



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0713576-9 A2**

(22) Data de Depósito: 26/06/2007
(43) Data da Publicação: 23/10/2012
(RPI 2181)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 405/14
A61K 31/506
A61P 25/28
C07D 401/14
C07D 403/14

(54) Título: COMPOSTO, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO, E, MÉTODOS PARA PREVENIR E/OU TRATAR CONDIÇÃO, DISTÚRBIO E DOENÇA, PARA AUMENTAR A FORMAÇÃO ÓSSEA, PARA AUMENTAR A FORMAÇÃO ÓSSEA DE ESTRUTURA ESPONJOSA E/OU NOVA FORMAÇÃO ÓSSEA, PARA AUMENTAR A DENSIDADE MINERAL ÓSSEA, PARA REDUZIR A INCIDÊNCIA DE FRATURA E PARA MELHORAR A CICATRIZAÇÃO DE FRATURA, E, PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO

(57) Resumo: COMPOSTO, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO, E, MÉTODOS PARA PREVENIR E/OU TRATAR CONDIÇÃO, DISTÚRBIO E DOENÇA, PARA AUMENTAR A FORMAÇÃO ÓSSEA, PARA AUMENTAR A FORMAÇÃO ÓSSEA, PARA AUMENTAR A DENSIDADE MINERAL ÓSSEA, PARA REDUZIR A INCIDÊNCIA DE FRATURA E PARA MELHORAR A CICATRIZAÇÃO DE FRATURA, E, PROCESSOS PARA PREPARAR UM COMPOSTO. A presente invenção diz respeito a um composto da fórmula como uma base livre ou um sal farmaceuticamente aceitável deste. A presente invenção também diz respeito a formulações farmacêuticas contendo o dito composto e ao uso do dito composto em terapia. A presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de composto da fórmula (I) e a intermediários inéditos usados neles.

(30) Prioridade Unionista: 27/06/2006 US 60/816756

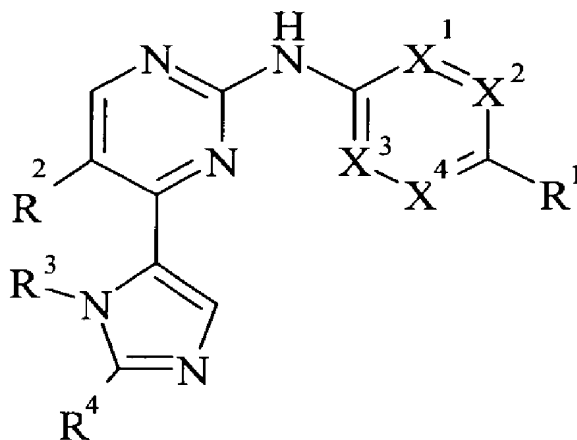
(73) Titular(es): Astrazeneca AB

(72) Inventor(es): Didier Rotticci, Fernando Huerta, Fredrik Lake, Jeremy Burrows, Karin Staaf, Tobias Rein, Torben Pedersen, Ulrika Yngve

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT SE2007000620 de 26/06/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/002244 de 03/01/2008



“COMPOSTO, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO, E, MÉTODOS PARA PREVENIR E/OU TRATAR CONDIÇÃO, DISTÚRPIO E DOENÇA, PARA AUMENTAR A FORMAÇÃO ÓSSEA, PARA AUMENTAR A FORMAÇÃO ÓSSEA DE

5 ESTRUTURA ESPONJOSA E/OU NOVA FORMAÇÃO ÓSSEA, PARA AUMENTAR A DENSIDADE MINERAL ÓSSEA, PARA REDUZIR A INCIDÊNCIA DE FRATURA E PARA MELHORAR A CICATRIZAÇÃO DE FRATURA, E, PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO”

CAMPO TÉCNICO DE PRESENTE INVENÇÃO

10 A presente invenção diz respeito a compostos inéditos da fórmula (I), como uma base livre ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, a formulações farmacêuticas contendo os ditos compostos e ao uso dos ditos compostos em terapia. A presente invenção diz respeito adicionalmente a um processo para a preparação de compostos da fórmula (I) e para

15 intermediários inéditos usados neles.

FUNDAMENTO DA PRESENTE INVENÇÃO

Glicogênio sintase quinase 3 (GSK3) é um composto proteína serina/treonina quinase de duas isoformas (α e β), que são codificadas por genes distintos, mas são altamente homólogas no domínio catalítico. GSK3 é

20 altamente expresso no sistema nervoso o central e periférico. GSK3 fosforila diversos substratos incluindo tau, β -catenina, glicogênio sintase, piruvato desidrogenase e fator de iniciação de alongamento 2b (eIF2b). Insulina e fatores de crescimento ativam a proteína quinase B, que fosforila GSK3 no resíduo 9 de serina e inativa-o.

25 *Mal de Alzheimer (AD), demências e taupatias*

AD é caracterizada por declínio cognitivo, disfunção colinérgica e morte neuronal, tranças neurofibrilares e placas senis consistindo em depósitos β -amilóide. A sequência desses eventos em AD não está clara, mas acredita-se estar relacionada. Glicogênio sintase quinase 3 β

(GSK3 β) ou Tau fosforilando quinase seletivamente fosforila a proteína Tau associada com microtúbulo em neurônios em sítios que são hiperfosforilados em cérebros com AD. Tau hiperfosforilado tem menor afinidade com microtúbulos e acumula como filamentos helicoidais pareados, que são os componentes principais que constituem tranças neurofibrilares e filamentos de neutrófilo em cérebros com AD. Isto resulta em despolimerização de microtúbulos, que leva a secar novamente os axônios e a distrofia neurítica. Tranças neurofibrilares são consistentemente encontradas em doenças tais como AD, esclerose lateral amiotrófica, parkinsonismo-demência de Gaum, degeneração corticobasal, demência pugilística e traumatismo craniano, síndrome de Down, parkinsonismo pós-encefálico, paralisia supranuclear progressiva, doença de Niemann-Pick e doença de Pick. Além de β -amilóide para resultados de culturas hipocampais primárias em hiperfosforilação de tau e um estado tipo filamentos helicoidais pareados por meio de indução de atividade de GSK3 β , seguido por interrupção de transporte axonal e morte neuronal (Imahori and Uchida, J. Biochem. 1997, 121:179-188). GSK3 β preferencialmente marca tranças neurofibrilares e mostrou ser ativo em neurônios de pré-trança em cérebros com AD. Níveis de proteína GSK3 são também aumentados em 50% em tecido cerebral de pacientes AD. Além do mais, GSK3 β fosforila piruvato deidrogenase, uma enzima chave na via glicolítica e impede a conversão de piruvato em acetil-Co-A (Hoshi et al., PNAS 1996, 93: 2719-2723). Acetil-Co-A é crítico para a síntese de acetilcolina, um neurotransmissor com funções cognitivas. Acúmulo de β -amilóide é um evento precoce em AD. Camundongos GSK Tg apresentam maiores níveis de β -amilóide em cérebro. Também, camundongos PDAPP alimentados com Lítio apresentam menores níveis de β -amilóide em hipocampo e menor área de placa de amilóide (Su et al., Biochemistry 2004, 43: 6899-6908). Assim, inibição de GSK3 β pode ter efeitos benéficos na progressão bem como nos déficits cognitivos associados com mal de

Alzheimer e outras doenças supra referidas.

Doenças neurodegenerativas crônicas e agudas

Ativação mediada pelo fator de crescimento da via PI3K /Akt mostrou desempenhar um papel chave em sobrevivência neuronal. A ativação desta via resulta em inibição de GSK3 β . Estudos recentes (Bhat et. al., PNAS 2000, 97: 11074-11079) indicam que a atividade de GSK3 β é maior em modelos celulares e animais de neurodegeneração tais como isquemia cerebral ou após privação do fator de crescimento. Por exemplo, a fosforilação de sítio ativo foi maior em neurônios vulneráveis a apoptose, um tipo de morte celular comumente ocorre nas doenças degenerativas crônicas e agudas tais como distúrbios cognitivos, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, doença de Huntington e demência de HIV e lesão cerebral traumática; e como em acidente vascular cerebral isquêmico. Lítio foi neuroprotetor na inibição de apoptose em células e no cérebro em doses que resultaram na inibição de GSK3 β . Assim inibidores de GSK3 β podem ser usados na atenuação do curso de doenças neurodegenerativas.

Distúrbios bipolares (BD)

Distúrbios bipolares são caracterizados por episódios maníacos e episódios depressivos. Lítio foi usado para tratar BD com base em seus efeitos estabilizantes de humor. A desvantagem de lítio é a janela terapêutica estreita e o perigo de overdose que pode levar a intoxicação por lítio. A descoberta que lítio inibe GSK3 em concentrações terapêuticas aumentou a possibilidade de que esta enzima representa um alvo chave de ação de lítio no cérebro (Stambolic et al., Curr. Biol. 1996, 68(12):1664-1668, 1996; Klein and Melton; PNAS 1996, 93:8455-8459; Gould et al., Neuropsychopharmacology, 2005, 30:1223-1237). Inibidor de GSK3 mostrou reduzir o tempo de imobilização em teste de nado forçado, um modelo para avaliar em comportamento depressivo (O'Brien et al., J Neurosci 2004, 24(30): 6791-6798). GSK3 foi associado com um polimorfismo encontrado

em distúrbio bipolar II (Szczepankiewicz et al., Neuropsychobiology. 2006, 53: 51-56). Inibição de GSK3 β pode portanto ser de relevância terapêutica no tratamento de BD bem como em pacientes AD que têm distúrbios efetivos.

Esquizofrenia

- 5 Evidência de acúmulo implica atividade anormal de GSK3 em distúrbios do humor e esquizofrenia. GSK3 é envolvido em cascatas de transdução de sinal de processos celulares múltiplos, particularmente durante o desenvolvimento dos nervos. (Kozlovsky et al., Am. J. Psychiatry, 2000, 157, 5: 831-833) observou que níveis de GSK3 β foram 41% menores nos
- 10 pacientes com esquizofrenia do que na comparação em questão. Este estudo indica que esquizofrenia envolve patologia neurodesenvolvimental e que abnormal regulação de GSK3 pode desempenhar um papel em esquizofrenia. Além do mais, níveis menores de β -catenina foram reportados em pacientes apresentando esquizofrenia (Cotter et al., Neuroreport 1998, 9(7):1379-1383).
- 15 Antipsicótico atípico tais como olanzapina, clozapina, quetiapina e ziprasidona inibe GSK3 aumentando fosforilação ser9, sugerindo que antipsicóticos podem exercer seus efeitos benéficos por meio de inibição de GSK3 (Li X. et al., Int. J. of Neuropsychopharmacol, 2007, 10: 7-19, Epubl. 2006, May 4).

20 *Diabetes*

- Insulina estimula síntese de glicogênio em músculos esqueléticos por meio da desfosforilação e assim a ativação de glicogênio sintase. Em condições de repouso, GSK3 fosforila e inativa glicogênio sintase por meio de desfosforilação. GSK3 é também sobre-expresso em músculos de
- 25 pacientes diabéticos Tipo II (Nikoulina et al., Diabetes 2000 Feb; 49(2): 263-71). Inibição de GSK3 aumenta a atividade de glicogênio sintase diminuindo dessa forma níveis de glicose por sua conversão em glicogênio. Em modelos de diabetes animais, inibidores de GSK3 diminuíram os níveis de plasma de glicose até 50% (Cline et al., Diabetes, 2002, 51: 2903-2910; Ring et al.,

Diabetes 2003, 52: 588-595). Inibição de GSK3 pode portanto ser de relevância terapêutica no tratamento de diabetes Tipo I e Tipo II e neuropatia diabética.

Alopécia

5 GSK3 fosforila e degrada β -catenina. β -catenina é um efetor da via para síntese de ceratonina. A estabilização de β -catenina pode ser levada a aumentar o desenvolvimento capilar. Camundongos que expressam um β -catenina estabilizada por mutação de sítios fosforilados por GSK3 passa por um processo que se parece de morfogênese de cabelo novo (Gat et al., 10 Cell, 1998, 95(5): 605-14)). Os folículos novos formaram glândulas sebáceas e papila dérmica, normalmente estabelecidas apenas em embriogênese. Assim inibição de GSK3 pode oferecer tratamento para calvície.

