros, bromuros, y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), dialquil sulfatos (es decir, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo), haluros de cadena larga (es decir, cloruros, bromuros, y yoduros de decilo, laurilo, miristilo, y estearilo), haluros de arilalquilo (es decir, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

En una realización, se pueden formar también hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

Normalmente, se administra un compuesto de la invención en una cantidad eficaz para tratar una dolencia según se describe en el presente documento. Los compuestos de la invención se administran mediante cualquier ruta adecuada en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha ruta, y en una dosis eficaz para el tratamiento pretendido. Las dosis terapéuticamente eficaces de los compuestos requeridos para tratar el progreso de la dolencia médica son fácilmente discernibles para una persona normalmente experta en la técnica usando enfoques preclínicos y clínicos familiares en las técnicas médicas. El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento se refiere a la cantidad de compuesto que se está administrando que aliviará en alguna extensión uno o más de los síntomas del trastorno que se está tratando.

El término "tratar", como se usa en el presente documento, a no ser que se indique otra cosa, significa invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o evitar el trastorno o dolencia al cual se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o dolencia. El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, a no ser que se indique otra cosa, se refiere al acto de tratar como se define "tratar" inmediatamente antes. El término "tratar" incluye también el tratamiento con adyuvantes y neoadyuvantes de un sujeto.

Los compuestos de la invención se pueden administrar oralmente. La administración oral puede implicar el tragar, de tal manera que se puede usar la administración en el tracto gastrointestinal o bucal o sublingual de tal manera que el compuesto entre, por lo cual el compuesto penetra en el torrente sanguíneo desde la boca.

En otra realización, los compuestos de la invención se pueden administrar también directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo, o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen el intravenoso, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutáneo. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen agujas (incluyendo microagujas), inyectores, inyectores exentos de aguja y las técnicas de infusión.

En otra realización, se pueden administrar también tópicamente los compuestos de la invención a la piel o la mucosa, esto es, dérmica o transdérmicamente. En otra realización, se pueden administrar también intranasalmente o mediante inhalación los compuestos de la invención. En otra realización se pueden administrar rectal o vaginalmente los compuestos de la invención. En otra realización, se pueden administrar también directamente en el ojo o el oído los compuestos de la invención.

La pauta terapéutica para los compuestos y/o las composiciones que contienen los compuestos se basa en varios factores, entre los que se incluyen el tipo, edad, peso, sexo y dolencia médica del paciente; la gravedad de la dolencia; la ruta de administración; y la actividad del compuesto concreto usado. De esta manera, la pauta terapéutica puede variar ampliamente. Niveles de dosificación del orden de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día son útiles en el tratamiento de las dolencias anteriormente mencionadas. En una realización, la dosis diaria total de un compuesto de la invención (administrada en dosis individuales o divididas) está normalmente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg/kg. En otra realización, la dosis diaria total del compuesto de la invención está entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 50 mg/kg, y en otra realización, entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 30 mg/kg (es decir, mg de compuesto de la invención por kg de peso corporal). En una realización, la dosificación está entre 0,01 y 10 mg/kg/día. En otra realización, la dosificación está entre 0,1 y 1,0 mg/kg/día. Las composiciones unitarias de la dosificación pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para preparar la dosis diaria. En muchos ejemplos, la administración del compuesto se repetirá una pluralidad de veces en un día (normalmente no más de 4 veces). Si se desea, se pueden usar normalmente múltiples dosis por día para aumentar la dosis diaria total.

- 5 Para la administración oral, se pueden proporcionar las composiciones en forma de comprimidos que contengan 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100, 125, 150, 175, 200, 250, y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente. Un medicamento contiene normalmente entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 500 mg del ingrediente activo, o en otra realización, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg de ingrediente activo. Intravenosamente, las dosis pueden oscilar entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión con velocidad constante.
- 10 Los sujetos adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen sujetos mamíferos. Los mamíferos según la presente invención incluyen, pero no se limitan a, cánidos, felinos, bovinos, caprinos, equinos, ovinos, porcinos, roedores, lagomorfos, primates, y similares, y abarcan los mamíferos en el útero. En una realización, los seres humanos son sujetos adecuados. Los sujetos humanos pueden ser de cualquier género y en cualquier etapa de desarrollo.
- 15 En otra realización, la invención comprende el uso de uno o más compuestos de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las dolencias enumeradas en el presente documento.
- 20 Para el tratamiento de las dolencias referidas anteriormente, se pueden administrar los compuestos de la invención como un compuesto per se. Alternativamente, las sales farmacéuticamente aceptables son adecuadas para aplicaciones médicas debido a su mayor solubilidad acuosa en relación con el compuesto parental.
- 25 En otra realización, la presente invención comprende composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto de la invención presentado con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo puede ser un sólido, un líquido, o ambos, y se puede formular con el compuesto como una composición en dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, que puede contener entre 0,05 % y 95 % en peso de los compuestos activos. Se puede acoplar un compuesto de la invención con polímeros adecuados como vehículos dirigibles del fármaco. Pueden estar presentes también otras sustancias farmacológicamente activas.
- 30 Se pueden administrar los compuestos de la presente invención mediante cualquier ruta adecuada, preferentemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha ruta, y en una dosis eficaz para el tratamiento pretendido. Se pueden administrar los compuestos y composiciones activas, por ejemplo, oral, rectal, parenteral, o tópicamente.
- 35 La administración oral de una forma de dosis sólida puede ser, por ejemplo, presentada en unidades discretas, tal como cápsulas duras o blandas, píldoras, sellos, comprimidos gruesos, o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de al menos un compuesto de la presente invención. En otra realización, la administración oral puede ser en forma de polvo o gránulos. En otra realización, la forma de dosis oral es sublingual, tal como, por ejemplo, un comprimido grueso. En dichas formas de dosificación sólida, los compuestos de fórmula I se combinan ordinariamente con uno o más adyuvantes. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada. En el caso de cápsulas, comprimidos, y píldoras, las formas de dosificación pueden comprender también agentes tamponantes o se pueden preparar con recubrimientos entéricos.
- 40 En otra realización, la administración oral puede ser en forma de dosis líquida. Las formas de dosificación líquida para la administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica (es decir, agua). Dichas composiciones pueden comprender también adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsificantes, suspensores, aromatizantes (por ejemplo, endulzantes), y o agentes perfumantes.
- 45 En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosis parenteral. La "administración parenteral" incluye, por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intraperitoneales, inyecciones intramusculares, inyecciones intraesternales, e infusión. Se pueden formular preparaciones inyectables (es decir, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles) según la técnica conocida usando agentes dispersantes, humectantes y/o suspensores adecuados.
- 50 En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosis tópica. La "administración tópica" incluye, por ejemplo, administración transdérmica, tal como mediante parches transdérmicos y dispositivos de iontoforesis, administración intraocular, o administración intranasal o mediante inhalación. Las composiciones para la administración tópica incluyen también, por ejemplo, geles, pulverizadores, pomadas, y cremas tópicas. Una formulación tópica puede incluir un compuesto que potencie la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Cuando los compuestos de la presente invención se administran mediante un dispositivo transdérmico, se llevará a cabo la administración usando un parche tanto del tipo depósito y membrana porosa como de una variedad de matriz sólida. Las formulaciones típicas a este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos de limpieza, postres, espumas, películas, parches para la piel, obleas, implantes, esponjillas, fibras, vendajes y microemulsiones. Se pueden usar también liposomas. Los vehículos tópicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de la penetración – véase, por ejemplo, Finin y Morgan, J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958 (1999).
- 55 Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en el ojo incluyen, por ejemplo, gotas para el ojo en las que el compuesto de la presente invención se disuelve o suspende en un vehículo adecuado. Una formulación típica adecuada para la administración ocular o aural puede estar en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada, en solución salina estéril con pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y aural incluyen pomadas, implantes biodegradables (es decir, esponjillas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (es decir, silicona), implantes, obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Se puede incorporar un polímero tal como un ácido poliacrílico reticulado, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o metilcelulosa, o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo,
- 60
- 65

goma gelan, conjuntamente con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Se pueden administrar también dichas formulaciones mediante iontoforesis.

5 Para la administración intranasal o la administración mediante inhalación, los compuestos activos de la invención se administran convenientemente en forma de una solución o suspensión a partir de un contenedor de pulverizador con bomba que se aprieta o bombea por el paciente o como una presentación de pulverizador en aerosol a partir de un contenedor o nebulizador presurizado, con el uso de un propelente adecuado. Las formulaciones adecuadas para la administración intranasal se administran normalmente en forma de un polvo seco (tanto solo; como en una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa; o como una partícula de componentes mixtos, por ejemplo, mezclada con fosfolípidos, tal como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco, o como un pulverizador en aerosol a partir de un contenedor, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador presurizado (preferentemente un atomizador que use la electrohidrodinámica para producir una mezcla fina), con o sin el uso de un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosán o ciclodextrina.

15 En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosificación rectal. Dicha forma de dosificación rectal puede estar en forma de, por ejemplo, un supositorio. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero se pueden usar diversas alternativas según sea apropiado.

20 Se pueden usar también otros materiales vehículo y modos de administración conocidos en la técnica farmacéutica. Se pueden preparar las composiciones farmacéuticas de la invención mediante cualquier técnica bien conocida de farmacia, tal como procedimientos de formulación y administración eficaces. Son bien conocidas en la técnica las consideraciones anteriores con respecto a las formulaciones y a los procedimientos de administración eficaces y se describen en los libros de texto estándares. Se discute la formulación de los fármacos en, por ejemplo, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman y col., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York., 1980; y Kibbe y col., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3ª Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

25 Los compuestos de la presente invención se pueden usar, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, en el tratamiento de diversas dolencias o estados de enfermedad. Se pueden administrar simultáneamente el compuesto(s) de la presente invención y otro agente(s) terapéutico(s) (tanto en la misma forma de dosificación como en formas de dosificación separadas) o secuencialmente. Un agente terapéutico a modo de ejemplo puede ser, por ejemplo, un agonista del receptor de glutamato metabotrópico.

30 La administración de dos o más compuestos "en combinación" significa que los dos compuestos se administran suficientemente cercanos en el tiempo de tal manera que la presencia de uno altera los efectos biológicos del otro. Se pueden administrar los dos o más compuestos simultánea, concurrente o secuencialmente. Adicionalmente, se puede llevar a cabo la administración simultánea mezclando los compuestos antes de la administración o administrando los compuestos en el mismo punto en el tiempo pero en diferentes lugares anatómicos o usando diferentes rutas de administración.

35 Las frases "administración concurrente", "coadministración", "administración simultánea", y "administrado simultáneamente" significan que los compuestos se administran en combinación.

40 La presente invención comprende además kits que son adecuados para el uso para llevar a cabo los procedimientos de tratamiento descritos anteriormente. En una realización, el kit contiene una primera forma de dosificación que comprende uno o más de los compuestos de la presente invención y un contenedor para la dosificación, en cantidades suficientes para llevar a cabo los procedimientos de la presente invención.

En otra realización, el kit de la presente invención comprende uno o más compuestos de la invención.

En otra realización, la invención se refiere a nuevos intermedios útiles para preparar los compuestos de la invención.

45 Esquemas de síntesis generales

50 Los compuestos de fórmula I se pueden preparar mediante los procedimientos descritos a continuación, junto con los procedimientos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica, o las modificaciones o derivatizaciones que son familiares para los expertos en la técnica. Los materiales de partida usados en el presente documento están comercialmente disponibles o se pueden preparar mediante los procedimientos rutinarios conocidos en la técnica (tales como los procedimientos dados a conocer en los libros de referencia estándares tales como el COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, Vol. I-XII (publicado por Wiley-Interscience)). Los procedimientos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los descritos a continuación.

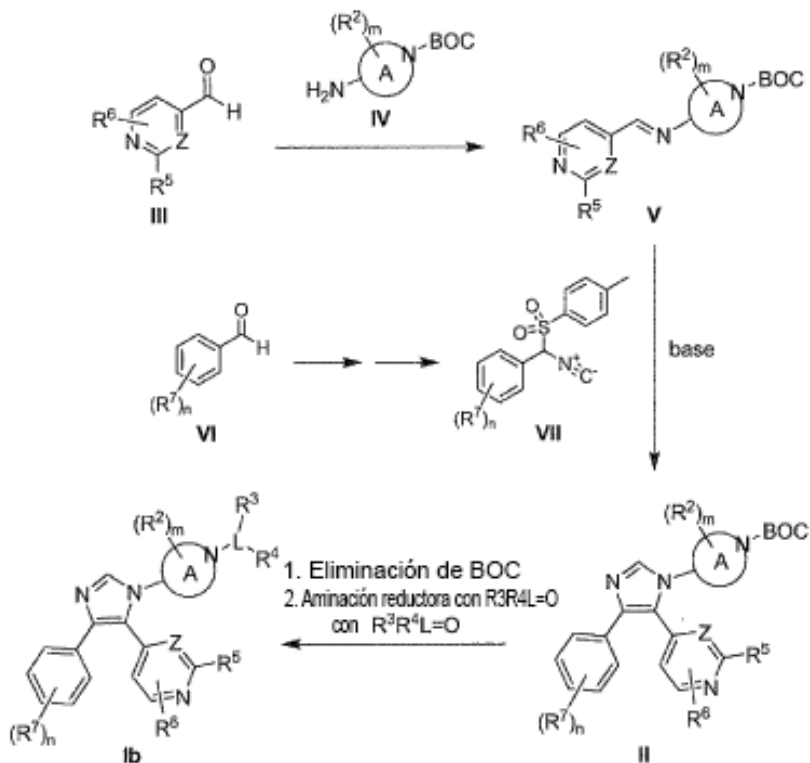
55 Durante cualquiera de las siguientes secuencias sintéticas puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos sobre cualquiera de las moléculas referidas. Se puede conseguir esto por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981; T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991; y T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999, que se incorporan por tanto por referencia.

60 Los compuestos de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar según los Esquemas de reacción discutidos en el presente documento a continuación. A no ser que se indique otra cosa, en los Esquemas los sustituyentes se definen como anteriormente. El aislamiento y la purificación de los productos se llevan a cabo mediante procedimientos normalizados, que son conocidos por un químico normalmente experto.

Una persona experta en la técnica entenderá que los diversos símbolos, superíndices y subíndices usados en los esquemas, procedimientos y ejemplos se usan por conveniencia de representación y/o reflejan el orden en el que se introducen en los esquemas, y no se pretende que correspondan necesariamente a los símbolos, superíndices o subíndices de las reivindicaciones adjuntas. Los esquemas son representativos de los procedimientos útiles para sintetizar los compuestos de la presente invención.