Doença inflamatória

15 A descoberta de que inibidores de GSK3 fornecem efeitos antiinflamatórios aumenta a possibilidade de usar inibidores de GSK3 para intervenção terapêutica em doenças inflamatórias. (Martin et al., Nat. Immunol. 2005, 6(8): 777-784; Jope et al., Neurochem. Res. 2006, DOI 10.1007/s11064-006-9128-5)). Inflamação é uma característica comum de uma ampla faixa de condições, incluindo mal de Alzheimer e distúrbios do humor. 20

Câncer

25 GSK3 é sobre-expresso em células cancerígenas de ovário, mama e próstata, e dados recentes sugerem que GSK3b pode ter um papel na contribuição para proliferação celular e vias de sobrevivência em diversos tipos de tumor sólido. GSK3 desempenha um importante papel em diversos sistemas de transdução de sinal que influenciam a proliferação celular e sobrevivência tais como WNT, quinase PI3 e NFkB. MEFs deficiente de GSK3b indica um papel crucial em via de NFkB mediado por sobrevivência celular (Ougolkov AV and Billadeau DD., Future Oncol. 2006 Feb; 2(1): 91-

100.). Assim, inibidores de GSK3 podem inibir crescimento e sobrevivência de tumores sólidos, incluindo pancreático, cólon e câncer de próstata.

Distúrbios e condições relacionados a osso

Mostrou-se que inibidores de GSK3 podem ser usados para
 5 tratamento de distúrbios relacionados a osso. Isto foi discutido em por
 exemplo, Tobias et al., Expert Opinion on Therapeutic Targets, Feb 2002, pp
 41-56. Inibidores de GSK3 poderiam ser usados para tratamento de distúrbios
 relacionados a osso ou outras condições, que envolve uma necessidade de
 formação óssea nova e aumentada. Remodelamento do esqueleto é um
 10 processo contínuo, controlado por hormônios sistêmicos tal como hormônio
 da paratireóide (PTH), fatores locais (por exemplo, prostaglandina E2),
 citocinas e outras substâncias biologicamente ativas. Dois tipos de células são
 de capital importância: osteoblastos (responsável por formação óssea) e
 osteoclastos (responsável por reabsorção óssea). Por meio do RANK, ligante
 15 RANK e sistema regulatório de osteoprotegerina desses dois tipos de células
 interagem para manter a renovação óssea normal (Bell NH, Current Drug
 Targets – Immune, Endocrine & Metabolic Disorders, 2001, 1:93-102).

Osteoporose é um distúrbio do esqueleto em que baixa massa
 óssea e deterioração da microarquitetura óssea leva a maior fragilidade óssea
 20 e risco de fratura. Para tratar a osteoporose, as duas estratégias principais são
 tanto inibir a reabsorção óssea quanto estimular a formação óssea. A maioria
 dos medicamentos atualmente no comércio para o tratamento do osteoporose
 age para aumentar a massa óssea, inibindo reabsorção óssea osteoclástica.
 Reconhece-se que um medicamento com a capacidade de aumentar a
 25 formação óssea seria de grande valor no tratamento de osteoporose bem como
 tendo o potencial para melhorar a cicatrização de fratura em pacientes.

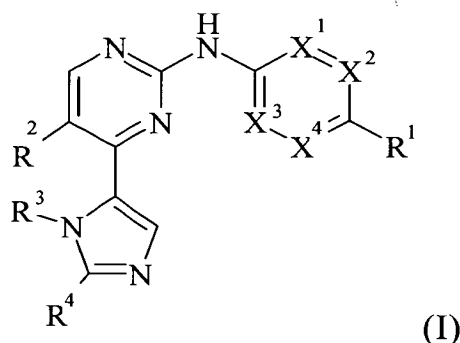
Recentes estudos *in vitro* sugerem um papel de GSK3 β na
 diferenciação de osteoblasto. Primeiro, mostrou-se que glicocorticóides
 inibem progressão do ciclo celular durante a diferenciação de osteoblasto na

cultura. O mecanismo por trás deste é a ativação de GSK3 β em osteoblastos, resultando em infra-regulação de c-Myc e impedimento da transição do ciclo celular de G₁/S. O nível de c-Myc do ciclo celular atenuado e reduzido retorna ao normal quando GSK3 β é inibido usando cloreto de lítio (Smith et al., J. Biol. Chem., 2002, 277: 18191-18197). Segundo, a inibição de GSK3 β na linha celular pluripotente mesenquimal C3H10T1/2 leva a um aumento significativo em atividade de sinalização de β -catenina endógena. Isto, por sua vez, induz a expressão de fosfatase alcalina mRNA e proteína, um marcador de diferenciação de osteoblasto mais cedo (Bain et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 2003, 301: 84-91).

REVELAÇÃO DA PRESENTE INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito a um composto da fórmula

(I):



em que:

R¹ é selecionado de sulfamoíla, carbamoíla, um grupo -R⁵-R⁶ e um anel saturado de 4 a 7 membros ligado a nitrogênio que opcionalmente contém um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre adicional; em que o dito anel é opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R⁷; e em que, se o dito anel contiver um átomo de nitrogênio adicional, esse nitrogênio é opcionalmente substituído por R⁸;

pelo menos um de X¹, X², X³ e X⁴ é selecionado de N, os outros três X¹, X², X³ ou X⁴ são independentemente selecionados de N ou C(R⁹), desde que não mais que dois de X¹, X², X³ ou X⁴ sejam selecionados de N;

R^2 é halo ou ciano;

R^3 é metil, 3-tetraidropiranila ou 4-tetraidropiranila, em que o grupo tetraidropiranila é opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^{10} ;

5 R^4 é selecionado de hidrogênio, halo, ciano e alquila C_{1-3} , em que alquila C_{1-3} é opcionalmente substituído com um ou mais halo;

R^5 é selecionado de -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R^{11})-, -S(O)_r- e -SO₂N(R^{12})-; em que R^{11} e R^{12} são independentemente selecionados de hidrogênio ou alquila C_{1-6} e o dito alquila é opcionalmente substituído por
10 um ou mais R^{13} ; e r é 0, 1 ou 2;

R^6 é selecionado de alquila C_{1-6} , carbociclila e heterociclila; em que R^6 é opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^{14} ; e em que, se o dito heterociclila contiver uma fração de -NH-, esse nitrogênio é opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{15} ;

15 R^7 é selecionado de halo, ciano, hidróxi, trifluorometóxi, alcóxi C_{1-3} e alquila C_{1-3} , em que o dito alquila C_{1-3} é opcionalmente substituído por um ou mais halo;

R^9 é selecionado de hidrogênio, halo, ciano, hidróxi, amino, alquila C_{1-3} e alcóxi C_{1-3} ;

20 R^{10} , R^{13} e R^{14} são independentemente selecionados de halo, ciano, hidróxi, amino, sulfamoíla, alquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} alcóxi C_{1-6} , *N*-(alquil C_{1-6})amino, *N,N*-(alquil C_{1-6})₂amino, alcanoilamino C_{1-6} , *N*-(alquil C_{1-6})carbamoíla, *N,N*-(alquil C_{1-6})₂carbamoíla, alquil C_{1-6} S(O)_a em que a é 0 a 2, *N*-(alquil C_{1-6})sulfamoíla, *N,N*-(alquil C_{1-6})₂sulfamoíla, alquil C_{1-6} sulfonilamino, carbociclila, heterociclila, carbociclilalquil C_{1-3} - R^{16} -, heterociclilalquil C_{1-3} - R^{17} -, carbociclil- R^{18} - e heterociclil- R^{19} -; em que R^{10} , R^{13} e R^{14} são independentemente substituídos um do outro no carbono por um ou mais R^{20} ; e em que, se o dito heterociclila contiver uma fração de -NH-, esse nitrogênio é opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{21} ;

R^{16} , R^{17} , R^{18} e R^{19} são independentemente selecionados de -O-, -N(R^{22})-, -C(O)-, -N(R^{23})C(O)-, -C(O)N(R^{24})-, -S(O)_s-, -SO₂N(R^{25})- e -N(R^{26})SO₂-; em que R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} e R^{26} são independentemente selecionados de hidrogênio e alquilaC₁₋₆; e s é 0, 1 ou 2;

5 R^8 , R^{15} e R^{21} são independentemente selecionados de alquilaC₁₋₄, carbociclila, heterociclila, -alquilcarbociclilaC₁₋₄, -alquileterociclilaC₁₋₄, alcanoílaC₁₋₄, alquilsulfonilaC₁₋₄ e alcoxycarbonila C₁₋₄; em que R^8 , R^{15} e R^{21} independentemente um do outro podem ser opcionalmente substituídos no carbono por um ou mais R^{27} ; e

10 R^{20} e R^{27} são independentemente selecionados de halo, ciano, hidróxi, trifluorometóxi, trifluorometila, amino, metila, etila, fenila, ciclopropila, ciclobutila, metóxi, etóxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, mesila, etilsulfonila e fenila;

15 como uma base livre ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

Um aspecto da presente invenção diz respeito a um composto da fórmula (I), em que

20 R^1 é um grupo - R^5 - R^6 ou um anel saturado de 4 a 7 membros ligado a nitrogênio que opcionalmente contém um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre adicional; em que o dito anel pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^7 ; e em que, se o dito anel contiver um átomo de nitrogênio adicional, esse nitrogênio é opcionalmente substituído por R^8 ;

25 pelo menos um de X^1 , X^2 , X^3 e X^4 é selecionado de N, os outros três X^1 , X^2 , X^3 ou X^4 são independentemente selecionados de N ou C(R^9), desde que não mais que dois de X^1 , X^2 , X^3 ou X^4 sejam selecionados de N;

R^2 é halo ou ciano;

R^3 é metila ou 4-tetraidropiranila, em que o dito grupo

tetraidropiranila é opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^{10} ;

R^4 é selecionado de hidrogênio, halo, ciano e alquila C_{1-3} , em que o dito alquila C_{1-3} é opcionalmente substituído com um ou mais halo;

R^5 é selecionado de -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R^{11})-, -S(O) $_r$ - e -SO $_2$ N(R^{12})-; em que R^{11} e R^{12} são independentemente selecionados de hidrogênio ou alquila C_{1-6} e o dito alquila é opcionalmente substituído por um ou mais R^{13} ; e r é 0 ou 2;

R^6 é selecionado de alquila C_{1-6} , carbociclila e heterociclila; em que R^6 é opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^{14} ; e em que, se o dito heterociclila contiver uma fração de -NH-, esse nitrogênio é opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{15} ;

R^7 é selecionado de halo, ciano, hidróxi, trifluorometóxi, alcóxi C_{1-3} e alquila C_{1-3} , em que o dito alquila C_{1-3} é opcionalmente substituído por um ou mais halo;

R^9 é selecionado de hidrogênio, halo, ciano, hidróxi, alquila C_{1-3} e alcóxi C_{1-3} ;

R^{10} , R^{13} e R^{14} são independentemente selecionados de halo, ciano, hidróxi, amino, sulfamoíla, alquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} alcóxi C_{1-6} , N -(alquil C_{1-6})amino, N,N -(alquil C_{1-6}) $_2$ amino, alcanoilamino C_{1-6} , N -(alquil C_{1-6})carbamoíla, N,N -(alquil C_{1-6}) $_2$ carbamoíla, alquil C_{1-6} S(O) $_a$ em que a é 0 a 2, N -(alquil C_{1-6})sulfamoíla, N,N -(alquil C_{1-6}) $_2$ sulfamoíla, alquilsulfonilaminol C_{1-6} , carbociclila, heterociclila, carbociclilalquil C_{1-3} - R^{16} -, heterociclilalquil C_{1-3} - R^{17} -, carbociclil- R^{18} - e heterociclil- R^{19} -; em que R^{10} , R^{13} e R^{14} independentemente um do outro são opcionalmente substituídos no carbono por um ou mais R^{20} ; e em que, se o dito heterociclila contiver uma fração de -NH-, esse nitrogênio é opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{21} ;

R^{16} , R^{17} , R^{18} e R^{19} são independentemente selecionados de -O-, -N(R^{22})-, -C(O)-, -N(R^{23})C(O)-, -C(O)N(R^{24})-, -S(O) $_s$ -, -SO $_2$ N(R^{25})- e -

$N(R^{26})SO_2$; em que R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} e R^{26} são independentemente selecionados de hidrogênio ou alquila C_{1-6} ; e s é 0, 1 ou 2;

R^8 , R^{15} e R^{21} são independentemente selecionados de alquila C_{1-4} , carbociclila, heterociclila, -alquilcarbociclila C_{1-4} , -alquileterociclila C_{1-4} , alcanoíla C_{1-4} , alquilsulfonila C_{1-4} e alcoxicarbonila C_{1-4} ; em que R^8 , R^{15} e R^{21} independentemente um do outro podem ser opcionalmente substituídos no carbono por um ou mais R^{27} ; e

R^{20} e R^{27} são independentemente selecionados de halo, ciano, hidróxi, trifluorometóxi, trifluorometila, amino, metila, etila, fenila, ciclopropila, ciclobutila, metóxi, etóxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, mesila e etilsulfonila;

como uma base livre ou um sal farmaceuticamente aceitável, um éster hidrolisável *in vivo*, solvato ou solvato de um sal deste.