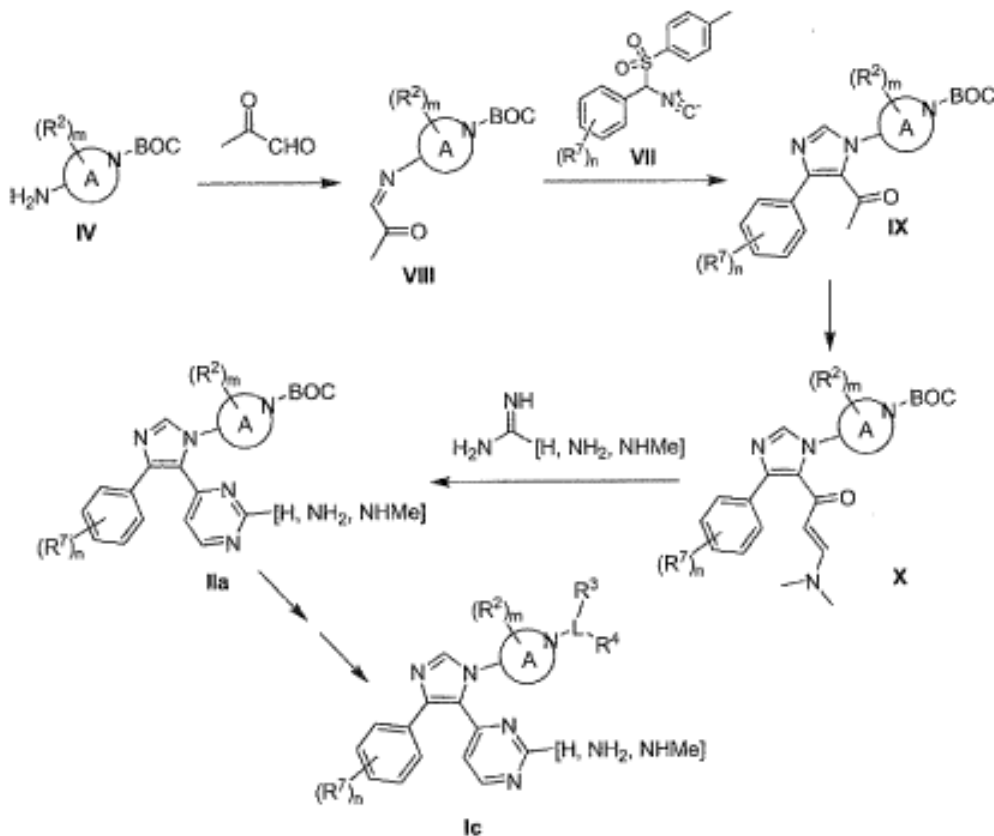
Procedimientos experimentales y ejemplos de trabajo

Esquema I



Se pueden preparar los compuestos de Fórmula **Ib**, en los que R^1 es H como se muestra en el Esquema I. Se preparó la imina de Fórmula **V** mediante reacción del aldehído **III** y una amina cíclica **IV** amino sustituida protegida con BOC [BOC = *tert*-butoxicarbonilo] en un disolvente inerte adecuado tal como dietil éter o preferentemente metil éter de *tert*-butilo a entre 0 °C a 50 °C, preferentemente a temperatura ambiente. Se preparó el reactivo de isocianuro de toluensulfonilmetilo [tóxico] **VII** a partir del aldehído **VI**, ácido 4-metilbencenosulfónico, formamida y cloruro de trimetilsililo, siguiendo el procedimiento general en dos etapas descrito en la bibliografía (Organic Syntheses; Wiley & Sons: Nueva York, 2004; Collect. Vol. 10, p. 692). A continuación se formó el imidazol **II** haciendo reaccionar la imina **V** y el reactivo tóxico **VII** con una base de carbonato tal como carbonato de sodio o preferentemente carbonato de potasio en un disolvente polar inerte adecuado tal como dimetilacetamida, 1-metilpirrolidinona o, preferentemente, *N,N*-dimetilformamida [DMF] a entre 0 °C a 50 °C, preferentemente a temperatura ambiente. Se preparó el compuesto de Fórmula **Ib** a partir del compuesto **II** eliminando en primer lugar el grupo protector BOC en condiciones ácidas, usando preferentemente ácido trifluoroacético [TFA] puro o como una solución en diclorometano, o con disolventes alcohólicos en HCl, preferentemente metanol o etanol. La aminación reductora de la amina secundaria resultante con aldehídos o cetonas de fórmula $R^3R^4L=O$ da como resultado el compuesto de Fórmula **Ib**. Cuando $R^3R^4L=O$ es un aldehído, se lleva a cabo preferentemente esta transformación mezclando el compuesto **II** y dicho aldehído en diclorometano, 1,2-dicloroetano o preferentemente tetrahidrofurano [THF] y añadiendo a continuación un agente reductor de hidruro adecuado tal como cianoborohidruro de sodio o preferentemente triacetoxiborohidruro de sodio, con o sin presencia de ácido acético como cosolvente, a temperaturas entre 0 °C y 100 °C, preferentemente a temperatura ambiente a 50 °C. Se puede llevar a cabo también esta transformación mediante la formación de un intermedio imino discreto mediante la combinación del aldehído $R^3R^4L=O$ y el compuesto **II** en presencia de un reactivo de deshidratación tal como cloruro de titanio(IV) o isopropóxido de titanio(IV) en un disolvente no reactivo tal como THF o diclorometano; sulfato de magnesio en metanol o etanol; o ácido *para*-toluensulfónico en tolueno a reflujo con eliminación azeotrópica del agua. La posterior reducción de las especies imino resultantes con un reactivo de hidruro tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, o triacetoxiborohidruro de sodio, o mediante hidrogenación en presencia de un catalizador metálico adecuado tal como paladio sobre carbono o hidróxido de paladio, da como resultado el compuesto de Fórmula **Ib**.

Esquema II

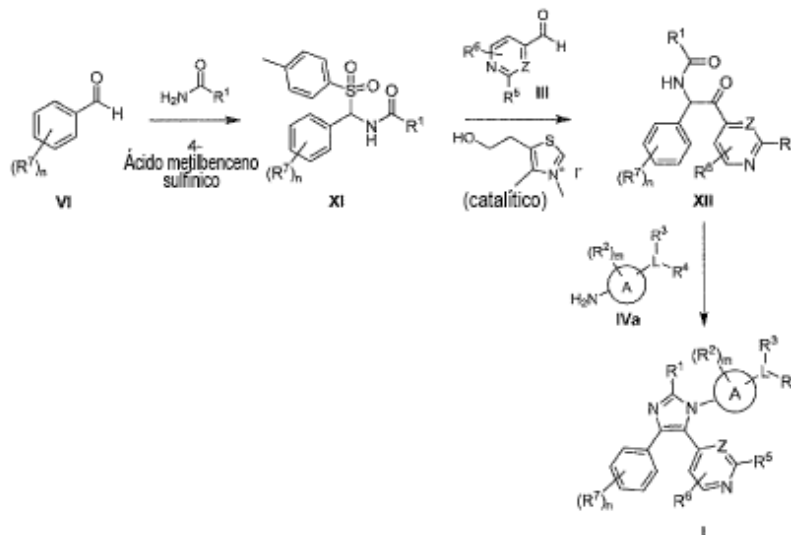


- 5 En el Esquema II se muestra un procedimiento alternativo para preparar compuestos de pirimidina de Fórmula **Ic**. Se preparó en primer lugar la imina de Fórmula **VIII** mediante reacción de 2-oxopropanal y la amina cíclica **IV** amino sustituida protegida con BOC, a continuación se hizo reaccionar con el reactivo tóxico **VII** de manera similar a la descrita para la formación del imidazol II en el Esquema I, para dar como resultado el imidazol acetyl sustituido **IX**.
 10 Se preparó la vinilamida análoga **X** calentando **IX** con *tert*-butoxibis(dimetilamino)metano, o preferentemente *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal, tanto puro como en un disolvente no reactivo adecuado tal como diclorometano, a temperaturas entre la ambiente y 120 °C en el que se prefiere 75-100 °C. Se pueden preparar las pirimidinas de Fórmula **IIa** en las que un hidrógeno ocupa la posición 2 a partir de **X** mediante tratamiento con formamida a reflujo o un acetato de formamida fundido a temperaturas entre 50 °C y 120 °C. igualmente, el tratamiento con una sal de guanidina o una sal de guanidina sustituida en presencia de una base alcóxido tal como etóxido de sodio o metóxido de sodio en disolvente alcohólico tal como etanol o metanol, a 0 °C a reflujo en el que se prefiere a 50 °C, da como resultado la pirimidina 2-amino-sustituida **IIa**. Se llevó a cabo la preparación de los compuestos de Fórmula **Ic** a partir del compuesto **IIa** usando los mismos procedimientos generales descritos en el Esquema I para la transformación del compuesto II en el compuesto **Ib**.

20 Se pueden preparar compuestos en los que R¹ puede ser alquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₄ (Fórmula I) según los procedimientos que se muestran en el Esquema III. Tras una modificación del procedimiento descrita en *Organic Syntheses*; Wiley & Sons: Nueva York, 2004; Collect. Vol. 10, p 692, se trató el aldehído **VI** con una amida y cloruro de trimetil sililo en una mezcla de acetonitrilo y tolueno a temperaturas preferentemente elevadas. Se añadió ácido 4-metilbencenosulfínico para proporcionar la arilsulfonilamida **XI**. Tras el procedimiento descrito por J. A. Murry y col., J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 9696-9687, se trató **XI** normalmente con el aldehído III, un catalizador de tiazolio y trietilamina, para dar como resultado la amidocetona **XII**. La condensación con el compuesto de heterocicloalquilo amino sustituido **IVa** en presencia de ácido acético en un disolvente alcohólico tal como metanol o etanol proporciona el compuesto de Fórmula I.

30

Esquema III

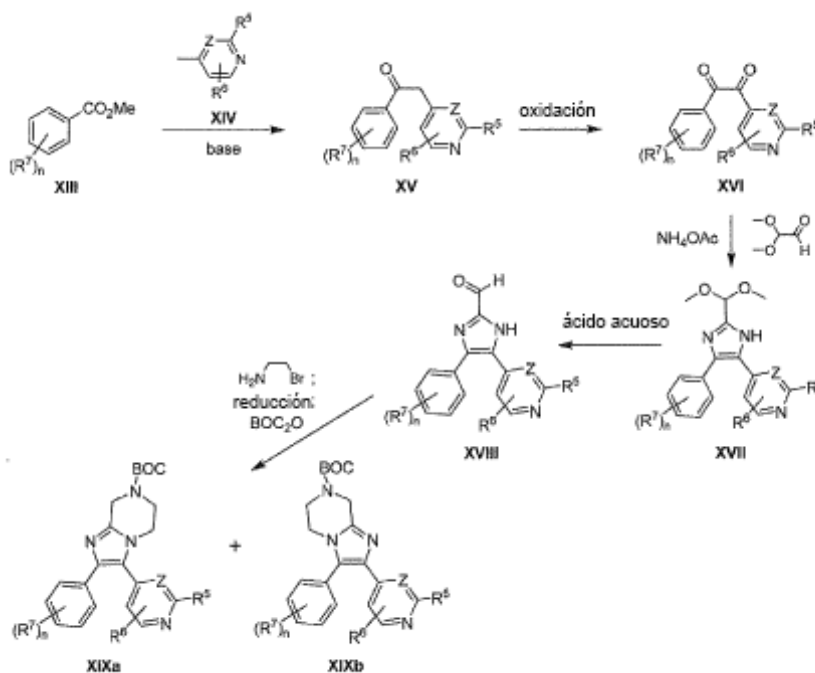


5 Se pueden preparar las 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazinas de Fórmula **XIX** siguiendo la secuencia sintética reseñada en el Esquema IV. Se puede preparar la cetona **XV** condensando el éster de arilo **XIII** con el anión del compuesto de metilheteroarilo **XIV**. Se puede generar este anión usando las bases de anida adecuadas tales como diisopropilamida de litio [LDA] o hexametildisalzida de litio [LHMDS] en disolventes no reactivos tales como THF o dialquil éteres. Se puede llevar a cabo la oxidación de **XV** para dar como resultado la dicetona **XVI** con HBr en DMSO. Se formó el imidazol acetal **XVII** mediante condensación de **XVI** con dimetoxiacetaldehído en presencia de acetato de amonio en un disolvente etéreo tal como dietil éter o metil éter de *tert*-butilo. El tratamiento de **XVII** con ácido acuoso, por ejemplo HCl en THF/agua, dio como resultado el aldehído sin enmascarar **XVIII**, que se mezcló con un disolvente inerte tal como THF, y se trató de una manera por etapas en una única reacción con: 2-bromoetilamina en presencia de un ácido secuestrante tal como trietilamina; un agente reductor de hidruro tal como triacetoxiborohidruro de sodio; y anhídrido de BOC, para dar los compuestos regioisoméricos **XIXa/b**. Se puede derivatizar **XIXa** adicionalmente según se muestra en los Esquemas anteriores para proporcionar los compuestos de Fórmula I.

10

15

Esquema IV



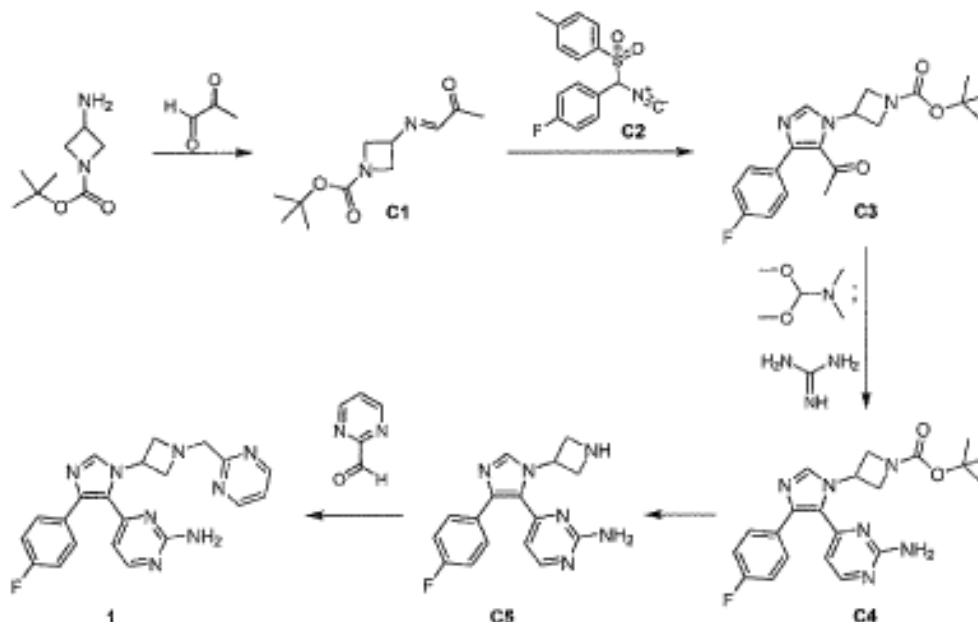
A continuación se ilustra la síntesis de varios compuestos de la presente invención. Se pueden preparar compuestos adicionales comprendidos en el alcance de la presente invención usando los procedimientos ilustrados en estos Ejemplos, tanto solos como en combinación con las técnicas generalmente conocidas en la técnica.

Se llevaron a cabo experimentos generalmente en condiciones de atmósfera inerte (nitrógeno o argón), particularmente en casos en los que se usaron oxígeno o reactivos o intermedios sensibles a la humedad. Se usaron generalmente disolventes y reactivos comerciales sin purificación adicional, incluyendo disolventes anhidros cuando era apropiado (generalmente, productos Sure-Seal™ de la Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin). Se informó de los datos de espectrometría de masas tanto de la cromatografía líquida-espectrometría de masas (CLEM), ionización química a presión atmosférica (APCI) o equipo de cromatografía de gases-espectrometría de masas (GCMS). Los datos de desplazamientos químicos de la resonancia magnética nuclear (RMN) se expresaron en partes por millón (ppm, δ) referenciados a picos residuales de los disolventes deuterados usados.