Qualquer ou todos os compostos da presente invenção têm um efeito de inibição potente em GSK3 além de um efeito de inibição seletivo em GSK3.

Um outro aspecto da presente invenção diz respeito a um composto da fórmula (I), em que R^2 é halo

Ainda um outro aspecto da presente invenção diz respeito a um composto da fórmula (I), em que R^2 é flúor.

Um outro aspecto da presente invenção diz respeito a um composto da fórmula (I), em que R^3 é 4-tetraidropiranila ou metila.

Ainda um outro aspecto da presente invenção diz respeito a um composto da fórmula (I), em que R^4 é hidrogênio ou alquila C_{1-3} , em que o dito alquila C_{1-3} é opcionalmente substituído com um ou mais halo. De acordo com uma modalidade da presente invenção, R^4 é alquila C_{1-3} . De acordo com uma outra modalidade da presente invenção, R^4 é metila. De acordo com uma modalidade da presente invenção, R^4 é trifluorometila.

Um aspecto da presente invenção diz respeito a um composto

da fórmula (I), em que R^5 é $-C(O)-$ ou $-S(O)_r-$; e r é 0 ou 2. De acordo com uma modalidade da presente invenção, R^5 é $-C(O)-$. De acordo com uma modalidade da presente invenção, $-S(O)_r-$; e r é 2.

Um aspecto da presente invenção diz respeito a um composto da fórmula (I), em que R^5 é $-O-$ ou $C(O)O-$.

Um outro aspecto da presente invenção diz respeito a um composto da fórmula (I), em que R^5 é $-C(O)N(R^{11})-$ ou $-SO_2N(R^{12})-$; em que R^{11} e R^{12} são independentemente selecionados de hidrogênio ou alquila C_{1-6} .

Ainda um outro aspecto da presente invenção diz respeito a um composto da fórmula (I), em que R^6 é alquila C_{1-6} ou heterociclila; em que R^6 é opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^{14} ; e em que, se o dito heterociclila contiver uma fração de $-NH-$, esse nitrogênio é opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{15} . De acordo com uma modalidade da presente invenção, o dito alquila C_{1-6} é metila, etila, butan-2-il, butan-3-il, propan-2-il ou terc-butila. De acordo com uma outra modalidade da presente invenção, o dito heterociclila é selecionado de morfolinila, homomorfolinila, piperidinila, pirrolidinila, azetidinila, piperazinila, homopiperidinila e homopiperazinila. Ainda de acordo com uma outra modalidade da presente invenção, o dito heterociclila é selecionado de piperidinila, pirrolidinila, azetidinila e piperazinila.

De acordo com uma modalidade da presente invenção, R^{14} é alcóxi C_{1-6} , halo, alquila C_{1-6} , carbociclila, heterociclila e N,N -(alquil C_{1-6})2amino; em que R^{14} é opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^{20} .

De acordo com uma modalidade da presente invenção, R^{15} é alquila C_{1-4} ou carbociclo; em que R^{15} é opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^{27} .

Um aspecto da presente invenção diz respeito a um composto da fórmula (I), em que R^8 é alquila C_{1-4} , e em que R^8 pode ser opcionalmente

substituído no carbono por um ou mais R^{27} . De acordo com uma modalidade da presente invenção, R^{27} é hidróxi, halo, etóxi, metóxi ou fenila.

Um outro aspecto da presente invenção diz respeito a um composto da fórmula (I), em que pelo menos um de X^2 , X^3 e X^4 é selecionado de N, os outros dois X^2 , X^3 ou X^4 são independentemente selecionados de N ou $C(R^9)$. De acordo com uma modalidade da presente invenção, X^3 ou X^4 é N.

Ainda um outro aspecto da presente invenção diz respeito a um composto da fórmula (I), em que R^9 é hidrogênio, metila, trifluorometila, trifluorometóxi ou halo. De acordo com uma modalidade da presente invenção, R^9 é hidrogênio. De acordo com uma modalidade da presente invenção, um de R^9 é halo. De acordo com uma outra modalidade da presente invenção, o dito halo é cloro.

Outros valores adequados de R^{10} são por exemplo, flúor, ciano, metila e etila e outros valores adequados de R^{11} e R^{12} são por exemplo, hidrogênio e alquila C_{1-3} .

Um aspecto da presente invenção diz respeito a um composto da fórmula (I), em que

R^1 é um grupo $-R^5-R^6$;

pelo menos um de X^1 , X^2 , X^3 e X^4 é selecionado de N, os outros três X^1 , X^2 , X^3 ou X^4 são independentemente selecionados de N ou $C(R^9)$, desde que não mais que dois de X^1 , X^2 , X^3 ou X^4 sejam selecionados de N;

R^2 é halo;

R^3 é metila ou 4-tetraidropiranila;

R^4 é alquila C_{1-3} , em que o dito alquila C_{1-3} é opcionalmente substituído com um ou mais halo;

R^5 é selecionado de $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{11})-$, $-S(O)_r-$ e $-SO_2N(R^{12})-$; em que R^{11} e R^{12} são independentemente selecionados

de hidrogênio ou alquilaC₁₋₆ e o dito alquila é opcionalmente substituído por um ou mais R¹³ e r é 2;

R⁶ é alquilaC₁₋₆ ou heterociclila; em que R⁶ é opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R¹⁴; e em que, se o dito heterociclila
5 contiver uma fração de -NH-, esse nitrogênio é opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R¹⁵;

R⁹ é hidrogênio ou halo;

R¹⁴ é selecionado de halo, alquilaC₁₋₆, carbociclo, N,N-(alquilC₁₋₆)₂amino, heterociclila e alcóxiC₁₋₆; em que R¹⁴ é opcionalmente
10 substituído no carbono por um ou mais R²⁰;

R¹⁵ é alquilaC₁₋₄ ou carbociclo; em que R¹⁵ é opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R²⁷; e R²⁰ e R²⁷ são independentemente selecionados de halo, metóxi, etóxi, e fenila.

Um outro aspecto da presente invenção diz respeito a um
15 composto da fórmula (I) em que R¹ é um grupo -R⁵-R⁶; pelo menos um de X¹, X², X³ e X⁴ é selecionado de N, os outros três X¹, X², X³ ou X⁴ são independentemente selecionados de N ou C(R⁹), desde que não mais que dois de X¹, X², X³ ou X⁴ sejam selecionados de N; R² é halo; R³ é 4-tetraidropiranila;

20 R⁴ é alquilaC₁₋₃; R⁵ é -C(O) ou -S(O)_r- e -SO₂N(R¹²)-; e r é 2; R⁶ é alquilaC₁₋₆ ou heterociclila; em que, se o dito heterociclila contiver uma fração de -NH-, esse nitrogênio é opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R¹⁵; R⁹ é hidrogênio; e R¹⁵ é alquilaC₁₋₄.

A presente invenção também fornece um composto
25 selecionado de:

cloridrato de 5-fluoro-N-[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]-4-[2-metil-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

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

cloridrato de N-[5-cloro-6-(piperidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

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

cloridrato de N-[5-cloro-6-(piperidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-5-fluoro-4-[1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina; e

10 cloridrato de N-[5-cloro-6-(piperidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-5-fluoro-4-[1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

ou outros sais farmaceuticamente aceitáveis ou base livres destes.

A presente invenção também fornece um composto selecionado de:

15 5-fluoro-N-[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-4-[2-metil-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

5-fluoro-N-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-2-il}-4-[2-metil-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

20 5-fluoro-N-{6-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-3-il}-4-[2-metil-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

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

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

25 {5-fluoro-4-[2-metil-3-(tetraidro-piran-4-il)-3H-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-(2-metóxi-pirimidin-5-il)-amina;

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

(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-[5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-

- 4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona;
 [5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-
 2-il]amino]piridin-2-il]-(3-metil-1-piperidil)metanona;
 5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-
 5 il]amino]-*N*-metil-*N*-propan-2-il-piridina-2-carboxamida;
 [5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-
 2-il]amino]piridin-2-il]-[4-(4-fluorofenil)-1-piperidil]metanona;
 (4-etilpiperazin-1-il)-[5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-
 il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona;
 10 (4-butilpiperazin-1-il)-[5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-
 il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona;
N-etil-5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-
 il]pirimidin-2-il]amino]-*N*-propan-2-il-piridina-2-carboxamida;
 [5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-
 15 2-il]amino]piridin-2-il]-(1-piperidil)metanona;
 [5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-
 2-il]amino]piridin-2-il]-(4-propan-2-ilpiperazin-1-il)metanona;
 5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-
 il]amino]-*N,N*-dipropan-2-il-piridina-2-carboxamida;
 20 (2,6-dimetil-1-piperidil)-[5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-
 il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona;
 5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-
 il]amino]-*N,N*-dipropil-piridina-2-carboxamida;
 [5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-
 25 2-il]amino]piridin-2-il]-(4-metóxi-1-piperidil)metanona;
N-etil-5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-
 il]pirimidin-2-il]amino]-*N*-metil-piridina-2-carboxamida;
 [5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-
 2-il]amino]piridin-2-il]-(4-metil-1-piperidil)metanona;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

20 [5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-(4-propilpiperazin-1-il)metanona;

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

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

25 (3,5-dimetil-1-piperidil)-[5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona;

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

Azetidin-1-il-[3-cloro-5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-

il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona;

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

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

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

10 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoro-*N*-{6-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-3-il}pirimidin-2-amina;
N-[6-(azetidin-1-ilcarbonil)-5-cloropiridin-3-il]-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina;

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

15 {5-fluoro-4-[2-metil-3-(tetraidro-piran-4-il)-3*H*-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-[6-(propan-2-ilsulfonil)-piridin-3-il]-amina;

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

20 5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)-2,4-diidroimidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)piridina-2-sulfonamida;

N,N-dimetil-5-[[4-[2-metil-3-(oxan-4-il)-2,4-diidroimidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridina-2-sulfonamida; e

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

25 como uma base livre ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

A presente invenção também fornece um composto selecionado de:

5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-

il]amino]piridina-2-carboxilato de lítio;

Azetidin-1-il-(3,5-dicloropiridin-2-il)metanona;

(3,5-dicloropiridin-2-il)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona;

ácido 5-bromo-piridina-2-sulfônico (2,2,2-trifluoro-etil)-

5 amida;

1-(5-bromo-piridina-2-sulfonil)-4-metil-piperazina;

ácido 5-bromo-piridina-2-sulfônico dimetilamida; e

3,5-dicloro-2-(piperidin-1-ilcarbonil)piridina.

O(s) dito(s) composto(s) pode(m) ser usados como
10 intermediários em processos para obter um composto da fórmula (I).