Para los procedimientos de síntesis de referencia en otros Ejemplos o Procedimientos, pueden variar las condiciones de reacción (longitud de la reacción y la temperatura). En general se continuaron las reacciones por cromatografía en capa fina o espectrometría de masas y se sometieron a procesamiento adicional cuando fue necesario. Las purificaciones pueden variar entre los experimentos: en general, se escogieron las relaciones de disolventes y disolvente usados como eluyentes/gradientes para proporcionar R_f s o tiempos de retención apropiados.

Ejemplos

20 Ejemplo 1: 4-{4-(4-Fluorofenil)-1-[1-(pirimidin-2-ilmetil)azetidín-3-il]-1H-imidazol-5-il}pirimidin-2-amina (1)



3-[[1E)-2-oxopropilideno]amino]azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (C1)

Se agitó una mezcla de 3-aminoazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (16,8 g, 97,5 mmol) y 2-oxopropanal (10 g, 140 mmol) durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se purificó el material resultante mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente 1:1 éter de petróleo:acetato de etilo) para dar el producto como un aceite, que se usó directamente en la siguiente etapa. Resultado: 12,5 g, 55,2 mmol, 57 %.

3-[5-acetil-4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]azetideno-1-carboxilato de *terc*-butilo (C3)

Se añadió carbonato de potasio (15,0 g, 108 mmol) a una solución de 1-fluoro-4-[[isociano(4-metilfenil)sulfonyl]metil]benzene (C2, véase Organic Syntheses; Wiley & Sons: Nueva York, 2004; Collect. Vol. 10, p. 692) (12,5 g, 43,2 mmol) y 3-[[1E)-2-oxopropilideno]amino]azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (C1) (10 g, 44 mmol) en DMF (150 ml). Se agitó la mezcla durante 16 horas a temperatura ambiente, a continuación se repartió entre acetato de etilo (500 ml) y agua (500 ml). Se lavó la capa orgánica con agua (3 x 500 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *al vacío*. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: 1:1 éter de petróleo:acetato de etilo) para dar el producto como un sólido. Rendimiento: 11 g, 31 mmol, 72 %.

35 3-[5-(2-aminopiridin-4-il)-4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (C4)

A una solución de 3-[5-acetil-4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (C3) (5,6 g, 15,6 mmol) en *n*-propanol (50 ml) se añadió *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (12 g, 100 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a 90 °C durante 3 horas. En este momento, se añadieron clorhidrato de guanidina (7,2 g, 75 mmol) y carbonato de potasio (10 g, 72 mmol) a la mezcla de reacción. Tras agitar a 92 °C durante 16 horas más, se trató la

reacción con solución de hidróxido de sodio acuoso (5 N, 10 ml, 50 mmol), y se continuó la agitación durante 16 horas a 92 °C. Tras concentración *al vacío*, se repartió el residuo entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml), y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: 1:1 a 1:2 éter de petróleo:acetato de etilo) para dar como resultado el producto como un sólido. Rendimiento: 2,1 g, 5,1 mmol, 33 %. Se obtuvieron los datos de RMN procedentes de una reacción ejecutada en condiciones similares. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,46 (s, 9H), 4,22 (dd, *J* = 9, 5 Hz, 2H), 4,41 (dd, *J* = 9,9 Hz, 2H), 5,47 (m, 1H), 6,39 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,42-7,47 (m, 2H), 8,09 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H).

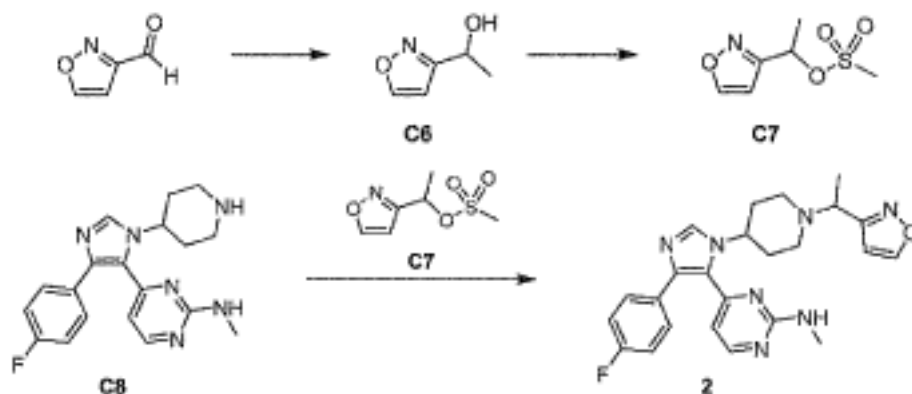
10 4-[1-Azetidin-3-il-4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (C5)

A una solución de 3-[5-(2-aminopirimidin-4-il)-4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (C4) 82,1 g, 5,1 mmol) en metanol (10 ml) se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico (5 N, 30 ml) y se agitó la reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Se concentró la solución y se diluyó el residuo con agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). Tras ajustar la mezcla a pH = 9 con solución acuosa de amoníaco, se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto como un sólido. Rendimiento: 1,1 g, 3,5 mmol, 69 %. CLEM *m/z* 311,4 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 3,95 (d a, *J* = 7,5 Hz, 4H), 5,51 (m, 1H), 6,38 (d a, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,10 (dd a, *J* = 8,5, 8,5 Hz, 2H), 7,44 (dd a, *J* = 8, 5 Hz, 2H), 8,10 (d a, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,21 (s a, 1H).

4-{4-(4-Fluorofenil)-1-[1-(pirimidin-2-ilmetil)azetidín-3-il]-1H-imidazol-5-il}pirimidin-2-amina (1)

20 Una mezcla de 4-[1-azetidín-3-il-4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (C5) (11,2 mg, 0,0361 mmol), pirimidina-2-carbaldehído (5,9 mg, 0,055 mmol), trietilamina (0,010 ml, 0,072 mmol) y ácido acético (0,010 ml, 0,17 mmol) en 1,2-dicloroetano (1,0 ml) se agitó durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (22, 9 mg, 0,11 mmol) y se continuó la agitación durante 18 horas más, en cuyo momento, se detuvo rápidamente la reacción con solución acuosa de hidróxido de sodio diluido. La extracción de la capa acuosa con 1,2-dicloroetano se continuó por la combinación de las capas orgánicas y la concentración *al vacío*. Se efectuó la purificación del residuo mediante HPLC en fase inversa (Gradiente: 5 % a 60 % de acetonitrilo en agua) para proporcionar el producto como un aceite amarillo. Rendimiento: 1 mg, 0,0025 mmol, 7%. CLEM *m/z* 403,6 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 3,66-3,70 (m, 2H), 3,96-4,00 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 5,34 (m, 1H), 6,38 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 8,8, 8,8 Hz, 2H), 7,38 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,9, 5,4 Hz, 2H), 8,09 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,24 (s a, 1H), 8,77 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H).

Ejemplo 2: 4-{4(4-Fluorofenil)-1-[1(1-isoxazol-3-iletíl)piperidín-4-il]-1H-imidazol-5-il}-N-metilpirimidin-2-amina (2)



1-Isioxazol-3-iletanol (C6)

35 Una solución de isioxazol-3-carbaldehído (1,00 g, 10,3 mmol) en THF (10 ml) se enfrió a -78 °C y se trató gota a gota con una solución de yoduro de metilmagnesio en dietil éter (3,0 M, 3,50 ml, 10,5 mmol). La capa sólida resultante se disgregó con una espátula, y se dejó calentar la reacción a 0 °C durante 1 hora. Después de 1 hora más de agitación a temperatura ambiente, se detuvo rápidamente la reacción con solución saturada acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron *al vacío*. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: 50 % de acetato de etilo en heptano) dio como resultado el producto como un aceite amarillo (536 mg, de un 75-80 % de pureza según se clasificó mediante espectroscopía de RMN de protones), que se usó directamente en la siguiente etapa. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), únicamente los picos del producto; δ 1,58 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 2,34 (d a, *J* = 4,4 Hz, 1H), 5,10 (qd, *J* = 6,6, 4,7 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H).

Metanosulfonato de 1-Isioxazol-3-iletilo (C7)

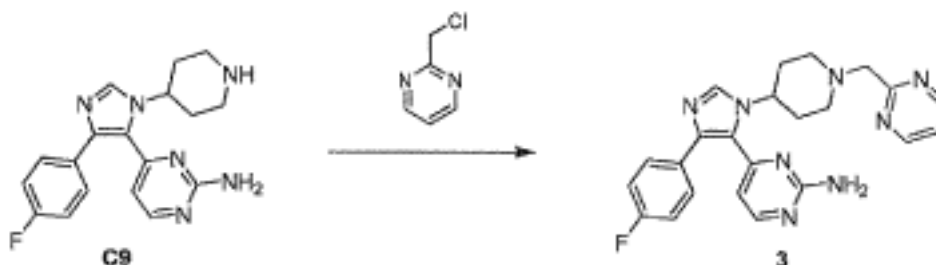
50 Se añadió anhídrido metanosulfónico (825 mg, 4,74 mmol) a una solución de 1-isioxazol-3-iletanol (C6 de la etapa anterior, 536 mg) y trietilamina (0,90 ml, 6,5 mmol) en THF (10 ml), y se agitó la mezcla de reacción durante 18 horas. Tras la adición de acetato de etilo, se lavó la mezcla con agua, se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Se juzgó que la reacción estaba incompleta mediante espectroscopía de RMN de protones,

de tal manera que se volvió a someter este material a las condiciones de reacción, usando dos equivalentes de anhídrido metanosulfónico, y se trabajó de la misma manera. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyentes: 25 % de acetato de etilo en heptano seguido por 50 % de acetato de etilo en heptano) para proporcionar el producto como un aceite incoloro. Rendimiento: 276 mg, 1,44 mmol, 14 % en 2 etapas. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,81 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 3,01 (s, 3H), 5,93 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H).

4-[4-(4-Fluorofenil)-1-[1-(1-isoxazol-3-iletil)piperidin-4-il]-1H-imidazol-5-il]-N-metilpirimidin-2-amina (2)

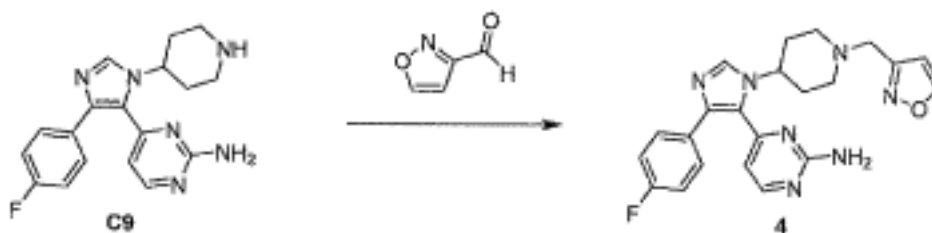
Una mezcla de 4-[4-(4-fluorofenil)-1-piperidin-4-il-1H-imidazol-5-il]-N-metilpirimidin-2-amina (C8, que se puede preparar mediante el procedimiento de J. Sisko, Patente de los Estados Unidos 6.239.279 B1, 29 de mayo de 2001) (75 mg, 0,21 mmol), metanosulfonato de 1-isoxazol-3-iletil (C7) (60 mg, 0,31 mmol) y carbonato de cesio (139 mg, 0,43 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se calentó a 70 °C durante 24 horas. La eliminación del disolvente a presión reducida proporcionó un residuo, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyentes: 0 %, a continuación 5 %, a continuación 15 % de metanol en acetato de etilo). Se disolvió el aceite incoloro resultante en acetato de etilo/heptano, a continuación se concentró *al vacío* para proporcionar el producto como un sólido de color blanco. Rendimiento: 57 mg, 0,13 mmol, 62 %. APCI m/z 448,3 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,46 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,93-2,07 (m, 2H), 2,12-2,24 (m, 4H), 2,98-3,08 (m, 2H), 3,02 (d, $J = 5,0$ Hz, 3H), 3,94 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,59 (br m, 1H), 5,14 (d a, $J = 5$ Hz, 1H), 6,35 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,46 (dd, $J = 9,0, 5,5$ Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 8,15 (d a, $J = 5$ Hz, 1H), 8,38 (dd, $J = 1,7, 0,6$ Hz, 1H).

Ejemplo 3: 4-[4-(4-Fluorofenil)-1-[1-(pirimidin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (3)



Se calentó durante la noche a 70 °C una suspensión de la sal de clorhidrato de 4-[4-(4-fluorofenil)-1-piperidin-4-il-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (C9, que se puede preparar mediante el procedimiento de J. Sisko, Patente de los Estados Unidos 6.239.279 B1, 29 de mayo de 2001) (200 mg, 0,534 mmol), 2-(clorometil)pirimidina (110 mg, 0,667 mmol) y carbonato de cesio (365 mg, 1,12 mmol) en 2-metiltetrahydrofurano (3 ml) y agua (1 ml). Se enfrió la solución resultante y se concentró la capa orgánica *al vacío*. La adición de diclorometano produjo un sólido; se añadió heptano (10 ml), y se agitó la mezcla resultante durante 10 minutos. La filtración proporcionó el producto del título como un sólido. Rendimiento: 205 mg, 0,476 mmol, 89 %. APCI m/z 431,1 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,08-2,14 (m, 4H), 2,30-2,36 (m, 2H), 3,09 (a d, $J = 12$ Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 4,62 (m, 1H), 6,40 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 8,8, 8,8$ Hz, 2H), 7,39-7,43 (m, 3H), 8,04 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,80 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H).