Neste relatório descritivo o termo “alquila” inclui ambos grupos alquila de cadeia reta e ramificada mas referências aos grupos alquila individuais tais como “propila” são específicas apenas para a versão de cadeia reta. Por exemplo, “alquila_{C₁₋₆}” e “alquila_{C₁₋₄}” incluem metila, etila, propila,
15 isopropila e *t*-butila. Entretanto, referências aos grupos alquila individuais tais como ‘propila’ são específicas apenas para a versão de cadeia reta e referências a grupos alquila de cadeia ramificada individuais tais como ‘isopropila’ são específicos apenas para a versão de cadeia ramificada. A convenção similar se aplica a outros radicais, por exemplo,
20 “carbociclilalquil_{C₁₋₃}-R¹⁶” inclui carbociclilametil-R¹⁶, 1-carbocicliletil-R¹⁶ e 2-carbocicliletil-R¹⁶.

O termo “halo” refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo.

Onde substituintes opcionais são escolhidos de “um ou mais” grupos deve-se entender que esta definição inclui todos os substituintes sendo
25 escolhidos de um dos grupos especificados ou o substituintes sendo escolhidos de dois ou mais dos grupos especificados.

Um “grupo heterocíclico saturado de 4 a 7 membros” é um anel monocíclico saturado contendo 4 a 7 átomos dos quais pelo menos um átomo é escolhido de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, que pode, a menos que

de outra forma especificada, ser carbono ou nitrogênio ligado, em que um grupo -CH₂- pode opcionalmente ser substituído por um -C(O)- e um átomo de enxofre pode ser opcionalmente oxidado para formar os S-óxidos. Exemplos e valores adequados do termo “grupo heterocíclico saturado de 4 a 7 membros” são morfolino, piperidila, 1,4-dioxanila, 1,3-dioxolanila, 1,2-oxatiolanila, imidazolidinila, pirazolidinila, piperazinila, tiazolidinila, pirrolidinila, tiomorfolino, homopiperazinila e tetraidropiranila.

Um “anel saturado de 4 a 7 membros ligado a nitrogênio que opcionalmente contém um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre adicional” é um anel monocíclico saturado contendo 4-7 átomos ligado to o X¹-X⁴ contendo anel da fórmula (I) por meio de um nitrogênio átomo contido no anel. O anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, em que um grupo -CH₂- pode opcionalmente ser substituído por um -C(O)-, e o átomo de enxofre opcional pode ser opcionalmente oxidado para formar os S-óxidos. Particular exemplos de um “anel saturado de 4 a 7 membros ligado a nitrogênio que opcionalmente contém um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre adicional” são piperazin-1-ila e morfolino, particularmente morfolino.

Um “heterociclila” é um anel mono ou bicíclico saturado, parcialmente saturado ou insaturado, contendo de 4 a 12 átomos dos quais pelo menos um átomo é escolhido de nitrogênio, enxofre ou oxigênio, que pode, a menos que de outra forma especificada, ser carbono ou nitrogênio ligado, em que um grupo -CH₂- pode opcionalmente ser substituído por um -C(O)-, um átomo de nitrogênio do anel pode opcionalmente possuir um grupo alquilaC₁₋₆ e formar um composto quaternário ou um nitrogênio do anel e/ou átomo de enxofre pode ser opcionalmente oxidado para formar o N-óxido e ou os S-óxidos. Exemplos e valores adequados do termo “heterociclila” são morfolino, piperidila, piridila, piranila, pirrolila, isotiazolila, indolila, quinolila, tienila, 1,3-benzodioxolila, tiadiazolila, piperazinila, tiazolidinila,

pirrolidinila, tiomorfolino, pirrolinila, homopiperazinila, 3,5-dioxapiperidinila, tetraidropiranila, imidazolila, pirimidila, pirazinila, piridazinila, isoxazolila, *N*-metilpirrolila, 4-piridona, 1-isoquinolona, 2-pirrolidona, 4-tiazolidona, *N*-óxido de piridina e *N*-óxido de quinolina. Em
 5 um aspecto da presente invenção um “heterociclila” é um anel mono ou
 bicíclico saturado, parcialmente saturado ou insaturado, contendo 5 ou 6
 átomos dos quais pelo menos um átomo é escolhido de nitrogênio, enxofre ou
 oxigênio, ele pode, a menos que de outra forma especificada, ser carbono ou
 nitrogênio ligado, um grupo -CH₂- pode opcionalmente ser substituído por um
 10 -C(O)-e um átomo de enxofre do anel pode ser opcionalmente oxidado para
 formar os S-óxidos.

Um “carbociclila” é um anel de carbono mono ou bicíclico saturado, parcialmente saturado ou insaturado, que contém de 3 a 12 átomos; em que um grupo -CH₂- pode opcionalmente ser substituído por um -C(O)-.
 15 Particularmente “carbociclila” é um anel monocíclico contendo 5 ou 6 átomos ou um anel bicíclico contendo 9 ou 10 átomos. Valores adequados para “carbociclila” incluem ciclopropila, ciclobutila, 1-oxociclopentila, ciclopentila, ciclopentenila, ciclo-hexila, ciclo-hexenila, fenila, naftila, tetralinila, indanila ou 1-oxoindanila.

Exemplos de “alcóxiC₁₋₆” incluem metóxi, etóxi e propóxi. Exemplos de “alcanoilaminoC₁₋₆” incluem formamido, acetamido e propionilamino. Exemplos de “alquilC₁₋₆S(O)_a em que a é 0,1 ou 2” incluem metiltio, etiltio, metilsulfinila, etilsulfinila, mesila e etilsulfonila. Exemplos de “alcanoíla C₁₋₆” incluem propionila e acetila. Exemplos de “*N*-(alquilC₁₋₆)amino” incluem metilamino e etilamino. Exemplos de “*N,N*-(alquilC₁₋₆)₂amino” incluem di-*N*-metilamino, di-(*N*-etil)amino e *N*-etil-*N*-metilamino. Exemplos de “*N*-(alquilC₁₋₆)sulfamoíla” são *N*-(metil)sulfamoíla e *N*-(etil)sulfamoíla. Exemplos de “*N,N*-(alquilaC₁₋₆)₂sulfamoíla” são *N,N*-(dimetil)sulfamoíla e *N*-(metil)-*N*-(etil)sulfamoíla. Exemplos de “*N*-(alquilC₁₋”
 25

6)carbamoíla” são metilaminocarbonila e etilaminocarbonila. Exemplos de “*N,N*-(alquila C_{1-6})₂carbamoíla” são dimetilaminocarbonila e metiletilaminocarbonila. Exemplos de “alquilsulfonilamino C_{1-6} ” incluem metilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino e *t*-butilsulfonilamino. Exemplos de “alquila C_{1-6} sulfonila” incluem metilsulfonila, isopropilsulfonila e *t*-butilsulfonila.

O termos “-alquilcarbociclila C_{1-4} ” e “-alquileterociclila C_{1-4} ” inclui tanto grupos alquila de cadeia reta quanto ramificada entre um e quatro átomos de carbono que ligam então a um carbociclo ou heterociclo respectivamente. Os termos carbociclo e heterociclo são da maneira supradefinida. Exemplos não limitantes de alquilcarbociclila C_{1-4} portanto incluem benzila, 2-feniletila, 1-feniletila, ciclopropilmetila e ciclo-hexiletila. Exemplos não limitantes de alquileterociclila C_{1-4} incluem piridin-3-ilmetila, oxolan-2il-metila, 2-(4-piperidil)etila e 1-tiofen-2-iletila.

Um sal farmaceuticamente aceitável adequado de um composto da presente invenção é, por exemplo, um sal de adição ácida de um composto da presente invenção que é suficientemente básico, por exemplo, um sal de adição ácida, por exemplo, com um ácido inorgânico ou orgânico, por exemplo, ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico ou maleico. Além do mais, um sal farmaceuticamente aceitável adequado de um composto da presente invenção que é suficientemente ácido é um sal de metal alcalino, por exemplo, um sal de sódio ou potássio, um sal de metal alcalino terroso, por exemplo, um sal de cálcio ou magnésio, um sal de amônio ou um sal com um base orgânica que disponibiliza um cátion fisiologicamente aceitável, por exemplo, um sal com metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina ou tris-(2-hidroxietil)amina.

Alguns compostos da fórmula (I) podem ter centros estereogênicos e/ou centros isoméricos geométricos (isômeros E e Z), e deve-

se entender que a presente invenção engloba todas tais óticas, diastereoisômeros e isômeros geométricos que possuem atividade inibitória de GSK3.

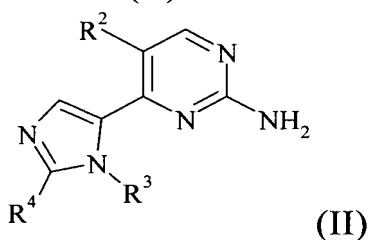
5 A presente invenção diz respeito a todas e quaisquer formas tautoméricas dos compostos da fórmula (I) que possuem atividade inibitória de GSK3.

A definição de compostos da fórmula (I) também inclui éster hidrolisável *in vivos*, solvatos ou solvatos de sais destes. Deve-se também entender que certos compostos da fórmula (I) podem existir em formas
10 solvatadas bem como não solvatadas tais como, por exemplo, formas hidratadas. Deve-se entender que a presente invenção engloba todas tais formas solvatadas que possuem atividade inibitória de GSK3.

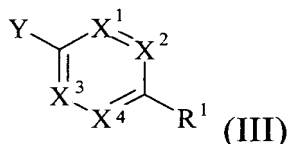
Métodos de Preparação

A presente invenção também fornece um processo para
15 preparar um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste ou éster hidrolisável *in vivo* deste, cujo processo compreende:

a) reagir um pirimidina da fórmula (II):



com um composto da fórmula (III):



em que Y é um grupo deslocável; e

20 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 e X^4 são, a menos que de outra forma especificada, da maneira definida na fórmula (I);

e em seguida opcionalmente:

b) converter um composto da fórmula (I) em um outro

composto da fórmula (I);

c) remover quaisquer grupos de proteção; e

d) formar um sal farmaceuticamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo*.

5 Y é, da maneira supramencionada, um grupo deslocável. Valores adequados para Y são, por exemplo, um halo (tais como um cloro, bromo ou iodo) ou grupo sulfonilóxi (tal como grupo trifluormetanosulfonilóxi). De acordo com uma modalidade da presente invenção, Y é cloro, bromo ou iodo.

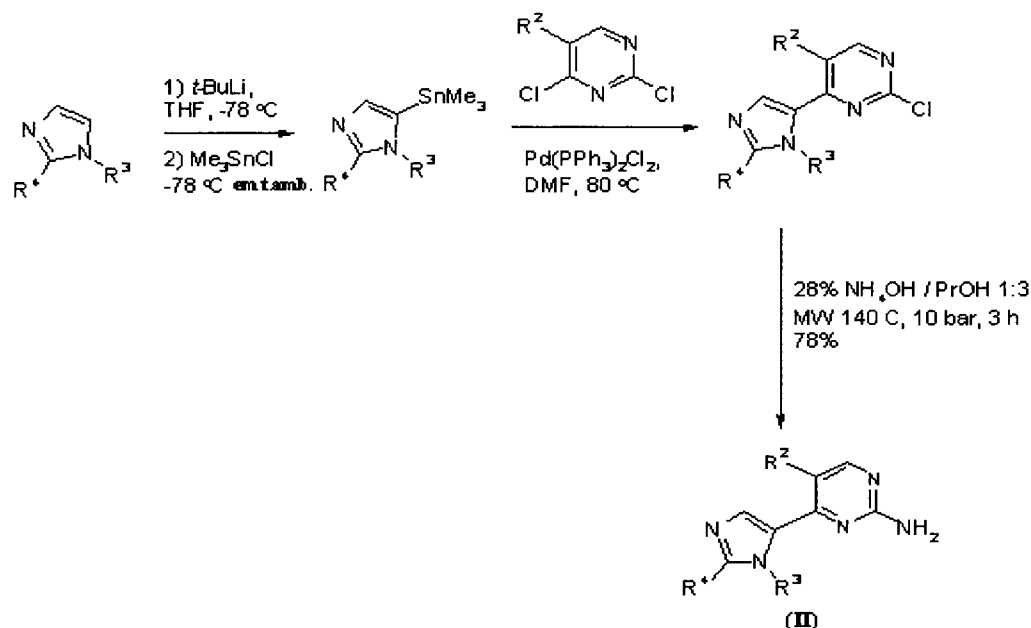
10 Condições de reação específicas para as reações anteriores são como a seguir:

 Etapa a): Aminas da fórmula (II) e compostos da fórmula (III) podem reagir juntos em condições Buchwald-Hartwig padrões, (ver por exemplo, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 7215; *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 8451; *J. Am.*
 15 *Chem. Soc.*, **125**, 6653; *J. Org. Chem.*, **62**, 1568 and 6066) por exemplo, na presença de acetato de paládio, em um solvente adequado por exemplo, um solvente aromático tais como tolueno, benzeno ou xileno, com um base adequada por exemplo, uma base inorgânica tal como carbonato de cézio ou uma base orgânica tal como *t*-butóxido de potássio, na presença de um ligante
 20 adequado tais como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila ou 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiso-propil-1,1'-bifenila e a uma temperatura na faixa de 25 a 80 °C.

 Pirimidinas da fórmula (II), em que R³ é metila; e R² e R⁴ são da maneira definida na fórmula (I), podem ser preparadas de acordo com

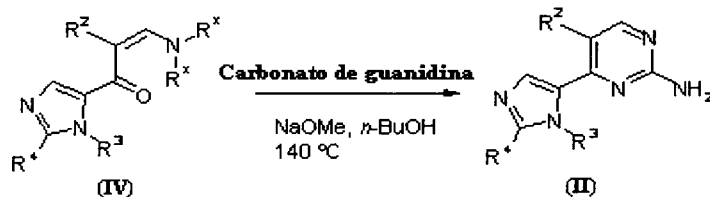
25 Esquema 1:

Esquema 1



A síntese de pirimidinas da fórmula (II) é descrita no Esquema 2, em que R^x é selecionado do mesmo ou diferente alquila C_{1-6} e R^2 , R^3 e R^4 são da maneira definida na fórmula (I).

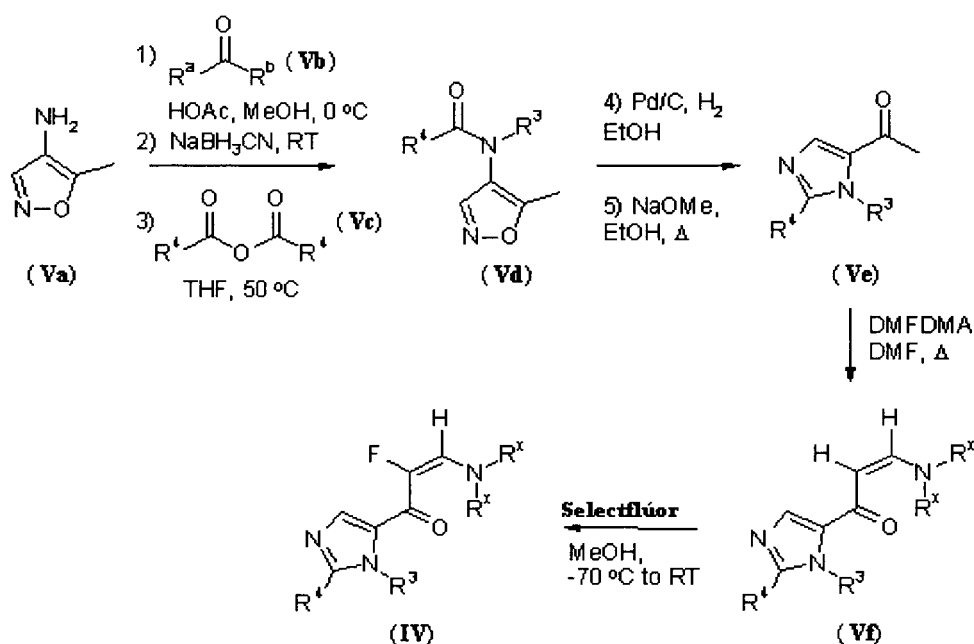
Esquema 2



5 Compostos da fórmula (III) são compostos comercialmente disponíveis, ou eles são conhecidos na literatura, ou eles podem ser preparados por processos padrões conhecidos na tecnologia.

Compostos da fórmula (IV) em que R^3 tem a estrutura geral $\text{R}^a\text{-CH-R}^b$, em que R^a e R^b são hidrogênio ou formam juntos um anel tetraidropirano, em que R^4 é hidrogênio ou alquila C_{1-3} , em que o dito alquila C_{1-3} pode opcionalmente ser substituído com um ou mais halo e em que R^2 é flúor e R^x é da maneira supradefinida, podem ser preparados de acordo com Esquema 3, em que,

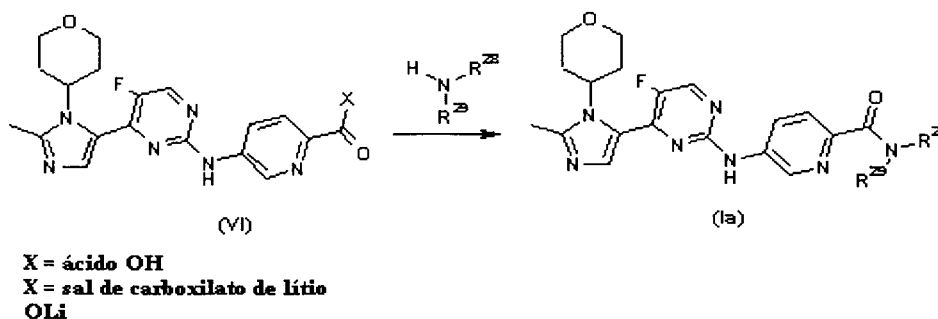
Esquema 3



Compostos da fórmula (Va), (Vb) e (Vc) são compostos comercialmente disponíveis, ou eles são conhecidos na literatura, ou eles podem ser preparados por processos padrões conhecidos na tecnologia. Composto (Vf) podem existir tanto na conformação E quanto Z em torno do alceno.

Um composto da fórmula (Ia) pode ser preparado reagindo um ácido intermediário (VI) com aminas primárias ou secundárias da maneira mostrada no Esquema 4. Esta reação pode ser obtida misturando o ácido ou sal de carboxilato com um agente de acoplamento em um solvente polar, aprótico seguido por adição do amina primário ou secundário. As condições de amidação envolvem, por exemplo, tomar uma mistura do carboxilato ou ácido, um agente de acoplamento (tais como HBTU ou CDI), uma base, tal como DIPEA, juntos em um solvente tais como DCM, N-metil pirrolidinona ou dimetilformamida e em seguida adicionar o amina a temperatura ambiente. Neste exemplo $C(O)NR^{28}R^{29}$ é definido anteriormente como $-R^5-R^6$.

Esquema 4



Deve-se perceber que certos dos vários anéis substituintes nos compostos da presente invenção podem ser introduzidos por reações de substituição aromática padrões ou gerados por grupo funcional modificações do convencional tanto antes quanto imediatamente após os processos supramencionados, e como tal estão incluídos no aspecto do processo da presente invenção. Tais reações e modificações incluem, por exemplo, introdução de um substituinte por meio de uma reação de substituição aromática, redução de substituintes, alquilação de substituintes e oxidação dos substituintes. Os reagentes e condições de reação para tais procedimentos são bem conhecidos na tecnologia química. Exemplos particulares de reações aromáticas de substituição incluem a introdução de um grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, a introdução de um grupo acila usando, por exemplo, um haleto acila e ácido Lewis (tal como tricloreto de alumínio) em condições Friedel Crafts; o introdução de um alquila grupo usando um alquila haleto e ácido Lewis (tal como tricloreto de alumínio) em condições Friedel Crafts; e a introdução de um grupo halo. Exemplos particulares de modificações incluem a redução de um grupo nitro para um grupo amino por exemplo, por hidrogenação catalítica com um níquel catalítico ou tratamento com ferro na presença de ácido clorídrico com aquecimento; oxidação de alquiltio em alquilsulfinila ou alquilsulfonila.

Deve-se também perceber que em algumas das reações aqui mencionadas podem ser necessárias/desejáveis para proteger quaisquer grupos sensíveis nos compostos. Nos casos onde proteção é necessária ou desejável e métodos adequados para proteção são conhecidos pelos versados

na tecnologia. Grupos de proteção convencionais podem ser usados de acordo com a prática padrão (para ilustração ver T.W. Greeno, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1999). Assim, se reagentes incluírem grupos tais como amino, carbóxi ou hidróxi pode-se desejar proteger o grupo em algumas das reações aqui mencionadas.

Um grupo de proteção adequado for um amino ou grupo alquilamino é, por exemplo, um grupo acila, por exemplo, um grupo alcanoíla tal como acetila, um grupo alcóxicarbonila, por exemplo, um grupo metóxicarbonila, etóxicarbonila ou *t*-butoxicarbonila, um grupo arilmetóxicarbonila, por exemplo, benzilóxicarbonila, ou um grupo aroíla, por exemplo, benzoíla. As condições de desproteção para os grupos de proteção anteriores necessariamente variam com a escolha do grupo de proteção. Assim, por exemplo, um grupo acila tais como um grupo alcanoíla ou alcóxicarbonila ou um grupo aroíla pode ser removido por exemplo, por hidrólise com uma base adequada tal como um hidróxido de metal alcalino, por exemplo, hidróxido de lítio ou sódio. Alternativamente, um grupo acila tal como um grupo *t*-butoxicarbonila pode ser removido, por exemplo, por tratamento com um ácido adequado as ácido clorídrico, sulfúrico ou fosfórico ou ácido trifluoroacético e um grupo arilmetóxicarbonila tal como um grupo benzilóxicarbonila pode ser removido, por exemplo, por hidrogenação por um catalisador tal como paládio em carbono, ou por tratamento com um ácido Lewis por exemplo, boro tris(trifluoroacetato). Um grupo de proteção alternativo adequado para um grupo amino primário é, por exemplo, um grupo ftaloíla que pode ser removido por tratamento com um alquilamina, por exemplo, dimetilminopropilamina, ou com hidrazina.

Um grupo de proteção adequado para um grupo hidróxi é, por exemplo, um grupo acila, por exemplo, um grupo alcanoíla tal como acetila, um grupo aroíla, por exemplo, benzoíla, ou um grupo arilmetila, por exemplo, benzila. As condições de desproteção para os grupos de proteção anteriores

necessariamente variarão com a escolha do grupo de proteção. Assim, por exemplo, um grupo acila tais como um alcanoíla ou um grupo aroíla pode ser removido, por exemplo, por hidrólise com uma base adequada tal como um hidróxido de metal alcalino, por exemplo, hidróxido de lítio ou sódio.

5 Alternativamente, um grupo arilmetila tal como um grupo benzila pode ser removido, por exemplo, por hidrogenação por um catalisador tal como paládio em carbono.

Um grupo de proteção adequado para um grupo carbóxi é, por exemplo, um grupo de esterificação, por exemplo, um grupo metila ou um etila que pode ser removido, por exemplo, por hidrólise com uma base tal como hidróxido de sódio, ou por exemplo, um grupo *t*-butila que pode ser removido, por exemplo, por tratamento com um ácido, por exemplo, um ácido orgânico tal como ácido trifluoroacético, ou por exemplo, um grupo benzila que pode ser removido, por exemplo, por hidrogenação por um catalisador tal

10 como paládio em carbono.

15

Os grupos de proteção podem ser removidos em qualquer estágio conveniente usando na síntese técnicas convencionais bem conhecidas na tecnologia química.

Método gerais

20 Todos os solventes usados foram grau analítico e solventes anidros comercialmente disponíveis foram usados rotineiramente para reações. As reações correram tipicamente em uma atmosfera inerte de nitrogênio ou argônio.