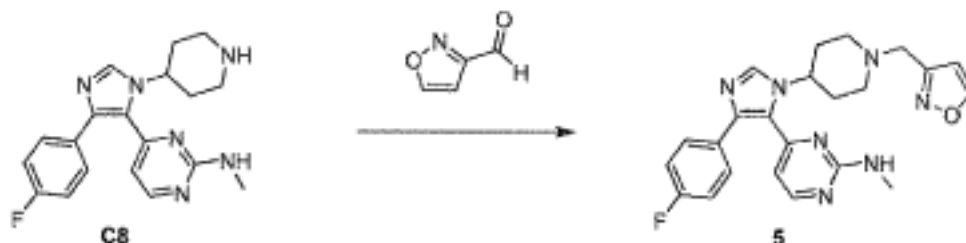
Ejemplo 4: 4-[4-(4-Fluorofenil)-1-[1-(isoxazol-3-ilmetil)piperidin-4-il]-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (4)



Se añadió isoxazol-3-carbaldehído (3,5 g, 36 mmol) a una suspensión de la sal de clorhidrato de 4-[4-(4-fluorofenil)-1-piperidin-4-il-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (C9) (10,0 g, 26,7 mmol) en THF (20 ml) y diclorometano (6 ml). Tras 30 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (95 %, 17,9 g, 80,2 mmol), y se dejó agitar la reacción durante 18 horas. A continuación se detuvo rápidamente la reacción con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (250 ml) y se diluyó con diclorometano (400 ml). Se extrajo la capa acuosa con más diclorometano (250 ml), y se secaron las capas orgánicas combinadas en sulfato de magnesio y se filtraron. En este momento, se combinó la fase orgánica con la de una reacción idéntica ejecutada a la misma escala. La eliminación de disolventes *al vacío* proporcionó una mezcla de aceite y sólido, que se separó mediante pipeta; se suspendió el sólido en dietil éter (300 ml), se filtró, y se lavó con dietil éter reciente (150 ml), proporcionando un sólido de color blanco (16,7 g). El aceite se mezcló con dietil éter (100 ml), y se recogió el precipitado resultante mediante filtración para proporcionar un sólido de color blanco adicional (3,0 g). Se sometió el producto bruto combinado a cromatografía en gel de sílice (Eluyente: 25 % de metanol en acetato de etilo), y se precipitó el material purificado a partir de la solución de metanol para dar como resultado el producto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 12,7 g, 30,3 mmol, 57 %. APCI m/z 420,1 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,90-2,00 (m,

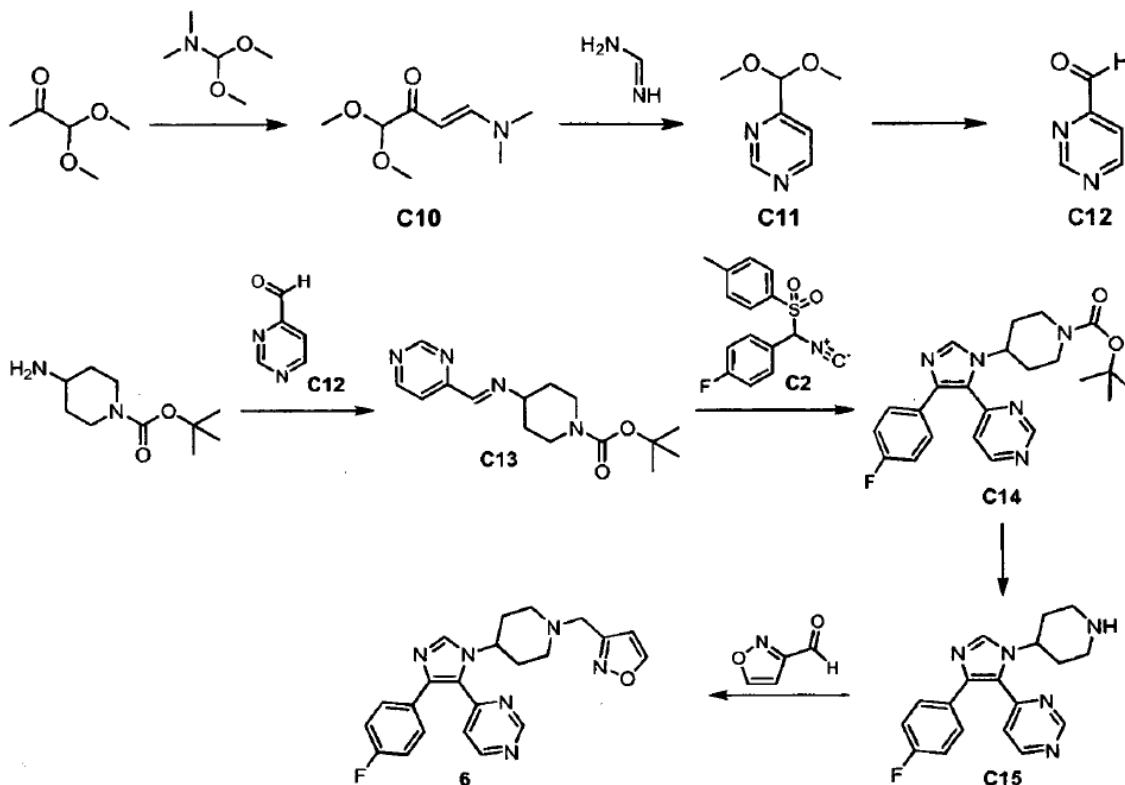
4H), 2,06-2,12 (m, 2H), 2,89 (a d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 4,25 (m, 1H), 6,41 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,80 (s a, 2H), 7,13 (dd, $J = 9,0, 9,0$ Hz, 2H), 7,44 (dd, $J = 9,0, 5,6$ Hz, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,86 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H).

5 **Ejemplo 5: 4-{4-(4-Fluorofenil)-1-[1-(isoxazol-3-ilmetil)piperidin-4-il]-1H-imidazol-5-il}-N-metilpirimidin-2-amina (5)**



10 Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (135 mg, 0,637 mmol) a una solución de 4-{4-(4-fluorofenil)-1-piperidin-4-il-1H-imidazol-5-il}-N-metilpirimidin-2-amina (**C8**) (150 mg, 0,426 mmol) e isoxazol-3-carbaldehído (49,6 mg, 0,511 mmol) en THF (10 ml). Después de 90 minutos a temperatura ambiente, se concentró la reacción *al vacío* y se repartió entre una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo, y se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite espeso. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyentes: acetato de etilo seguido por metanol al 10 % en acetato de etilo) proporcionó un aceite viscoso, que se volvió a concentrar a partir de dietil éter para dar como resultado el producto como un sólido de color blanco. Rendimiento: 77 mg, 0,18 mmol, 42 %. CLEM m/z 434,6 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,99-2,09 (m, 2H), 2,16-2,22 (m, 4H), 3,03 (m, 2H), 3,05 (d, $J = 5,1$ Hz, 3H), 3,69 (s, 2H), 4,67 (br m, 1H), 5,17 (m, 1H), 6,41 (d, $J = 5,1$ Hz, 3H), 3,69 (s, 2H), 4,67 (br m, 1H), 5,17 (m, 1H), 6,41 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 8,7, 8,7$ Hz, 2H), 7,46 (dd, $J = 8,7, 5,4$ Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 8,16 (d a, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H).

20 **Ejemplo 6: Sal clorhidrato de 4-{4-(4-fluorofenil)-1-[1-(isoxazol-3-ilmetil)piperidin-4-il]-1H-imidazol-5-il}pirimidina (6)**



(3E)-4-(Dimetilamino)-1,1-dimetoxibut-3-en-2-ona (C10)

25 Se calentó a reflujo durante 20 horas Una solución de *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (147 g, 1,23 mol) y 1,1-dimetoxiacetona (146 g, 1,24 mol) en 2-butanol (1 l). Tras la eliminación del disolvente al vacío, se destiló el residuo

al vacío para proporcionar el producto como un aceite. Rendimiento: 145 g, 0,837 mol, 68 %. Punto de ebullición: 132-140 °C / 0,15 torr. Se obtuvieron los datos de RMN y EM usando el producto de una reacción ejecutada en condiciones similares. CLEM m/z 174,0 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,77 (s a, 3H), 3,02 (s a, 3H), 3,30 (s, 6H), 4,47 (s, 1H), 5,23 (d a, $J = 12,6$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H).

5 4-(Dimetoximetil)pirimidina (C11)

Se calentó a 110-120 °C durante 4 horas una mezcla de (3*E*)-4-(dimetilamino)-1,1-dimetoxibut-3-en-2-ona (C10) (147 g, 0,85 mol) y acetato de formamida (131 g, 1,26 mol). Tras enfriamiento a temperatura ambiente, se vertió la reacción en agua (250 ml) y se extrajo con cloroformo (5 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *al vacío*. La destilación del residuo *al vacío* dio como resultado el producto como un aceite. Rendimiento: 84 g, 0,54 mol, 64 %. Punto de ebullición: 45-50 °C / 0,2 torr. Se obtuvieron los datos de RMN usando el producto de una reacción ejecutada en condiciones similares. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,30 (s, 6H), 5,21 (s, 1H), 7,46 (dd, $J = 5,1, 1,4$ Hz, 1H), 8,68 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 9,12 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H).

10 Pirimidina-4-carbaldehído (C12)

15 Se calentó a 60-70 °C durante 24 horas una solución de 4-(dimetoximetil)pirimidina (C11) (90 g, 0,58 mol) y ácido clorhídrico concentrado (10 ml) en agua (300 ml). Se enfrió la mezcla y se evaporó a presión reducida para dar como resultado una masa de tipo vidrio, que se basificó con una solución acuosa de carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo. Se concentraron las capas orgánicas combinadas *al vacío*, y se purificó el residuo mediante destilación para dar como resultado el producto como un aceite. Rendimiento: 16,3 g, 0,15 mol, 26 %.

20 GCMS m/z 108,0 (M⁺). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,90 (dd, $J = 5,0, 1,5$ Hz, 1H), 9,14 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 9,49 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 9,96 (s, 1H).

4-[(1*E*)-pirimidin-4-ilmetil]amino}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (C13)

25 Se añadió pirimidina-4-carbaldehído (C12) (23,00 g, 212,8 mmol) a una mezcla de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (42,61 g, 212,8 mmol) en metil éter de *terc*-butilo (1,52 l). Después de 2,5 horas, se filtró la reacción, y se concentró el filtrado *al vacío* para proporcionar un aceite de color ámbar, que en general se llevó directamente a la siguiente etapa. Rendimiento: 56,30 g, 193,9 mmol, 91 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) espectro parcial, picos característicos: δ 1,49 (s, 9H), 7,95 (dd, $J = 5,2, 1,5$ Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,81 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 9,28 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H).

4-[4-(4-fluorofenil)-5-pirimidin-4-il-1*H*-imidazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (C14)

30 Se agitó durante 18 horas una mezcla de 4-[(1*E*)-pirimidin-4-ilmetil]amino}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (C13) (57,66 g, 198,6 mmol), 1-fluoro-4-[isociano(4-metilfenil)sulfonil]metil}benceno (C2) (38,30 g, 132,4 mmol) y carbonato de potasio (36,59 g, 264,8 mmol) en DMF (575 ml). Se filtró la reacción, y se lavaron los sólidos con acetato de etilo y se descartaron. Se diluyeron los filtrados combinados con acetato de etilo (1 l) y se lavaron con agua (2 x 1 l), y se extrajeron las capas acuosas combinadas con acetato de etilo (500 ml). La concentración de las capas orgánicas combinadas *al vacío* proporcionó un sólido, que se calentó a reflujo con metil éter de *terc*-butilo (400 ml), a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se granuló durante 1 hora. Se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con más metil éter de *terc*-butilo; se concentró este filtrado a presión reducida y se trató de la misma manera, usando 75 ml de metil éter de *terc*-butilo, para obtener una segunda cosecha. Los sólidos combinados proporcionaron el producto como un sólido de color blanco. Rendimiento: 41,70 g, 98,47 mmol, 74 %.

35 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,49 (s, 9H), 1,81-1,92 (m, 2H), 2,16 (d a, $J = 12$ Hz, 2H), 2,77-2,85 (m, 2H), 4,30 (s a, 2H), 4,90 (tt, $J = 12,0, 3,8$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 8,7, 8,7$ Hz, 2H), 7,17 (dd, $J = 5,3, 1,4$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,9, 5,4$ Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 9,29 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H).

4-[4-(4-Fluorofenil)-1-piperidin-4-il-1*H*-imidazol-5-il]pirimidina (C15)

45 Se añadió TFA (242 ml) a una solución de 4-[4-(4-fluorofenil)-5-pirimidin-4-il-1*H*-imidazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (C14) (30,70 g, 72,49 mmol) en diclorometano (242 ml). Tras 18 horas, se trató la reacción con solución acuosa de hidróxido de sodio (2 N) hasta que el pH de la mezcla alcanzó 12,0. {Precaución: potencialmente exotérmica}. Se extrajo la capa acuosa con diclorometano (2 x 500 ml), y se concentraron las capas orgánicas combinadas *al vacío* para proporcionar el producto como un sólido de color amarillento. Rendimiento: 23,90 g, 73,91 mmol, cuantitativo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,82-1,92 (m, 2H), 2,14 (d a, $J = 12$ Hz, 2H), 2,71 (ddd, $J = 12,3, 12,3, 2,2$ Hz, 2H), 3,22 (d a, $J = 12$ Hz, 2H), 4,82 (tt, $J = 12,0, 3,9$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,8, 8,8$ Hz, 2H), 7,16 (dd, $J = 5,3, 1,4$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,9, 5,4$ Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 9,30 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H).

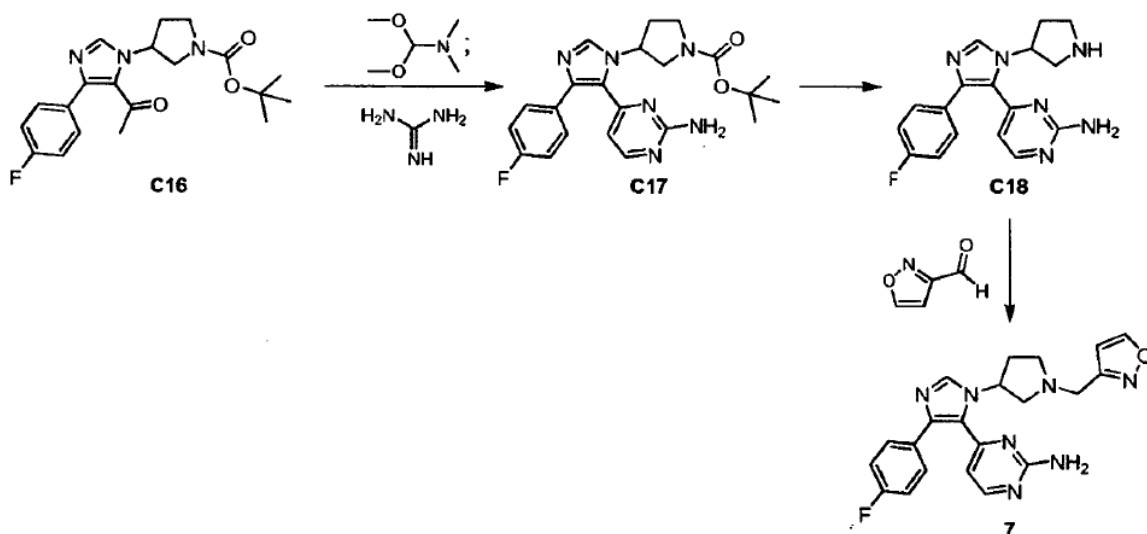
Sal clorhidrato de 4-[4-(4-Fluorofenil)-1-[1-(isoxazol-3-ilmetil)]piperidin-4-il]-1*H*-imidazol-5-il]pirimidina (6)

55 Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (29,99 g, 141,5 mmol) a una solución de 4-[4-(4-fluorofenil)-1-piperidin-4-il-1*H*-imidazol-5-il]pirimidina (C15) (30,50 g, 94,32 mmol) e isoxazol-3-carbaldehído (10,99 g, 113,2 mmol) en THF (544 ml), y se dejó agitar la mezcla de reacción durante 18 horas. Se diluyó la reacción con diclorometano (330 ml) y se trató con solución acuosa de bicarbonato de sodio (875 ml), lo que llevó el pH a 9-10. Se extrajo la capa acuosa con diclorometano (330 ml) y se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *al vacío*. Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente 5 % de metanol en diclorometano), y se suspendió el producto en acetato de etilo (300 ml) y se calentó. La adición suplementaria de acetato de etilo (50 ml) proporcionó una solución cuando se calentó a reflujo; se trató ésta con una solución de HCl en dietil éter (2 M, 89 ml, 178 mmol). Tras enfriar a temperatura ambiente, se granuló la mezcla durante 30 minutos, en cuyo momento se recogieron los sólidos mediante filtración y se lavaron con acetato de etilo. A continuación se calentó este material en etanol (700 ml); se añadió metanol (150 ml) para generar una solución.

60

Se llevó a ebullición la mezcla hasta un volumen de 400 ml, y se trató con más etanol (300 ml). Tras enfriar a temperatura ambiente y granular durante 1 hora, se filtró la mezcla y se lavaron los sólidos con etanol, a continuación se calentó a reflujo en etanol (247 ml). Tras enfriar, se granuló la mezcla durante 1 hora, se filtró y se lavó con etanol para proporcionar el producto como un sólido. Se lavó la columna de gel de sílice con metanol y se concentró el eluyente *al vacío* para proporcionar más sólido, que se disolvió en acetato de etilo (250 ml) calentando la mezcla a reflujo. La adición de una solución de HCl en dietil éter (2 N, 30 ml, 60 mmol) se continuó por el enfriamiento de la mezcla a temperatura ambiente y su granulación durante 30 minutos. Se recogió la sal de clorhidrato mediante filtración y se lavó con acetato de etilo, a continuación se calentó a reflujo en etanol (114 ml), se enfrió, se granuló durante 1 hora, se filtró y se lavó con etanol para proporcionar más producto como un sólido. Rendimiento combinado de los dos lotes: 35,4 g, 80,3 mmol, 85 %. Se obtuvieron los datos de la CLEM a partir del producto de una reacción ejecutada en condiciones similares. CLEM m/z 405,5 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,53-2,69 (m, 4H), 3,36-3,45 (m, 2H), 3,81 (d a, $J = 12$ Hz, 2H), 4,60 (s a, 2H), 5,17-5,25 (m, 1H), 6,86 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,7, 8,7$ Hz, 2H), 7,37 (dd, $J = 5,3, 1,4$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,9, 5,2$ Hz, 2H), 8,80 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,87 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 9,42 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 9,58 (s a, 1H).

Ejemplo 7: 4-[4-(4-Fluorofenil)-1-[1-(isoxazol-3-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (7)



3-[5-(2-aminopirimidin-4-il)-4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (C17)

3-[5-acetil-4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo [C16, preparado según el procedimiento general para la síntesis del 3-[5-acetil-4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (C3) en el Ejemplo 1, excepto que se usó 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,49 (s, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 3,47-3,88 (m, 4H), 5,55 (m, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,46 (dd, $J = 8,7, 5,4$ Hz, 2H), 7,69 (s a, 1H)] se sometió a condiciones de reacción similares a las usadas para la preparación del 3-[5-(2-aminopirimidin-4-il)-4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (C4) en el Ejemplo 1, para proporcionar el producto como un sólido. Rendimiento: 6,1 g, 14,4 mmol, 67 %. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,48 (s, 9H), 2,32-2,50 (m, 2H), 3,48-3,65 (m, 3H), 3,81 (m, 1H), 5,42 (m, 1H), 6,42 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,7, 8,7$ Hz, 2H), 7,43 (dd, $J = 8,5, 5,3$ Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H).

4-[4-(4-Fluorofenil)-1-pirrolidin-3-il-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (C18)

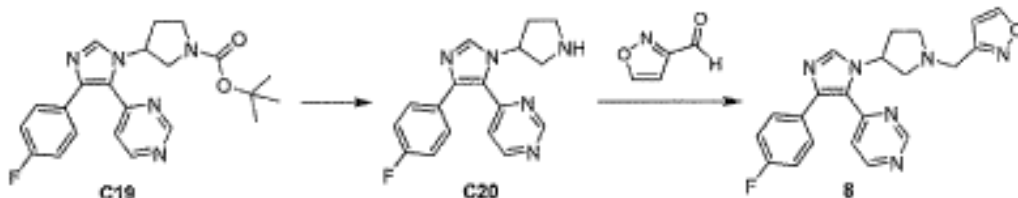
3-[5-(2-aminopirimidin-4-il)-4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (C17) se convirtió en el producto usando las mismas condiciones usadas para la transformación de 3-[5-(2-aminopirimidin-4-il)-4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (C4) a la 4-[1-azetid-3-il-4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (C5) en el Ejemplo 1. Se obtuvo el producto como un sólido. Rendimiento: 3,3 g, 10 mmol, 69 %. CLEM m/z 325,6 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,09-2,18 (m, 1H), 2,32-2,41 (m, 1H), 2,98-3,11 (m, 2H), 3,16-3,23 (m, 1H), 3,3 (m, 1H, supuesto; oscurecido por la señal del disolvente), 5,26 (m, 1H), 6,42 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 8,8, 8,8$ Hz, 2H), 7,42 (dd, $J = 8,7, 5,4$ Hz, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H).

4-[4-(4-Fluorofenil)-1-[1-(isoxazol-3-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (7)

A una solución de 4-[4-(4-fluorofenil)-1-pirrolidin-3-il-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (C18) (300 mg, 0,925 mmol) e isoxazol-3-carbaldehído (90 mg, 0,93 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió trietilamina (0,5 ml, 3,6 mmol), y se calentó la mezcla a 80 °C durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, se trató la reacción con triacetoxiborohidruro de sodio (500 mg, 2,36 mmol) y se agitó durante 3 horas más a 80 °C. Se eliminaron los disolventes *al vacío*, y se repartió el residuo entre acetato de etilo (2 x 20 ml), y se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *al vacío*. La purificación mediante cromatografía en capa fina preparativa en gel de sílice (Eluyente: acetato de etilo) proporcionó el producto como un sólido. Rendimiento: 60 mg, 0,15 mmol, 16 %. CLEM m/z 406,6 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,10 (m, 1H),

2,50-2,59 (m, 2H), 2,84 (dd, $J = 10,5, 6,7$ Hz, 1H), 3,09 (dd, $J = 10,4, 2,4$ Hz, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,85 (cuartete AB, $J_{AB} = 14,0$ Hz, $\Delta_{AB} = 23,1$ Hz, 2H), 5,29 (m, 1H), 6,40 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 6,55 (s a, 1H), 7,07 (dd, $J = 8,7, 8,7$ Hz, 2H), 7,41 (dd, $J = 8,5, 5,5$ Hz, 2H), 8,12 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,63 (s a, 1H).

Ejemplo 8: 4-[4-(4-Fluorofenil)-1-[1-(isoxazol-3-iletetil)pirrolidin-3-il]-1H-imidazol-5-il]pirimidina (8)



5

4-[4-(4-Fluorofenil)-1-pirrolidin-3-il-1H-imidazol-5-il]pirimidina (C20)

3-[4-(4-fluorofenil)-5-pirimidin-4-il-1H-imidazol-1-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**C19**, preparado según el procedimiento general para la síntesis del 3-[5-(2-aminopirimidin-4-il)-4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**C17**) en el Ejemplo 7, excepto que se usó acetato de formamidina en lugar de clorhidrato de guanidina) se convirtió en el producto usando condiciones similares a las usadas para la transformación de 3-[5-(2-aminopirimidin-4-il)-4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]pirrolidina-1-carboxilato (**C17**) a 5-[4-(4-fluorofenil)-1-pirrolidin-3-il-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (**C18**) en el Ejemplo 7. Se obtuvo el producto como un sólido. Rendimiento: 1,58 g, 5,11 mmol, 70 %. CLEM m/z 310,4 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,16 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 3,09 (dd, $J = 12,2, 4,6$ Hz, 1H), 3,21 (M, 1H), 3,3 (m, 1H, supuesto; oscurecido por la señal del disolvente), 5,32 (m, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,6, 8,6$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 8,3, 5,5$ Hz, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,63 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 9,28 (s, 1H).

10

15

4-[4-(4-Fluorofenil)-1-[1-(isoxazol-3-iletetil)pirrolidin-3-il]-1H-imidazol-5-il]pirimidina (8)

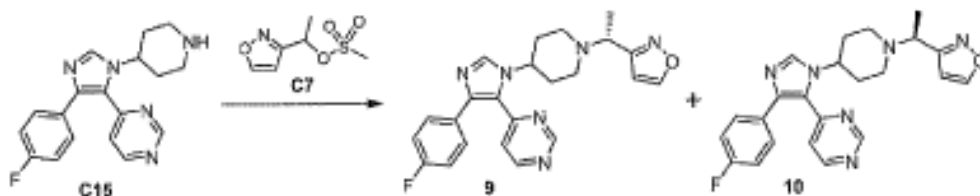
4-[4-(4-Fluorofenil)-1-pirrolidin-3-il-1H-imidazol-5-il]pirimidina (**C20**) se convirtió en el producto según el procedimiento general para la síntesis de la 4-[4-(4-fluorofenil)-1-[1-(pirimidin-2-iletetil)azetidion-3-il]-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (**1**) en el Ejemplo 1, excepto que se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 50 % a 100 % de acetato de etilo en heptano, seguido por elución con un 1 % de trietilamina en acetato de etilo). Se obtuvo el producto como un sólido de color blanco. Rendimiento: 205 mg, 0,525 mmol, 41 %. CLEM m/z 391,0 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,07-2,16 (m, 1H), 2,48-2,58 (m, 2H), 2,82 (dd, $J = 10,5, 6,7$ Hz, 1H), 3,12 (dd, $J = 10,5, 2,4$ Hz, 1H), 3,15-3,20 (m, 1H), 3,85 (cuartete AB, $J_{AB} = 13,9$ Hz, $\Delta_{AB} = 22,0$ Hz, 2H), 5,30-5,35 (m, 1H), 6,54 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,9, 8,9$ Hz, 2H), 7,24 (dd, $J = 5,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 8,9, 5,4$ Hz, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,63 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 9,26 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H).

20

25

Ejemplo 9: 4-[4-(4-Fluorofenil)-1-[1-(1R)-1-isoxazol-3-iletetil]piperidin-4-il]-1H-imidazol-5-il]pirimidina (9)

Ejemplo 10: 4-[4-(4-Fluorofenil)-1-[1-(1S)-1-isoxazol-3-iletetil]piperidin-4-il]-1H-imidazol-5-il]pirimidina (10)



A una solución de metanosulfonato de 1-isoxazol-3-iletetil (**C7**) (1,2 g, 6,3 mmol) en DMF (40 ml) se añadió carbonato de cesio (1,5 g, 4,6 mmol) y 4-[4-(4-fluorofenil)-1-piperidin-4-il-1H-imidazol-5-il]pirimidina (**C15**) (600 mg, 1,86 mmol), y se agitó la reacción a 60 °C durante 18 horas. Se añadió acetato de etilo (200 ml), y se lavó la mezcla con agua (3 x 40 ml), se lavó con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Luna, 250 x 50 mm; Fase móvil A: 0,1 % de TFA en agua; Fase móvil B: 0,1 % de TFA en acetonitrilo; Gradiente: 11 % a 36 % de B) proporcionó una mezcla de dos productos enantioméricos, que se separaron mediante HPLC quiral (Columna: Chiralcel OD, 250 x 20 mm, 10 μm ; Fase móvil A: dióxido de carbono supercrítico; Fase móvil B: 2-propanol que contiene 0,05 % de dietilamina; Eluyente: 60:40 A:B a 70 ml/minuto) para proporcionar la 4-[4-(4-fluorofenil)-1-[1-(1R)-1-isoxazol-3-iletetil]piperidin-4-il]-1H-imidazol-5-il]pirimidina (**9**; se asignó provisionalmente una configuración absoluta) como un aceite de color amarillo (Rendimiento: 30 mg, 0,072 mmol, 4 %) [CLEM m/z 419,2 (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,47 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,93-2,06 (m, 2H), 2,12-2,28 (m, 4H), 2,98-3,05 (m, 2H), 3,96 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,60-4,68 (m, 1H), 6,34 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 8,7, 8,7$ Hz, 2H), 7,15 (dd, $J = 5,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,8, 5,5$ Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,38 (s a, 1H), 8,55 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 9,27 (s a, 1H); Tiempo de retención 2,81 minutos usando una columna Chiralpak OD-H (250 x 4,6 mm, 5 μm ; Fase móvil A: dióxido de carbono supercrítico; Fase móvil B: 2-propanol que contiene 0,05 % de dietilamina; Gradiente, 5 % a 40 % de B)] y 4-[4-(4-fluorofenil)-1-[1-(1S)-1-isoxazol-3-iletetil]piperidin-4-il]-1H-imidazol-5-il]pirimidina (**10**; se asignó provisionalmente una configuración absoluta) como un aceite de color amarillo (Rendimiento: 30 mg, 0,072 mmol, 4 %) [CLEM m/z 419,1 (M+1); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,47 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,93-2,06 (m, 2H), 2,11-2,27 (m, 4H), 2,98-3,06 (m, 2H), 3,96 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,60-4,68 (m, 1H), 6,34 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 8,7, 8,7$ Hz, 2H), 7,14 (d a, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,7, 5,5$ Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,39 (s a, 1H), 8,55 (d, $J = 5,3$

35

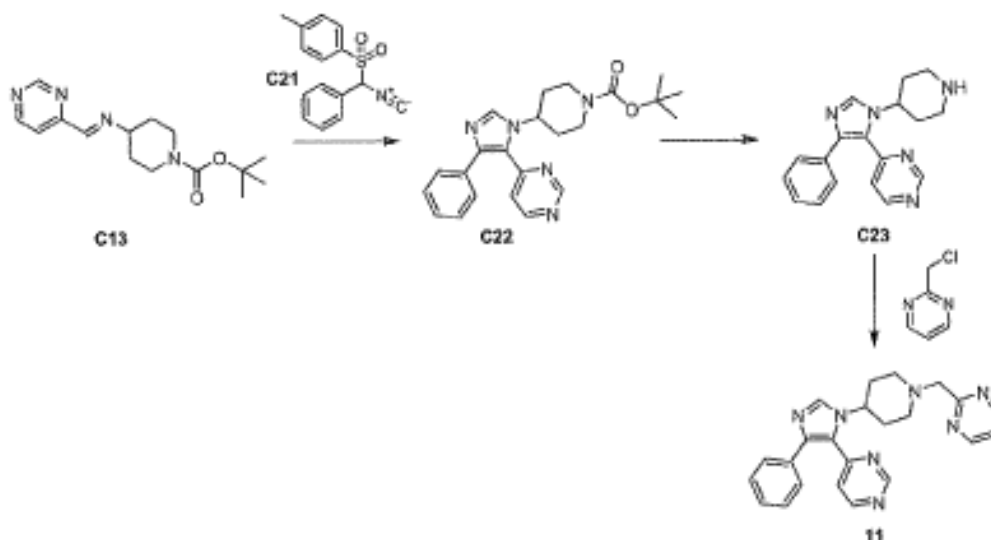
40

45

50

Hz, 1H), 9,27 (s a, 1H); Tiempo de retención: 2,65 minutos, usando un sistema idéntico a la HPLC analítica detallada anteriormente para el enantiómero 1R].