Espectros ^1H , ^{19}F e ^{13}C RMN foram registrados em um

25 espectrômetro Varian Unity+ 400 RMN equipado com um cabeçote BBO de 5 mm com gradientes Z, ou um espectrômetro Varian Gemini 300 RMN equipado com um cabeçote BBI de 5 mm, ou um espectrômetro Bruker Avance 400 RMN equipado com um cabeçote de fluxo inverso duplo de 60 μL com gradientes Z, ou um espectrômetro Bruker DPX400 RMN equipado

com um cabeçote de 4 núcleos equipado com gradientes Z, ou um espectrômetro Bruker Avance 600 RMN equipado com um cabeçote BBI de 5 mm com gradientes Z. A menos que especificamente observado nos exemplos, espectros foram registrados em 400 MHz para próton, 376 MHz para fluoro-19 e 100 MHz para carbono-13.

Os sinais de referência seguintes foram usados: a linha intermediária de DMSO- d_6 δ 2,50 (1H), δ 39,11 (^{13}C); a linha intermediária de CD_3OD δ 3,31 (1H) ou δ 49,15 (^{13}C); CDCl_3 δ 7,26 (1H) e a linha intermediária de CDCl_3 δ 77,16 (^{13}C) (a menos que de outra forma indicada).

Espectros RMN são registrados tanto de campo alto a baixo quanto de campo baixo a alto.

Espectros de massa foram registrados em um Waters LCMS consistindo em um Alliance 2795 (LC), Waters PDA 2996 e um espectrômetro de massa quadripolar simples ZQ. O espectrômetro de massa foi equipado com uma fonte iônica de eletroaspersão (ESI) operada em um modo de íon positivo ou negativo. A tensão capilar foi 3 kV e tensão de cone foi 30 V. O espectrômetro de massa foi varrido entre m/z 100-700 com um tempo de varredura de 0,3 segundos. As separações foram realizadas tanto em Waters X-terra MS C8 (3,5 μm , 50 ou 100 mm x 2,1 mm i.d.) ou um ACE 3 AQ (100 mm x 2,1 mm i.d.) obtido pela ScantecLab. As vazões foram reguladas a 1,0 ou 0,3 mL/minuto, respectivamente. A temperatura da coluna foi ajustada a 40 °C. Um gradiente linear foi aplicado usando um sistema de fase móvel neutro ou ácido, começando em 100% A (A: 95:5 $\text{NH}_4\text{OAc}:\text{MeCN}$ 10 mM, ou 95:5 $\text{HCOOH}:\text{MeCN}$ 8 mM) finalizando em 100% B (MeCN).

Alternativamente, espectros de massa foram registrados em um Waters LCMS consistindo em um módulo de separações Alliance 2690, Waters 2487 detector de absorvância duplo 1 (220 e 254 nm) e um espectrômetro de massa quadripolar simples Waters ZQ. O espectrômetro de

massa foi equipado com uma fonte iônica de eletroaspersão (ESI) operada em um modo de íon positivo ou negativo. A tensão capilar foi 3 kV e tensão de cone foi 30 V. O espectrômetro de massa foi varrido entre m/z 97-800 com um tempo de varredura de 0,3 ou 0,8 segundos. As separações foram realizadas em um Chromolith Performance RP-18e (100 x 4,6 mm). Um gradiente linear foi aplicado começando em 95% A (A: 0,1% HCOOH (aq.)) finalizando em 100% B (MeCN) em 5 minutos. Vazão: 2,0 mL/minutos.

O aquecimento de microondas foi realizado em uma cavidade de microondas de modo simples produzindo irradiação contínua a 2.450 MHz.

Análises HPLC foram realizadas em um sistema Agilent HP1000 consistindo em micro desgaseificador a vácuo G1379A, Bomba binária G1312A, Auto mostrador de placa de poço G1367A, Compartimento de Coluna de termostato G1316A e Detector de arranjo de diodo G1315B. Coluna: X-terra MS, Waters, 3,0 x 100 mm, 3,5 μ m. A temperatura da coluna foi ajustada a 40 °C e a vazão a 1,0 mL/min. O Detector de arranjo de diodo foi de 210-300 nm, a extensão da etapa e pico foram ajustados a 2 nm e 0,05 minuto, respectivamente. Um gradiente linear foi aplicado, começando em 100% A (A: 95:5 $\text{NH}_4\text{OAc}:\text{MeCN}$ 10 mM) e finalizando em 100% B (B: MeCN), em 4 minutos.

Alternativamente, análises HPLC foram realizadas em um Gynkotek P580 HPG consistindo em bomba gradiente com um Detector Gynkotek UVD 170S UV-vis. equipado com uma coluna Chromolith Performance RP (C18, 100 mm x 4,6 mm). A temperatura da coluna foi ajustada a +25 °C. Um gradiente linear foi aplicado usando MeCN/0,1 ácido trifluoroacético em MilliQ water, corrido de 10% a 100% MeCN em 5 minutos. Vazão: 3 mL/min.

Um procedimento de desenvolvimento da reação após uma reação consistiu de extração do produto com um solvente tal como etila acetato, lavando com água seguido por secagem da fase orgânica sobre

MgSO₄ ou Na₂SO₄, filtração e concentração da solução *in vacuo*.

Cromatografia de camada delgada (TLC) foi realizada em placas Merck TLC (sílica gel 60 F₂₅₄) e UV visualizou o pontos. Cromatografia por vaporização instantânea foi realizada em um Combi Flash[®] Companion[™] coluna flash de fase normal usando RediSep[™]. Solventes típicos usados para cromatografia por vaporização instantânea foram misturas de clorofórmio/metanol, DCM/metanol, heptano/acetato de etila, clorofórmio/metanol/ NH₃ (aq.) e DCM/metanol/NH₃ (aq.). Colunas de troca iônica SCX foram realizadas em colunas Isolute[®]. Cromatografia através de colunas de troca iônica foi tipicamente realizada em solventes como um metanol.

Cromatografia preparativa correu em um HPLC de auto purificação de Waters com um detector de arranjo de diodo. Coluna: XTerra MS C8, 19 x 300 mm, 10 µm. Gradientes estreitos com MeCN/(95:5 NH₄OAc:MeCN 0,1 M) foram usados a uma vazão de 20 mL/minutos. Alternativamente, a purificação foi obtida em um HPLC Shimadzu LC-8A semipreparativo com um detector Shimadzu SPD-10A UV-vis.- equipado com uma coluna Waters Symmetry[®] (C18, 5 µm, 100 mm x 19 mm). Gradientes estreitos com MeCN/0,1% de ácido trifluoroacético em MilliQ Water foram usados a uma vazão de 10 mL/minuto.

A formação de sais de cloridrato dos produtos finais foi tipicamente realizada em solventes ou misturas de solventes tais como éter dietílico, tetraidrofurano, DCM/tolueno, DCM/metanol, seguido por adição de cloreto de hidrogênio 1 M em éter dietílico.

Foram usadas as abreviações seguintes:

aq.	aquoso;
CDI	carbonil diimidazol;
CHCl ₃	clorofórmio;
CDCl ₃	clorofórmio deuterado;

	CH ₂ Cl ₂	diclorometano;
	Cs ₂ CO ₃	carbonato de césio;
	DCM	diclorometano;
	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina;
5	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida;
	DMFDMA	dimetilformamida dimetilcetal;
	DMSO	sulfóxido de dimetila;
	EtOAc	acetato de etila;
	EtOH	etanol;
10	HBTU	O-benzotriazol- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-urônio-hexafluoro-fosfato
	HOAc	ácido acético;
	HCOOH	ácido fórmico;
	MeCN	acetonitrila;
15	MeOH	metanol;
	Me ₃ SnCl	cloreto de trimetiltina;
	MgSO ₄	sulfato de magnésio;
	Min	minuto;
	NaBH ₃ CN	cianoboroidreto de sódio;
20	NaHCO ₃	bicarbonato de sódio;
	NaOMe	metóxido de sódio;
	Na ₂ SO ₄	sulfato de sódio;
	n-BuOH	n-butanol;
	NH ₃	amônia;
25	NH ₄ OAc	acetato de amônio;
	NH ₄ OH	hidróxido de amônio;
	o.n.	por toda a noite
	Pd/C	paládio em carbono;
	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	dicloreto de bis(trifenilfosfino)paládio;

	Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio;
	PrOH	propan-1-ol;
	r.t. ou RT	temperatura ambiente;
	Ret. T	tempo de retenção;
5	Selectflúor	<i>N</i> -fluoro- <i>N'</i> -clorometil-trietilenodiamina-bis(tetrafluorborato);
	THF	tetraidrofurano;
	t-BuLi	terc-butilítio;
	Xantfos	9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno; e
10	X-Fos	2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-triiso-propil-1,1'-bifenila.

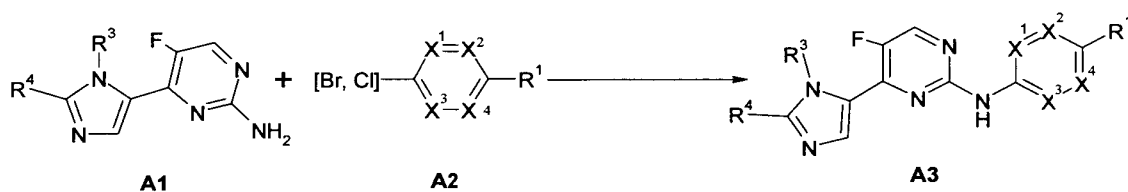
Materiais de partida usados foram tanto disponíveis de fontes comerciais quanto preparados de acordo com os procedimentos da literatura e tiveram dados experimentais de acordo com os registrados.

Compostos foram nomeados tanto usando software de versões 15 ACD/Name, 8,08 quanto 9, de Advanced Chemistry Desenvolvimento, Inc. (ACD/Labs), Toronto ON, Canada, www.acdlabs.com, 2004 ou nomeados de acordo com a convenção de IUPAC.

Métodos gerais A a C

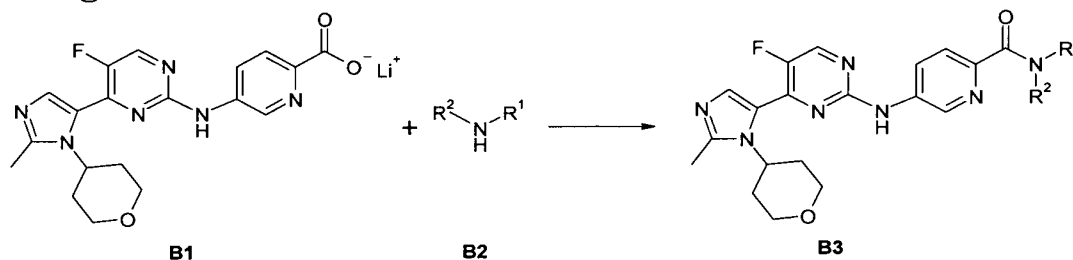
Nos métodos gerais seguintes A a C, os grupos R¹, R², R³, R⁴, 20 X¹, X², X³, X⁴ e Y são usados independentemente para indicar a diversidade de substituição em cada estrutura. A identidade de R¹, R², R³, R⁴, X¹, X², X³, X⁴ e Y fica clara aos versados na tecnologia com base nos materiais de partida e intermediários para cada exemplo específico. Por exemplo, no Exemplo 1, 25 que refere-se a método geral A, A1 é 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina de maneira tal que R³ é 4-tetraidropiranila e R⁴ é metila e A2 é 2-bromo-5-(metilsulfonil)piridina de maneira tal que X¹ é N, X², X³ e X⁴ são CH e R¹ é sulfonilmetano.

Método geral A



A1 (1,01-1,27 equiv.), A2 (1,0 equiv.) e Cs_2CO_3 (1,6-2,25 equiv.) foram misturados em 1,4-dioxano anidro e a mistura foi lavada com argônio por 5 minutos antes de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,05-0,2 equiv.) e X-Fos ou Xantfos (0,10-0,20 equiv.) serem adicionados. A mistura foi lavada com argônio, em seguida aquecida em um tubo selado a $+90 - +100\text{ }^\circ\text{C}$ até que a reação fosse completa. Desenvolvimento da reação foi feita de acordo com um dos seguintes procedimentos: 1) A mistura da reação foi diluída com uma mistura de $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, o produto foi extraído com CH_2Cl_2 , a fase orgânica combinada foi seca (Mg_2SO_4), filtrada e concentrada. 2) A mistura da reação foi diluída com CH_2Cl_2 , filtrada e concentrada. 3) O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi tomado em CH_2Cl_2 e lavado com NaHCO_3 (aq.) diluído ou água. A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. A purificação foi realizada usando HPLC preparativa ou cromatografia em sílica. Tanto a base livre quanto o sal de HCl foram preparados.