Ejemplo 11: 2-[[4-(4-Fenil-5-pirimidin-4-il-1H-imidazol-1-il)piperidin-1-il]metil]pirimidina (11)



5 4-(4-fenil-5-pirimidin 4-il-1H-imidazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (C22)

Una mezcla de carbonato de potasio (107 mg, 0,774 mmol), 1-[[[isociano(fenil)metil]sulfonyl]-4-metilbenceno (C21, véase Organic Syntheses; Wiley & Sons. Nueva York, 2004; Collect. Vol. 10, p. 692) (0,209 g, 0,770 mmol) y 4-[[[(1*E*)-pirimidin-4-ilmetil]amino]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (C13) (582 mg, 2,00 mmol) en DMF (3 ml) se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, a continuación se diluyó con solución acuosa de hidróxido de sodio (1 N, 50 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, y se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución acuosa de cloruro de litio, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron *al vacío*. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyentes: 50 %, a continuación 75 % de acetato de etilo en heptano) proporcionó el producto como un sólido de color crema. Rendimiento: 267 mg, 0,658 mmol, 85 %. APCI m/z 406,0 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,49 (s, 9H), 1,82-1,92 (m, 2H), 2,17 (d a, $J = 12$ Hz, 2H), 2,77-2,86 (m, 2H), 4,26-4,34 (m, 2H), 4,93 (tt, $J = 12, 4$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 5,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,32-7,36 (m, 3H), 7,42-7,45 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 9,28 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H).

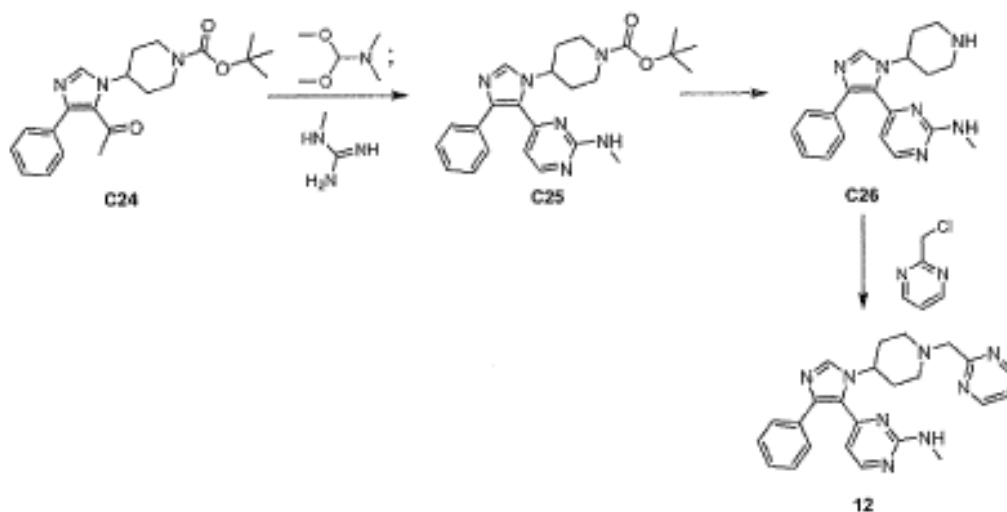
4-(4-Fenil-1-piperidin-4-il-1H-imidazol-5-il)pirimidina (C23)

A una solución de 4-(4-fenil-5-pirimidin-4-il-1H-imidazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (C22) (267 mg, 0,658 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió TFA (2 ml). Tras 2 horas, se concentró la reacción al vacío, y a continuación se trató con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo caliente, y se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El aceite de color amarillo claro resultante solidificó durante el curso de algunos días para proporcionar 105 mg de producto que estaban contaminados con aproximadamente un 20 % de una impureza relacionada. Finas agujas de color blanco se separaron por precipitación de la capa acuosa; se recogieron éstas mediante filtración para proporcionar más producto como un sólido de color crema. Rendimiento de la capa acuosa: 54 mg, 0,18 mmol, 27 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,83-1,93 (m, 2H), 2,12-2,18 (m, 2H), 2,72 (ddd, $J = 12,3, 12,3, 2,3$ Hz, 2H), 3,20-3,25 (m, 2H), 4,85 (tt, $J = 12,0, 4,0$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 5,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,30-7,36 (m, 3H), 7,42-7,45 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 9,30 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H).

30 2-[[4-(4-Fenil-5-pirimidin-4-il-1H-imidazol-1-il)piperidin-1-il]metil]pirimidina (11)

Se preparó el producto del título mediante reacción de la 4-(4-fenil-1-piperidin-4-il-1H-imidazol-5-il)pirimidina (C23) con 2-(clorometil) pirimidina según el procedimiento general para la síntesis de la 4-(4-(4-fluorofenil)-1-[1-(pirimidin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (3) en el Ejemplo 3. En este caso, después que se concentró la mezcla de reacción, se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua. Se lavó la capa orgánica con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se efectuó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente 25 % de metanol en acetato de etilo) para proporcionar el producto como un sólido de color blanco. Rendimiento: 63 mg, 0,16 mmol, 62 %. APCI m/z 398,1 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,11-2,20 (m, 4H), 2,23-2,32 (m, 2H), 3,13 (d a, $J = 12$ Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 4,78 (tt, $J = 11, 4,5$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 5,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,29-7,34 (m, 3H), 7,41-7,44 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,53 (d a, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,76 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 9,29 (d a, $J = 1,5$ Hz, 1H).

Ejemplo 12: *N*-Metil-4-[4-fenil-1-[1-(pirimidin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (12)



4-{5-[2-(metilamino)pirimidin-4-il]-4-fenil-1H-imidazol-1-il}piperidina-1-carboxilato de *terc* butilo (C25)

Una mezcla de 4-(5-acetil-4-fenil-1H-imidazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo [C24, preparado según el procedimiento general para la síntesis del 3-[5-acetil-4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (C3) en el Ejemplo 1, excepto que el 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo se usó en lugar del 3-aminoazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, y se usó 1-[[isociano(fenil)metil]sulfonyl]-4-metilbenceno (C21) más bien que 1-fluoro-4-[isociano(4-metilfenil)sulfonyl]metil]benceno (C2)] (414 mg, 1,12 mmol) y se calentó *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (4 ml) a 100 °C durante 18 horas, a continuación se enfrió y se concentró *al vacío*. Se disolvió el residuo en metanol anhidro (2 ml) y se añadió a una solución de *N*-metilguanidina en metanol [preparado haciendo reaccionar sodio metálico (70 mg, 3 mmol) con metanol anhidro (2 ml), añadiendo a continuación clorhidrato de *N*-metilguanidina (413 mg, 3,77 mmol) a la solución resultante de metóxido de sodio]. Se calentó la mezcla de reacción a 50 °C durante 21 horas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se trató con agua (1 ml). Se recogieron los sólidos mediante filtración, se enjuagaron con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y agua y se secaron para proporcionar el producto como un sólido de color castaño claro. Rendimiento: 230 mg, 0,53 mmol, 47 %. APCI *m/z* 435,0 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,49 (s, 9H), 1,82-1,93 (m, 2H), 2,19 (d a, *J* = 12 Hz, 2H), 2,73-2,82 (m, 2H), 3,06 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H), 4,26-4,35 (m, 2H), 4,81-4,90 (m, 1H), 5,16-5,21 (m, 1H), 6,45 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,28-7,34 (m, 3H), 7,48-7,51 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 8,15 (d a, *J* = 4,9 Hz, 1H).

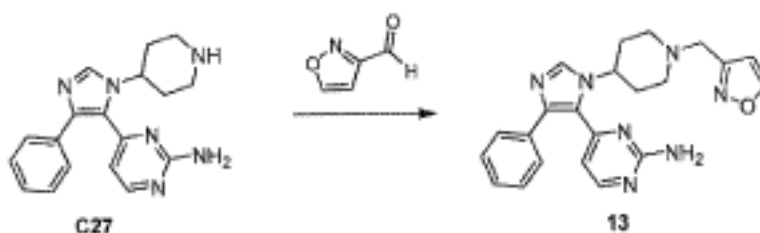
N-Metil-4-(4-fenil-1-piperidin-4-il-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-amina (C26)

Se preparó el compuesto del título a partir del 4-{5-[2-(metilamino)pirimidin-4-il]-4-fenil-1H-imidazol-1-il}piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (C25) según el procedimiento general para la síntesis de la 4-(4-fenil-1-piperidin-4-il-1H-imidazol-5-il)pirimidina (C23) en el Ejemplo 11. En este caso, después que se secan las capas orgánicas con sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida, se obtuvo el producto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 174 mg, 0,520 mmol, 100 %. APCI *m/z* 335,0 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 2,09-2,20 (m, 2H), 2,37 (d a, *J* = 12 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 3,0-3,04 (m, 2H), 3,41-3,46 (m, 2H), 4,93 (tt, *J* = 12, 4 Hz, 1H, supuesto; oscurecido parcialmente por la señal del agua), 6,33 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,27-7,35 (m, 3H), 7,37-7,41 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H).

N-Metil-4-{4-fenil-1-[1-(pirimidin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-1H-imidazol-5-il}pirimidin-2-amina (12)

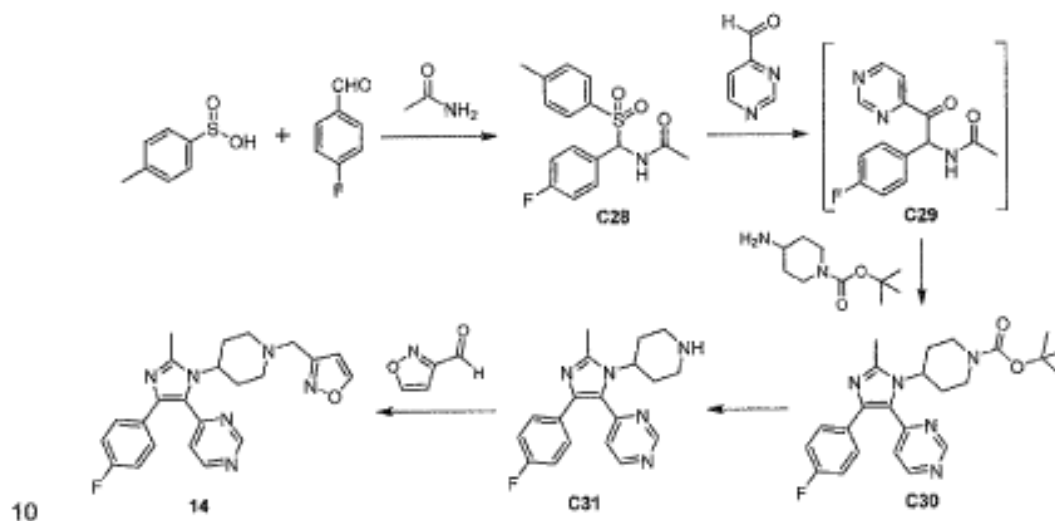
Se preparó el producto del título mediante la reacción de la *N*-metil-4-(4-fenil-1-piperidin-4-il-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-amina (C26) con 2-(clorometil)-pirimidina según el procedimiento general para la síntesis de la 4-{4-(4-fluorofenil)-1-[1-(pirimidin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-1H-imidazol-5-il}pirimidin-2-amina (3) en el Ejemplo 3. En este caso, después que se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se diluyó ésta con diclorometano (20 ml) y agua (2 ml). Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color amarillo claro, que se disolvió en un pequeño volumen de diclorometano. La adición de heptano produjo un sólido para precipitar; se agitó esta mezcla durante 30 minutos y a continuación se recogió el sólido mediante filtración, se lavó con heptano y se lavó con dietil éter para proporcionar el producto como un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 106 mg, 0,248 mmol, 34 %. APCI *m/z* 427,1 (M+1). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 2,12-2,17 (m, 4H), 2,29-2,36 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 3,11 (d a, *J* = 12 Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 4,74 (s a, 1H), 6,34 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,29-7,35 (m, 3H), 7,38-7,43 (m, 3H), 8,06 (s, 1H), 8,09 (d a, *J* = 5 Hz, 1H), 8,80 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H).

Ejemplo 13: Sal de clorhidrato de la 4-[1-[1-(isoxazol-3-ilmetil)piperidin-4-il]-4-fenil-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (13)



4-(4-Fenil-1-piperidin-4-il-1*H*-imidazol-5-il)pirimidin-2-amina [C27, preparada a partir de 4-(5-acetil-4-fenil-1*H*-imidazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (C24) de una manera similar a la de la síntesis de la *N*-metil-4-(4-fenil-1-piperidin-4-il-1*H*-imidazol-5-il)pirimidin-2-amina (C26) descrita en el Ejemplo 12, pero usando clorhidrato de guanidina en lugar de clorhidrato de *N*-metilguanidina] se hizo reaccionar con isoxazol-3-carbaldehído según el procedimiento general para la síntesis de la 4-{4-(4-fluorofenil)-1-[1-(isoxazol-3-ilmetil)piperidin-4-il]-1*H*-imidazol-5-il}-*N*-metilpirimidin-2-amina (5) en el Ejemplo 5. Se obtuvo la 4-{1-[1-(isoxazol-3-ilmetil)piperidin-4-il]-4-fenil-1*H*-imidazol-5-il}pirimidin-2-amina (base libre de 13) como un sólido de color amarillo. Rendimiento: 101 mg, 0,252 mmol, 29 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,97-2,08 (m, 2H), 2,12-2,24 (m, 4H), 3,03 (d a, *J* = 12 Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 4,59 (tt, *J* = 11,8, 4,0 Hz, 1H), 5,07 (s a, 2H), 6,41 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,27-7,34 (m, 3H), 7,46-7,50 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,40 (d a, *J* = 1,5 Hz, 1H). Se disolvió este sólido en acetato de etilo, se trató con una solución de cloruro de hidrógeno en dietil éter (2 N, 1 equivalente) y se dejó agitar durante 18 horas. Se recogió el sólido resultante mediante filtración para proporcionar el producto del título como un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 70 mg, 0,16 mmol, 19 %.

Ejemplo 14: 4-{4-(4-Fluorofenil)-1-[1-(isoxazol-3-ilmetil)piperidin-4-il]-2-metil-1*H*-imidazol-5-il}pirimidina (14)



***N*-[(4-Fluorofenil)[(4-metilfenil)sulfonyl]metil]acetamida (C28)**

Una mezcla de 4-fluorobenzaldehído (3,18 g, 25,6 mmol), acetamida (3,78 g, 64,0 mmol) y cloruro de trimetilsililo (3,58 ml, 28,2 mmol) en acetonitrilo (12 ml) y tolueno (12 ml) se calentó a 50 °C durante 1 hora. Se añadieron más acetamida (1,28 g, 21,7 mmol) y cloruro de trimetilsililo (1,2 ml, 9,5 mmol), y se continuó el calentamiento durante 90 minutos, en cuyo momento, se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico (6,00 g, 38,4 mmol). Se dejó proceder a la reacción a 50 °C durante 18 horas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con metil éter de *terc* butilo (20 ml). Después de 5 minutos de agitación, se diluyó adicionalmente la mezcla con agua (100 ml), se enfrió a 0 °C durante 1 hora y se filtró; se enjuagó el sólido recogido con metil éter de *terc*-butilo. Se obtuvo el producto como un sólido de color blanco. Rendimiento: 4,276 g, 13,3 mmol, 52 %. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,77 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 6,34 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 8,9, 8,9 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,65 (dd, *J* = 8,8, 5,5 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 9,39 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H).

4-[4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-pirimidin-4-il-1*H*-imidazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (C30)

De acuerdo con el procedimiento de J.A Murray y *col.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9696-9697, se combinaron *N*-[(4-fluorofenil)[(4-metilfenil)sulfonyl]metil] acetamida (C28) (250 mg, 0,778 mmol) and yoduro de 5-(2-hidroxietil)-3,4-dimetil-1,3-tiazol-3-io (44,5 mg, 0,156 mmol), y se evacuó y relleno el matraz de reacción con nitrógeno gas dos veces. Se añadió diclorometano (4 ml), seguido por pirimidina-4-carbaldehído (92,5 mg, 0,856 mmol), y se calentó la mezcla de reacción a 35-40 °C, a continuación se trató con trietilamina (1,63 ml, 11,7 mmol); se agitó la reacción a 35 °C durante 1 hora, a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Alícuota: CLEM *m/z* 274,5 [(*M*+1)] para la *N*-[1-(4-fluorofenil)-2-oxo-2-pirimidin-4-iletil]acetamida (C29)]. Tras 2 horas a temperatura ambiente, se concentró la mezcla *al vacío*, se disolvió en etanol (4 ml) y se trató con ácido acético (0,22 ml, 3,8 mmol) y 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (358 mg, 1,79 mmol). Se calentó la reacción a reflujo durante 3 horas, a continuación se concentró a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo y solución acuosa de bicarbonato de sodio hasta que la mezcla se hizo básica. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, y se secaron las capas orgánicas combinadas

con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *al vacío*. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: 5 % de metanol en acetato de etilo) proporcionó el producto. Rendimiento: 60 mg, 0,14 mmol, 18 %. CLEM m/z 438,6 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,48 (s, 9H), 1,95-2,00 (m, 2H), 2,12-2,23 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,68-2,77 (m, 2H), 4,21-4,33 (m, 2H), 4,65 (tt, $J = 12,4, 3,9$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,7, 8,7$ Hz, 2H), 7,12 (dd, $J = 5,2, 1,4$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 8,8, 5,5$ Hz, 2H), 8,54 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 9,27 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H).

4-[4-(4-Fluorofenil)-2-metil-1-piperidin-4-il-1H-imidazol-5-il]pirimidina (C31)

El compuesto del título se preparó a partir del 4-[4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-pirimidin-4-il-1H-imidazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (C30) según el procedimiento general para la síntesis de la *N*-metil-4-(4-fenil-1-piperidin-4-il-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-amina (C26) en el Ejemplo 12, excepto que en este caso se llevó a cabo la extracción con diclorometano. Rendimiento: 35,7 mg, 0,106 mmol, 50 %. CLEM m/z 338,5 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,96-2,01 (m, 2H), 2,14-2,24 (m, 3H), 2,61-2,68 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 3,19-3,24 (m, 2H), 4,57 (tt, $J = 12,3, 3,9$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 8,8, 8,8$ Hz, 2H), 7,12 (dd, $J = 5,3, 1,4$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 8,9, 5,5$ Hz, 2H), 8,55 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 9,30 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H).

4-[4-(4-Fluorofenil)-1-[1-(isoxazol-3-ilmetil)piperidin-4-il]-2-metil-1H-imidazol-5-il]pirimidina (14)

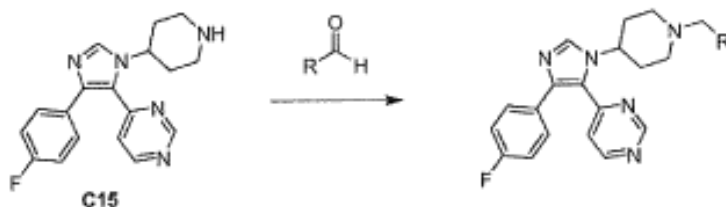
El compuesto 14 se preparó a partir de la 4-[4-(4-fluorofenil)-2-metil-1-piperidin-4-il-1H-imidazol-5-il]pirimidina (C31) según el procedimiento general para la síntesis de la 4-[4-(4-fluorofenil)-1-[1-(isoxazol-3-ilmetil)piperidin-4-il]-1H-imidazol-5-il]-*N*-metilpirimidin-2-amina (5) en el Ejemplo 5, excepto que se llevaron a cabo las extracciones con diclorometano, y el eluyente usado para la cromatografía fue 5 % de metanol en diclorometano. Se obtuvo el producto como un sólido. Rendimiento: 10 mg, 0,024 mmol, 23 %. CLEM m/z 419,6 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,95-2,00 (m, 2H), 2,15 (ddd, $J = 11,8, 11,8, 2,0$ Hz, 2H), 2,27-2,37 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 3,01 (d a, $J = 11,6$ Hz, 2H), 3,67 (s, 2H), 4,48 (tt, $J = 12,4, 4,0$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 8,8, 8,8$ Hz, 2H), 7,12 (dd, $J = 5,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 8,8, 5,4$ Hz, 2H), 8,38 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 9,30 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H).

En las Tablas 1 y 2 se muestran las estructuras de los Ejemplos adicionales. Las Tablas 1 y 2 proporcionan datos físicos e información preparativa para estos Ejemplos adicionales, y la Tabla 3 contiene datos biológicos relevantes de todos los Ejemplos.

Procedimientos

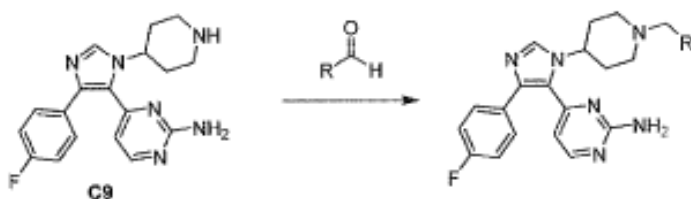
Procedimiento A: Aminación reductora, ejemplificada mediante la síntesis de las 4-[4-(4-fluorofenil)-1-[piperidin(1-sustituido)-4-il]-1H-imidazol-5-il]pirimidinas

(Ejemplo 29)



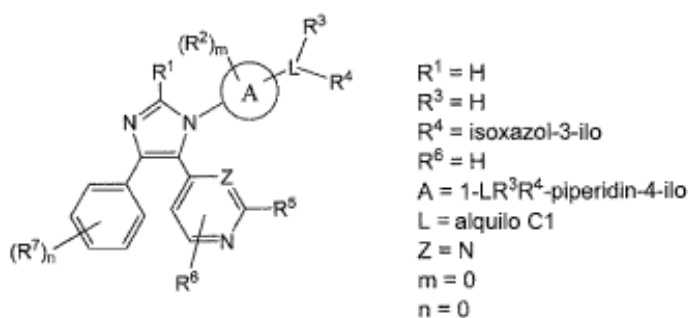
Se añadió una solución de 4-[4-(4-fluorofenil)-1-piperidin-4-il-1H-imidazol-5-il]pirimidina (C15) (0,068 mmol) en dicloroetano (1 ml) a un vial que contenía el aldehído apropiado (0,075 mmol), y se trató la mezcla con trietilamina (0,15 mmol) y ácido acético (0,38 mmol). Se agitó el vial durante 30 minutos, en cuyo momento se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,22 mmol) y se continuó la agitación durante 66 horas más. Se detuvo rápidamente la reacción con solución acuosa de hidróxido de sodio (1 N, 2 ml), añadida a dicloroetano (2 ml) y agitando. Se separó la capa orgánica y se filtró a través de un cartucho de extracción vacío de fase sólida, y se concentró el filtrado *al vacío*. Se disolvió el residuo en dimetil sulfoxido (1 ml) y se purificó mediante HPLC en fase inversa (Columna: Waters XBridge C₁₈, 5 μm ; Fase móvil A: 0,03 % de NH_4OH en agua (v/v); Fase móvil B: 0,03 % de NH_4OH en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 15 % a 95 % de B). Véase la Tabla 2 para los datos de caracterización; en la Tabla 3 se proporciona la actividad biológica.

Procedimiento B: Aminación reductora, ejemplificada mediante la síntesis de las sales de trifluoroacetato de las 4-[4-(4-fluorofenil)-1-[piperidin(1-sustituido)-4-il]-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-aminas (Ejemplos 17-28)



- 5 Una suspensión espesa de la sal clorhidrato de la 4-[4-(4-fluorofenil)-1-piperidin-4-il-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (**C9**) (0,075 mmol) en una mezcla 1:1 de DMF y diclorometano (0,50 ml) se añadió a un vial que contenía el aldehído apropiado (0,075 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (aproximadamente 50 mg, 0,24 mmol) y se agitó la mezcla durante 18 horas. Se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio (1 N, 1,5 ml) seguida por diclorometano (2,0 ml), y se sometió a vortización el vial durante 15 minutos. Se extrajo la capa acuosa con diclorometano (2 x 1,0 ml), y se concentraron las capas orgánicas combinadas *al vacío*. Se añadió dimetil sulfóxido (0,5 ml) y se purificó mediante HPLC en fase inversa (Columna: Waters Sunfire C₁₈, 5 μm; Fase móvil A: 0,05 % de TFA en agua (v/v); Fase móvil B: 0,05 % de TFA en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 5 % a 95 % de B). Véase la Tabla 2 para los datos de caracterización; en la Tabla 3 se proporciona la actividad biológica.
- 10 **Ensayo de la quinasa.** Se llevó a cabo el ensayo de la quinasa CK1δ en un tampón normalizado que contenía ATP a 10 μM, enzima CK1δ a 2 nM, y el péptido sustrato PLSRTLpSVASLPGL a 42 μM. Se incubó la reacción a 25 °C durante 85 minutos. Se llevó a cabo la inhibición del enzima en presencia tanto de 1 μl de inhibidor de CK1δ, como de DMSO al 4 %. Se llevó a cabo la detección de la salida luminiscente en un lector de placas EnVision de PerkinElmer (PerkinElmer, Waltham, MA) según se describe para el Ensayo de la Quinasa Glo (Promega).
- 15 Se llevó a cabo el ensayo de la quinasa CK1ε en un tampón normalizado que contenía ATP a 10 μM, enzima CK1ε natural a 2,5 nM, y una concentración 42 μM del péptido sustrato PLSRTLpSVASLPGL (Flotow y col., 1990). Se incubó la reacción a 25 °C durante 70 minutos. Se midió la inhibición del enzima en presencia de 1 μl de inhibidor de CK1ε, o de DMSO al 4 %. Se llevó a cabo la detección según se describe para el ensayo de la Quinasa Glo (Promega). Se midió la salida luminiscente en un lector de placas EnVision de PerkinElmer (PerkinElmer, Waltham, MA).
- 20

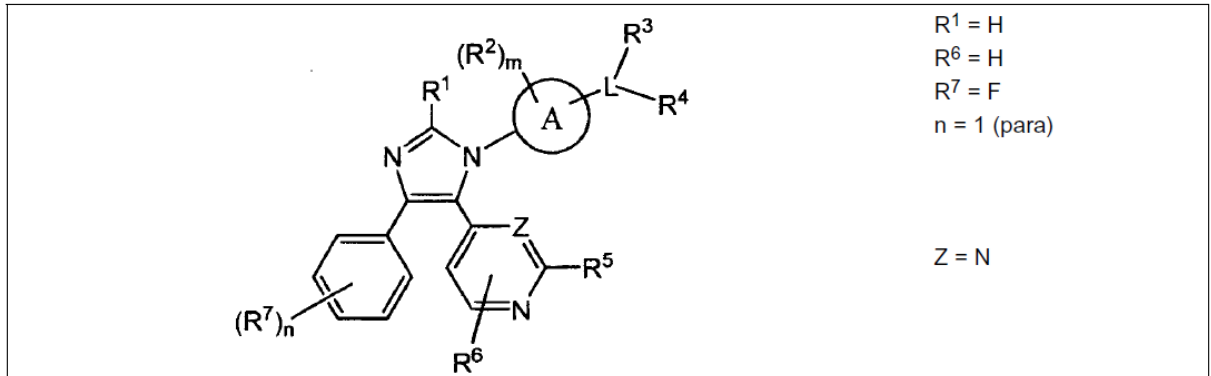
Tabla 1



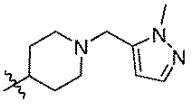
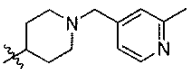
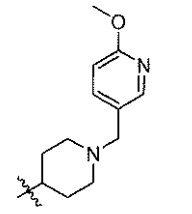
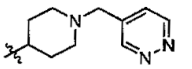
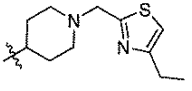
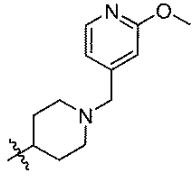
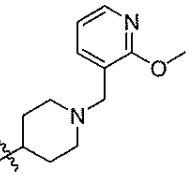
Ej	R ₅	Procedimiento; material de partida	Nombre de la IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm); Espectro de masas: APCL, m/z de iones observado
15	NHMe	Ej. 5; C26	Sal de clorhidrato de la 4-[1-[1-(isoxazol-3-ilmetil)piperidin-4-il]-4-fenil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il]-N-metilpirimidin-2-amina	1,99-2,10 (m, 2H), 2,15-2,22 (m, 4H), 3,01-3,06 (m, 2H), 3,05 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 3H), 3,69 (s, 2H), 4,69 (s a, 1H), 5,18-5,21 (m, 1H), 6,41 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 6,44 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,26-7,33 (m, 3H), 7,48-7,51 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 8,14 (d a, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 8,39 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H); 416, 3 (M+1) ¹
16	H	Ej. 5; C23	4-[1-[1-(isoxazol-3-ilmetil)piperidin-4-il]-4-fenil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il]pirimidina	1,99-2,09 (m, 2H), 2,13-2,18 (m, 2H), 2,23 (ddd, <i>J</i> = 11,9, 11,9, 2,1 Hz, 2H), 3,03 (d a, <i>J</i> = 11,9, 2H), 3,70 (s, 2H), 4,75 (tt, <i>J</i> = 11,9, 4,1 Hz, 1H), 6,40 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 5,3, 1,4 Hz, 1H), 7,30-7,35 (m, 3H), 7,41-7,44 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,39 (d a, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 9,28 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H); 387, 1 (M+1)

¹ datos de RMN y EM obtenidos sobre la base libre, antes de la formación de la sal clorhidrato

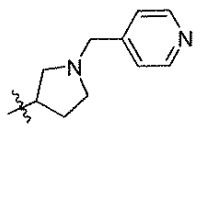
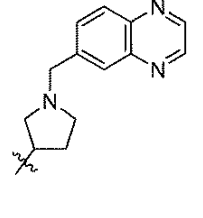
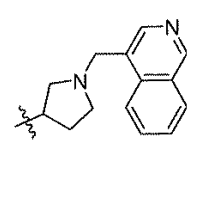
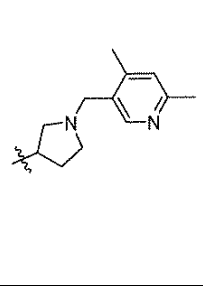
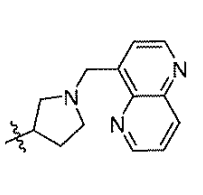
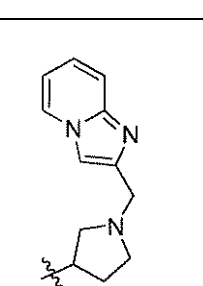
Tabla 2