15 Método geral B



A uma solução de **B1** (0,12 mmol, 1,0 equiv.) em DMF anidro (0,65 mL) foram adicionados HBTU (59 mg, 0,15 mmol, 1,2 equiv.), amina **B2** ou um sal destes (0,16 mmol, 1,3 equiv.) e DIPEA (48 mg, 0,37 mmol, 3 equiv. para aminas livres e 1 equiv. adicional para cada equiv. de sal). A mistura da reação foi agitada por toda a noite a temperatura ambiente. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa.

Método geral C



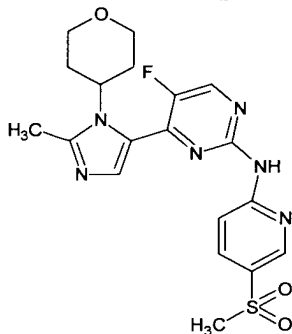
Cloreto de tionila (5 mL) foi adicionado a C1 (1,0 equiv.). Após adição de 2 gotas de DMF anidro, a mistura da reação foi refluxada por 30 minutos em uma atmosfera de nitrogênio. O solvente foi evaporado *in vacuo* e o resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ (até que uma solução limpa fosse obtida). C2 (1,0 equiv.) foi adicionado gota a gota seguido por adição de trietilamina (1,0 equiv.). A mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente por 30 minutos antes de ela ser diluída com CH₂Cl₂, lavada com NaHCO₃ saturado (aq.), seca (Na₂SO₄) e filtrada. O solvente foi evaporado *in vacuo* e o produto bruto foi purificado usando cromatografia de coluna flash.

10 EXEMPLOS

A presente invenção será adicionalmente descrita com mais detalhes pelos Exemplos seguintes, que não devem ser interpretados como limitantes da presente invenção.

Exemplo 1

15 **cloridrato de 5-fluoro-N-[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]-4-[2-metil-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina**

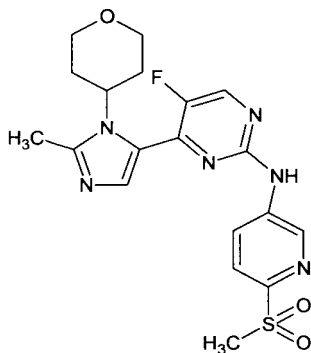


O composto do título foi preparado de acordo com o método geral A usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (da maneira descrita no Exemplo 6) (50 mg, 0,18 mmol) e 2-bromo-5-(metilsulfonyl)piridina (42 mg, 0,18 mmol) para dar o composto do título (34 mg, 44%).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 9,19 (s, 1 H) 8,91 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H) 8,48 - 8,53 (m, 2 H) 8,12 (dd, *J*=8,84, 2,53 Hz, 1 H) 7,65 (d, *J*=3,79 Hz, 1 H) 5,10 (tt, *J*=12,28, 4,26 Hz, 1 H) 4,10 (dd, *J*=11,62, 4,29 Hz, 2 H) 3,34 - 3,44 (m, 2 H) 3,09 (s, 3 H) 2,66 (s, 3 H) 2,46 (qd, *J*=12,46, 4,55 Hz, 2 H) 1,91 (dd, *J*=12,25, 2,65 Hz, 2 H); MS (ES) *m/z* 433 (M+1).

Exemplo 2

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

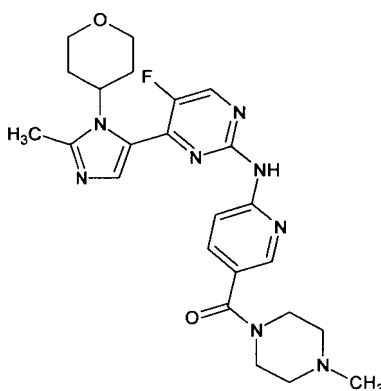


O composto do título foi preparado de acordo com o método geral A usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (da maneira descrita no Exemplo 6) (50 mg, 0,18 mmol) e 5-bromo-2-(metilsulfonil)piridina (42 mg, 0,18 mmol) para dar o composto do título (36 mg, 46%).

¹H RMN (clorofórmio -*d*) δ ppm 8,85 (d, *J*=2,53 Hz, 1 H) 8,34 - 8,39 (m, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,00 (d, *J*=8,84 Hz, 1 H) 7,69 (d, *J*=3,79 Hz, 1 H) 4,99 - 5,09 (m, 1 H) 4,10 (dd, *J*=11,62, 4,80 Hz, 2 H) 3,36 (td, *J*=11,87, 1,77 Hz, 2 H) 3,20 (s, 3 H) 2,65 (s, 3 H) 2,48 - 2,60 (m, 2 H) 1,87 (dd, *J*=12,38, 3,28 Hz, 2 H); MS (ES) *m/z* 433 (M+1),

Exemplo 3

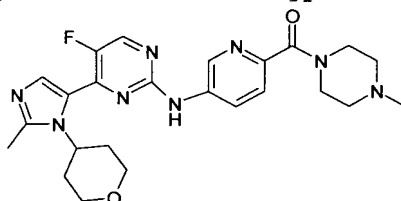
5-fluoro-*N*-{5-[4-(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-2-il}-4-[2-metil-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina



O composto do título foi preparado de acordo com o método geral A usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (da maneira descrita no Exemplo 6) (35 mg, 0,13 mmol) e 1-[(6-cloropiridin-3-il)carbonil]-4-metilpiperazina (registrados em WO 2003082853) (27 mg, 0,11 mmol) para dar o composto do título (60 mg, 100%). MS (ES, tempo de retenção: 2,53 min) m/z 385 (M+1).

Exemplo 4

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



O composto do título foi preparado de acordo com o método geral A usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (da maneira descrita no Exemplo 6) (26 mg, 0,095 mmol) e 1-[(5-bromopiridin-2-il)carbonil]-4-metilpiperazina (obtido do Exemplo 4b) (27 mg, 0,095 mmol) para dar o composto do título em 61% de rendimento (28 mg).

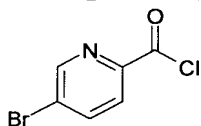
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,95 (s, 1 H) 8,79 (d, $J=2,26$ Hz, 1 H) 8,64 (d, $J=2,76$ Hz, 1 H) 8,11 (dd, $J=8,66, 2,64$ Hz, 1 H) 7,55 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 7,35 (d, $J=3,76$ Hz, 1 H) 5,03-4,91 (m, 1 H) 3,81 (dd, $J=11,42, 4,14$ Hz, 2 H) 3,67-3,56 (m, 2 H) 3,56-3,47 (m, 2 H) 3,11 (t, $J=11,29$ Hz, 2 H) 2,54

(s, 3 H) 2,40-2,31 (m, 2 H) 2,31-2,24 (m, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 2,24-2,10 (m, 2 H) 1,78 (dd, $J=12,17, 2,38$ Hz, 2 H), MS (ES) m/z 481 (M+1),

1-[(5-bromopiridin-2-il)carbonil]-4-metilpiperazina foi

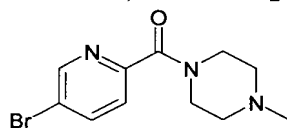
preparado como a seguir:

5 Exemplo 4(a) cloreto de 5-bromopiridina-2-carbonila



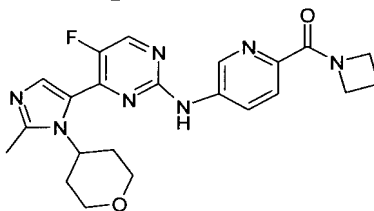
Cloreto de tionila (8,15 g, 68,5 mmol) e DMF anidro (quantidade catalítica) foram adicionados a ácido de 5-bromopiridina-2-carboxílico (0,50 g, 2,48 mmol) e a mistura da reação foi refluxada até que uma solução limpa fosse obtida. Excesso de cloreto de tionila foi removido in vacuo para render um produto bruto que foi usado diretamente sem purificação adicional ou análise.

Exemplo 4(b) 1-[(5-bromopiridin-2-il)carbonil]-4-metilpiperazina



1-metilpiperazina (0,13 g, 1,3 mmol) e trietilamina (0,13 g, 1,3 mmol) foram sequencialmente adicionados a uma solução agitada de cloreto de 5-bromopiridina-2-carbonila (0,27 g, 1,24 mmol), obtida no Exemplo 4(a), em CH_2Cl_2 (5 mL) e a reação foi agitada a temperatura ambiente até que a reação fosse completa. A fase orgânica foi diluída (CH_2Cl_2), lavada com i) NaHCO_3 aquoso saturado, ii) água. EtOH absoluto foi em seguida adicionado seguido por evaporação até a secura. O produto bruto foi obtido em 89% de rendimento (0,31 g). Este material foi usado na etapa seguinte (Exemplo 4) sem purificação adicional.

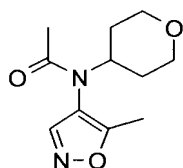
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,72 (d, $J=2,26$ Hz, 1 H) 8,18 (dd, $J=8,41, 2,38$ Hz, 1 H) 7,55 (d, $J=8,28$ Hz, 1 H) 3,68-3,58 (m, 2 H) 3,40-3,33 (m, 2 H) 2,40-2,33 (m, 2 H) 2,29-2,22 (m, 2 H) 2,19 (s, 3 H), MS (ES) m/z 286 (^{81}Br) (M+1).

Exemplo 5***N*-[6-(azetidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina**

O composto do título foi preparado de acordo com o método
 5 geral A, com a exceção de que uma segunda purificação em uma coluna sílica
 gel foi necessário para obter um material puro, usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-
 (tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (da maneira
 descrita no Exemplo 6) (36 mg, 0,13 mmol) e 2-(azetidin-1-ilcarbonil)-5-
 bromopiridina (registrados em WO 2005014571) (32 mg, 0,13 mmol) para
 10 dar o composto do título em 18% de rendimento (10 mg).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,03 (s, 1 H) 8,88 (d, *J*=2,26 Hz, 1
 H) 8,66 (d, *J*=2,51 Hz, 1 H) 8,12 (dd, *J*=8,66, 2,64 Hz, 1 H) 7,89 (d, *J*=8,53
 Hz, 1 H) 7,37 (d, *J*=3,51 Hz, 1 H) 5,06-4,95 (m, 1 H) 4,57 (t, *J*=7,65 Hz, 2 H)
 4,05 (t, *J*=7,70 Hz, 2 H) 3,82 (dd, *J*=11,42, 4,14 Hz, 2 H) 3,12 (t, *J*=11,04 Hz,
 15 2 H) 2,55 (s, 3 H) 2,31-2,13 (m, 4 H) 1,81 (dd, *J*=12,05, 2,26 Hz, 2 H), MS
 (ES) *m/z* 438 (M+1).

Os intermediários principais foram preparados de acordo com
 os Exemplos 6 a 9:

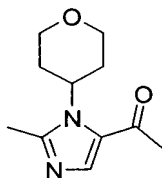
Exemplo 6**20 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina****Exemplo 6(a) 4-[*N*-acetil-*N*-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)]amino-5-metilisoxazol**

5-metil-4-amino-isoxazol (Reiter, L.A., *J. Org. Chem.* **1987**,

52, 2714-2726) (0,68 g, 5,1 mmol) e ácido acético (0,61 g, 10,2 mmol) foram dissolvidos em MeOH (20 mL). Tetraidro-2*H*-piran-4-ona (0,76 g, 7,6 mmol) foi adicionado e a mistura foi resfriada a 0 – (-5) °C e agitada por 1 hora. Cianoboroidreto de sódio (0,32 g, 5,1 mmol) foi adicionado à mistura da reação a -5 °C, causando fraca evolução exotérmica e gasosa. O banho de resfriamento foi removido e a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 1 hora, seguido pela adição de uma segunda porção de cianoboroidreto de sódio (0,1 g, 1,6 mmol). Após agitação por 2 horas a temperatura ambiente, a mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em tolueno e concentrado novamente. O resíduo foi dissolvido em THF (10 mL) e anidreto acético (1,56 g, 15,3 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada por toda a noite a temperatura ambiente em seguida por 1 hora a +50 °C. Os voláteis foram removidos *in vacuo* e o resíduo foram dissolvidos em tolueno e concentrados *in vacuo* para dar o composto do título (1,36 g, 78%).