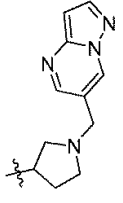
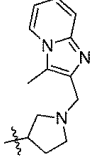
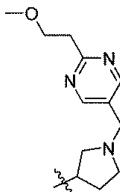


Ej.	Procedimiento; material de partida		R ⁵	Nombre de la IUPAC	Tiempo de retención (min) [procedimiento HPLC en los pies de páginas]	Espectro de masas: m/z de iones observada (M+1) o (M-2)/2
17	B; C9		NH ₂	Sal de trifluoroacetato de la 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-[(3-metilquinoxalin-2-il)metil]piperidin-4-il}-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina	1,05 ²	498,10
18	B; C9		NH ₂	Sal de trifluoroacetato de la 4-[4-(4-fluorofenil)-1-(1-{[6-trifluorometil]piridin-3-il}metil)piperidin-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina	1,05 ²	498,10
19	B; C9		NH ₂	Sal de trifluoroacetato de la 4-[4-(4-fluorofenil)-1-[1-(1,3-tiazol-5-ilmetil)piperidin-4-il]-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina	0,88 ²	436,11

20	B; C9		NH ₂	Sal de trifluoroacetato de la 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-[(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)metil]piperidin-4-il}-1 <i>H</i> -imidazol-5.il]pirimidin-2-amina	0,90 ²	433,17
21	B; C9		NH ₂	Sal de trifluoroacetato de la 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-[(2-metilpiridin-4-il)metil]piperidin-4-il}-1 <i>H</i> -imidazol-5-il]pirimidin-2-amina	0,85 ²	444,18
22	B; C9		NH ₂	Sal de trifluoroacetato de la 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]piperidin-4-il}-1 <i>H</i> -imidazol-5-il]pirimidin-2-amina	0,97 ²	460,16
23	B; C9		NH ₂	Sal de trifluoroacetato de la 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-[(piridazin-4-il)metil]piperidin-4-il}-1 <i>H</i> -imidazol-5-il]pirimidin-2-amina	0,88 ²	431,15
24	B; C9		NH ₂	Sal de trifluoroacetato de la 4-[1-{1-[(4-etil-1,3-tiazol-2-il)metil]piperidin-4-il}-4-(4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -imidazol-5-il]pirimidin-2-amina	1,02 ²	464,13
25	B; C9		NH ₂	Sal de trifluoroacetato de la 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]piperidin-4-il}-1 <i>H</i> -imidazol-5-il]pirimidin-2-amina	0,97 ²	460,16
26	B; C9		NH ₂	Sal de trifluoroacetato de la 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-[(2-metoxipiridin-3-il)metil]piperidin-4-il}-1 <i>H</i> -imidazol-5-il]pirimidin-2-amina	0,96 ²	460,16

27	B; C9		NH ₂	Sal de trifluoroacetato de la 4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-[(2-metilpirimidin-5-il)metil]piperidin-4-il}-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina	0,89 ²	445,17
28	B; C9		NH ₂	Sal de trifluoroacetato de la 4-[1-{1-[(2-ciclopropilpirimidin-4-il)metil]piperidin-4-il}-4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina	0,99 ²	471,18
29	A; C15		H	4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]piperidin-4-il}-1H-imidazol-5-il]pirimidina	2,14 ³	419,22
30	B ⁴ ; C18		NH ₂	4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-[(6-metilpiridin-2-il)metil]pirrolidin-3-il}-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina	2,22 ¹	430,24
31	B ⁴ ; C18		NH ₂	4-[1-{1-[(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)metil]pirrolidin-3-il}-4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina	2,32 ¹	448,23
32	B ⁴ ; C18		NH ₂	4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-[(2-metilpiridin-3-il)metil]pirrolidin-3-il}-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina	2,18 ¹	430,24
33	B ⁴ ; C18		NH ₂	4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]pirrolidin-3-il}-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina	2,21 ¹	420,23

34	B ⁴ ; C18		NH ₂	4-{4-(4-fluorofenil)-1-[1-(piridin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1H-imidazol-5-il}pirimidin-2-amina	2,05 ¹	416,23
35	B ⁴ ; C18		NH ₂	4-{4-(4-fluorofenil)-1-[1-(quinoxalin-6-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1H-imidazol-5-il}pirimidin-2-amina	2,21 ¹	467,22
36	B ⁴ ; C18		NH ₂	4-{4-(4-fluorofenil)-1-[1-(isoquinolin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1H-imidazol-5-il}pirimidin-2-amina	2,45 ¹	466,25
37	B ⁴ ; C18		NH ₂	4-[1-{1-[(4,6-dimetilpiridin-3-il)-4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina	2,35 ¹	444,24
38	B ⁴ ; C18		NH ₂	4-{4-(4-fluorofenil)-1-[1-(1,5-naftiridin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1H-imidazol-5-il}pirimidin-2-amina	2,12 ¹	467,22
39	A; C20		H	Sal de trifluoroacetato de la 2-({3-[4-(4-fluorofenil)-5-pirimidin-4-il]-1H-imidazol-1-il}pirrolidin-1-il)metil)imidazo[1,2-a]piridina	1,68 ⁵	220,84

40	A; C20		H	Sal de trifluoroacetato de la 6-((3-[4-(4-fluorofenil)-5-pirimidin-4-il-1 <i>H</i> -imidazol-1-il]pirrolidin-1-il]metil)pirazolo[1,5-a]pirimidina	1,76 ⁵	441,19
41	A; C20		H	Sal de trifluoroacetato de la 2-((3-[4-(4-fluorofenil)-5-pirimidin-4-il-1 <i>H</i> -imidazol-1-il]pirrolidin-1-il]metil)-3-metilimidazo[1,2-a]piridina	1,69 ⁵	454,18
42	A; C20		H	Sal de trifluoroacetato de la 5-((3-[4-(4-fluorofenil)-5-pirimidin-4-il-1 <i>H</i> -imidazol-1-il]pirrolidin-1-il]metil)-2-(2-metoxietil)pirimidina	1,72 ⁵	460,18
<p>¹ Procedimiento HPLC Analítico – Columna: Waters XBridge C₁₈, 4,6 x 50 mm, 3,5 μm; Fase móvil A: 0,1 % de NH₄OH en agua (v/v); Fase móvil B: 0,1 % de NH₄OH en acetonitrilo (v/v); caudal 2 ml/min</p>						

Gradiente:	
0 minutos	5 % de B
4 minutos	95 % de B
5 minutos	95 % de B
<p>² Procedimiento HPLC Analítico – Columna: Advanced Materials Technology Halo C₁₈, 3,0 x 30 mm, 2,7 μm; Fase móvil A: 0,01 % de TFA en agua (v/v), fase móvil B: 0,01 % de TFA en acetonitrilo (v/v); caudal 1,5 ml/min.</p>	

Gradiente:	
0 minutos	5 % de B
2,3 minutos	95 % de B
2,5 minutos	95 % de B
<p>³ Procedimiento HPLC Analítico – Columna: Waters XBridge C₁₈, 4,6 x 50 mm, 3,5 μm; Fase móvil A: 0,1 % de NH₄OH en agua (v/v); Fase móvil B: 0,1 % de NH₄OH en acetonitrilo (v/v); caudal 2 ml/min.</p>	

Gradiente:	
0 minutos	10 % de B
4 minutos	95 % de B
5 minutos	95 % de B
<p>⁴ Se llevó a cabo en este caso la purificación mediante HPLC preparativa según se describe en el Procedimiento A.</p> <p>⁵ Procedimiento HPLC Analítico- Columna. Waters Atlantis dC₁₈, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: 0,1 % de TFA en agua (v/v); Fase móvil B: 0,1 % de TFA en acetonitrilo (v/v); caudal 2 ml/min.</p>	

Gradiente:	
0 minutos	5 % de B
4 minutos	95 % de B
5 minutos	95 % de B

Tabla 3 – Datos Biológicos de los Ejemplos 1 - 42

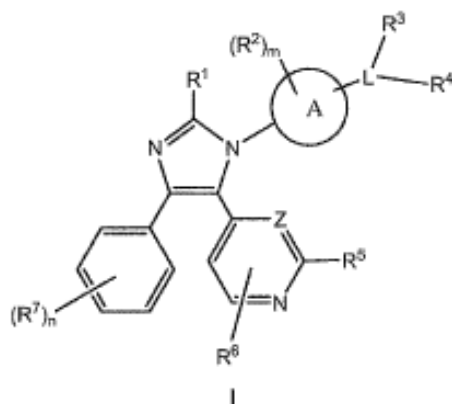
Ej.	CI₅₀ de CKIδ (nM), media geométrica de 2-4 determinaciones	CI₅₀ de CKIε (nM), media geométrica de 2-4 determinaciones
1	163	536
2	16,7	67,4
3	27,8	116
4	<4,17*	18,9*
5	6,86*	32,3*
6	24,0*	126*
7	67,8	193
8	211*	617*
9	281	1360
10	64,6	277
11	790	>3660
12	191	660
13	8,22	40,9
14	140	829
15	18,6	76,1
16	42,8	327
17	32,1	144
18	80,7	394
19	26,8	99,9

ES 2 460 065 T3

20	42,8	244
21	13,0	59,8
22	83,6	482
23	8,51	34,8
24	83,7	382
25	84,3	393
26	51,9	238
27	17,6	83,2
28	54,9	351
29	38,8	268
30	91,6	266
31	47,6	165
32	61,1	150
33	55,1	140
34	76,6	211
35	67,8	170
36	56,3	140
37	46,6	124
38	55,8	158
39	211	644
40	178	798
41	595	1990
42	679	1530
* Media geométrica de 5 – 16 determinaciones		

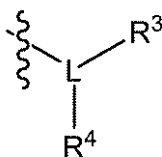
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



o sus sales farmacéuticamente aceptables en la que:

- 5 A es un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno o, alternativamente, A se puede condensar directamente con el anillo al cual está unido mediante R¹;
- L es alquilo C₁₋₃;
- R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₄;
- cada R² es en cada caso alquilo C₁₋₃, flúor, hidroxilo, alcoxi C₁₋₃ o ciano;
- 10 R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₄;
- R⁴ es un heteroarilo de 5 a 10 miembros con de 1 a 3 heteroátomos, sustituidos dado el caso con de 1 a 3 sustituyentes R⁷;
- R⁵ es hidrógeno o -N(R⁸)₂;
- R⁶ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₃;
- 15 cada R⁷ es independientemente halógeno, -(CH₂)_t-F, alquilo C₁₋₃, -CF₃, -(CH₂)_t-cicloalquilo C₃₋₄, -(CH₂)_t-O-alquilo C₁₋₃, -(CH₂)_t-ciano o -(CH₂)_t-hidroxi;
- Z es N o CR⁹;
- cada R⁸ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₃;
- R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o halógeno;
- 20 m es 0, 1 o 2;
- n es 0, 1 o 2;
- t es 0, 1 o 2.
- 25 2. Un compuesto según la reivindicación 1 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que A es un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que contiene nitrógeno y



está unido al anillo N;

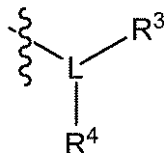
L es alquilo C₁

cada R² es independientemente alquilo C₁₋₃ o flúor;

cada R^7 es independientemente halógeno, $-(CH_2)_t-F$, alquilo C_{1-3} , $-CF_3$, $-(CH_2)_t$ -cicloalquilo C_{3-4} o $-(CH_2)_t-O$ -alquilo C_{1-3} .

3. Un compuesto según la reivindicación 2 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que A es un heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene nitrógeno,

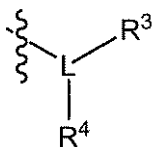
5 siendo dicho heterocicloalquilo pirrolidina y



está unido al anillo N de la pirrolidina y m es cero.

4. un compuesto según la reivindicación 2 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que A es un heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene nitrógeno,

10 siendo dicho heterocicloalquilo piperidina y



está unido al anillo N de la piperidina y m es cero.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en el que n es 1 y R^7 es flúor.

15 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en el que Z es N y R^5 es $-N(R^8)_2$, en el que cada R^8 es hidrógeno.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} .

20 8. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en el que R^4 es un heteroarilo de 5 miembros en donde dicho heteroarilo es un isoxazol opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes R^7 y t es cero.

9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en el que R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} .

10. Un compuesto de la reivindicación 1 que se selecciona de:

25 4-{4-(4-Fluorofenil)-1-[1-(pirimidin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-1 H-imidazol-5-il}pirimidin-2-amina;

4-{4-(4-Fluorofenil)-1-[1-(isoxazol-3-ilmetil)piperidin-4-il]-1 H-imidazol-5-il}pirimidin-2-amina;

4-{4-(4-Fluorofenil)-1-[1-(isoxazol-3-ilmetil)piperidin-4-il]-1 H-imidazol-5-il}-N-metilpirimidin-2-amina;

4-{4-(4-Fluorofenil)-1-[1-(isoxazol-3-ilmetil)piperidin-4-il]-1 H-imidazol-5-il}pirimidina;

4-{4-(4-Fluorofenil)-1-[1-(isoxazol-3-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1 H-imidazol-5-il}pirimidin-2-amina;

30 2-[[4-(4-fenil-5-pirimidin-4-il-1 H-imidazol-1-il)piperidin-1-il]metil]pirimidina;

N-Metil-4-{4-fenil-1-[1-(pirimidin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-1 H-imidazol-5-il}pirimidin-2-amina;

4-{1-[1-(isoxazol-3-ilmetil)piperidin-4-il]-4-fenil-1 H-imidazol-5-il}pirimidin-2-amina;

4-{1-[1-(isoxazol-3-ilmetil)piperidin-4-il]-4-fenil-1 H-imidazol-5-il}-N-metilpirimidin-2-amina;

4-{4-(4-fluorofenil)-1-[1-(1,3-tiazol-5-ilmetil)piperidin-4-il]-1 H-imidazol-5-il}pirimidin-2-amina;

35 4-[4-(4-fluorofenil)-1-[1-[(2-metilpiridin-4-il)metil]piperidin-4-il]-1 H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

y

4-[4-(4-fluorofenil)-1-[1-(piridazin-4-ilmetil)piperidin-4-il]-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina,

4-[4-(4-fluorofenil)-1-{1-[(2-metilpirimidin-5-il)metil]piperidin-4-il}-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo para usar en la inhibición de la actividad de CK1 delta o CK1 épsilon en un paciente.

12. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 11 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que dicha inhibición de la actividad de CK1 delta o CK1 épsilon tiene como resultado un alargamiento del periodo del ritmo circadiano.

10 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo para uso en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno neurológicos o psiquiátricos.

14. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 13 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que dicha enfermedad o trastorno es un trastorno del estado de ánimo o un trastorno del sueño.

15 15. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 14 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que el trastorno del estado de ánimo se selecciona del grupo que consiste en un trastorno depresivo y un trastorno bipolar.

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto **de acuerdo con una cualquiera** de las reivindicaciones **1 a 10** o **una** sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20