¹H RMN (CDCl₃) ppm δ 8,04 (s, 1 H), 4,86–4,73 (m, 1 H), 4,00–3,89 (m, 2 H), 3,52-3,42 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 1,81 (s, 3 H), 1,70-1,57 (m, 2 H), 1,49-1,23 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 225 (M+1).

Exemplo 6(b) 5-acetil-2-metil-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol

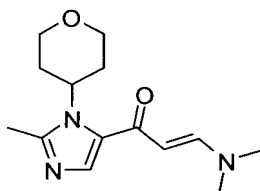


20 4-[*N*-acetil-*N*-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)]amino-5-metilisoxazol (4,8 g, 21,4 mmol) foi dissolvido em EtOH (30 mL), e a mistura foi hidrogenada sobre Pd/C (pasta molhada 10%, 0,10 g) a 3 bar. A mistura da reação foi agitada a 50 °C por 3 horas. Uma quantidade adicional de Pd/C (10%, pasta molhada, 0,15 g) foi adicionada e a mistura continuou a agitação a +50 °C por 3 horas. Metóxido de sódio (1,70 g, 31,46 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi aquecida a refluxo por 30 horas. Cloreto de amônio

foi adicionado para finalizar a reação. A mistura foi filtrada em terra diatomácea e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi diluído com bicarbonato de sódio saturado (aq.) e extraído com EtOAc, em seguida com CHCl₃. As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄) e concentradas *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia por vaporização instantânea (EtOAc) para dar o composto do título (3,7 g, 83%).

¹H RMN (CDCl₃) δ 7,70 (s, 1 H), 5,40–5,30 (m, 1 H), 4,13–4,01 (m, 2 H), 3,57–3,44 (m, 2 H), 2,57 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 2,43–2,30 (m, 2 H), 1,80–1,72 (m, 2 H).

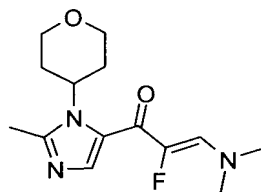
10 Exemplo 6(c) (2E)-3-dimetilamino-1-[2-metil-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona



5-acetil-2-metil-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol (3,7 g, 17,79 mmol) foi dissolvido em DMFDMA/DMF (1:1, 100 mL) e a mistura foi agitada a refluxo por toda a noite. Após resfriamento a temperatura ambiente A mistura foi extraída com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia por vaporização instantânea (CH₂Cl₂/MeOH 15:1) para dar o composto do título (3,85 g, 82%).

¹H RMN (CDCl₃) δ 7,65 (d, *J* = 12,6 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 5,55–5,42 (m, 2 H), 4,08 (dd, *J* = 11 Hz, 4,4 Hz, 2 H), 3,52 (t, *J* = 11 Hz, 2 H), 2,99 (br s, 6 H), 2,56 (s, 3 H), 2,45–2,32 (m, 2 H), 1,80–1,72 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 264 (M+1).

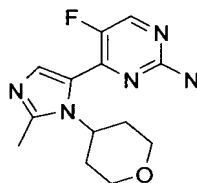
Exemplo 6(d) (2Z)-3-dimetilamino-2-fluoro-1-[2-metil-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona



Selectflúor (7,75 g, 21,87 mmol) foi adicionado em porções a uma solução agitada de (2E)-3-dimetilamino-1-[2-metil-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona (3,85 g, 14,58 mmol) em MeOH (100 mL) a temperatura ambiente. Após agitação a temperatura ambiente por 3 horas a mistura da reação foi resfriada em gelo/acetona e filtrada. O filtrado foi evaporado sob baixa pressão e o resíduo foi tomado em CH₂Cl₂. Ele foi lavado com amônia aquosa, salmoura, seca (Na₂SO₄) e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia por vaporização instantânea (CH₂Cl₂/MeOH 15:1). A reação não correu até o término, e a reação foi repetida novamente com Selectflúor (1,5 equiv.) seguido pelo mesmo desenvolvimento da reação. O composto do título (1,47 g, 36%).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,34 (s, 1 H), 6,84 (d, *J* = 27,9 Hz, 1 H), 5,00–4,88 (m, 1 H), 4,04 (dd, *J* = 11,2 Hz, 4,2 Hz, 2 H), 3,46 (t, *J* = 11 Hz, 2 H), 3,08 (s, 6 H), 2,53 (s, 3 H), 2,42–2,28 (m, 2 H), 1,84–1,75 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 282 (M⁺+1).

Exemplo 6(e) 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina



Uma mistura da reação de (2Z)-3-dimetilamino-2-fluoro-1-[2-metil-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-ona (1,47 g, 5,22 mmol), carbonato de guanidina (2,35 g, 13,06 mmol) e metóxido de sódio (4,0 equiv.) em 1-butanol foi aquecida em um reator de microondas por 10 minutos a 140 °C em atmosfera de argônio ou nitrogênio. A mistura foi filtrada e o filtro foi rinsado com CH₂Cl₂. O solvente foi evaporado *in vacuo* e

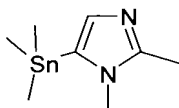
o produto bruto foi purificado usando cromatografia de coluna flash (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) para dar o composto do título (1,21 g, 84%).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,17 (d, *J* = 3,3 Hz, 1 H), 7,59 (d, *J* = 3,9 Hz, 1 H), 5,27–5,13 (m, 1 H), 4,93 (br s, 2 H), 4,13 (dd, *J* = 11,5 Hz, 4,3 Hz, 2 H), 3,48 (t, *J* = 11 Hz, 2 H), 2,62 (s, 3 H), 2,58–2,40 (m, 2 H), 1,95–1,84 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 278 (M+1).

Exemplo 7

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

Exemplo 7(a) 1,2-dimetil-5-(trimetilestanil)-1*N*-imidazol

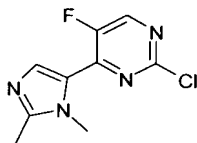


1,2-dimetilimidazol (0,960 g, 10,0 mmol) foi diluído em THF seco (50 mL) em uma atmosfera de argônio e a solução foi resfriada a -78 °C. Terc-butilítio (1,7M em pentano, 6,47 mL, 11,0 mmol) foi adicionado gota a gota durante 5 minutos. A mistura da reação foi agitada por 1 hora a -78 °C e em seguida tratada com uma solução de cloreto de trimetiltina (2,2 g, 11,0 mmol) em THF anidro (10 mL). A mistura foi agitada por 60 horas de -78 °C a temperatura ambiente. O solvente foi em seguida evaporado *in vacuo* para dar o composto do título (1,29 g, 50%). O produto bruto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 6,87 (s, 1 H), 3,56 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 0,45–0,18 (m, 9 H);

MS (CI) *m/z* 261 (¹²⁰Sn) (M+1).

Exemplo 7(b) 2-cloro-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidina

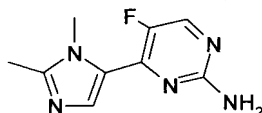


1,2-dimetil-5-(trimetilestanil)-1*H*-imidazol (0,950 g, 3,68 mmol) e 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (0,601 g, 3,60 mmol) foram diluídos em DMF anidro (20 mL) e a solução foi desgaseificada com argônio.

Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,126 g, 0,17 mmol) foi adicionado e a mistura da reação foi agitada a +80 °C por 15 horas. A mistura da reação foi resfriada até a temperatura ambiente e concentrada sob baixa pressão. Fluoreto de potássio saturado (aq., 50 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada por 30 minutos antes de extração com EtOAc. A camada orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e concentrada sob baixa pressão. O produto bruto foi purificado por cromatografia por vaporização instantânea (heptano/EtOAc, 7:3) para dar o composto do título (0,41 g, 50%).

¹H RMN (CDCl₃, 600 MHz) δ ppm 8,40 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H), 7,86 (d, *J*=4,4 Hz, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 227 (M+1).

Exemplo 7(c) 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina



2-cloro-4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidina

(0,295 g, 1,30 mmol) foi dissolvido em 1-propanol (3,0 mL) em um frasco de microondas. Hidróxido de amônio (28%, 1,0 mL) foi adicionado, o frasco foi selado e a mistura aquecida em um forno de microondas (+140 °C, 4 horas). A mistura da reação foi resfriada a temperatura ambiente e o solvente foi evaporado. O resíduo foi dividido entre CH₂Cl₂ e HCl aquoso 1 M. A fase aquosa, contendo o produto, foi neutralizada com NaHCO₃ aquoso saturado e o produto extraído com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi co-evaporada com etanol e o resíduo foi purificado por cromatografia por vaporização instantânea usando (CH₂Cl₂/MeOH gradiente; 100:1 a 94:6) para dar o composto do título (0,210 g, 78%).

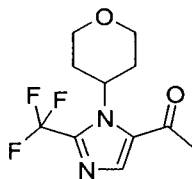
¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 8,15 (d, *J*=3,5 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J*=4,3 Hz, 1 H), 4,87 (br s, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 208 (M+1).

Exemplo 8

5-fluoro-4-[1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-5-

il]pirimidin-2-amina

Exemplo 8(a) 5-acetil-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)- 2-trifluorometil-1H-imidazol

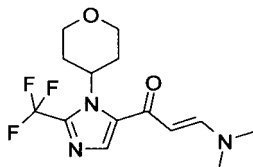


5-metil-4-amino-isoxazol (1,7 g, 17,25 mmol) e ácido acético (1,1 g, 19 mmol) foram dissolvido em metanol (50 mL). Tetraidro-2H-piran-4-ona (1,9 g, 19 mmol) foi adicionado e a mistura foi resfriada a 0 – (-5) °C e agitada por 1 hora. Cianoboroidreto de sódio (0,812 g, 12,9 mmol) foi adicionado em porções à mistura da reação a -5 °C, causando fraca evolução exotérmica e gasosa. O banho de resfriamento foi removido e a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas seguido por adição de água (20 mL). O metanol foi removido da mistura da reação, e o amina intermediário foi extraído com acetato de etila (3 × 80 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄), concentradas até a secura, dissolvidas em tolueno e concentradas novamente. O amina intermediário bruto, foi dissolvido em CH₂Cl₂ (20 mL) e piridina (2 mL, 26 mmol) foi adicionado. A mistura foi resfriada a 0 °C e anidreto trifluoroacético (4,35 g, 20,7 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura continuou a agitação por 2 horas a temperatura ambiente e foi em seguida lavada com água e NaHCO₃ saturado. A camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2 × 30 mL), os extratos orgânicos foram secos (Na₂SO₄) e concentrados até a secura para dar um segundo intermediário bruto, 4-[N-(tetraidro-2H-piran-4-il)]-N-trifluoracetil-amino-5-metilisoxazol. MS (ES) *m/z* 279 (M⁺+1). O composto do título foi preparado de acordo com o método geral do Exemplo 6 (b) usando o intermediário 4-[N-(tetraidro-2H-piran-4-il)]-N-trifluoracetil-amino-5-metilisoxazol (max 17,25 mmol), com a exceção de que o produto foi purificado por cromatografia por vaporização instantânea (heptano/EtOAc 3:2), dando o composto do título

(3,03 g, 67%).

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,85 (s, 1 H), 4,89-4,75 (m, 1 H), 4,17-4,07 (m, 2 H), 3,54-3,44 (m, 2 H), 2,75-2,60 (m, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 1,72-1,63 (m, 2 H); MS (ES) m/z 263 (M+1).

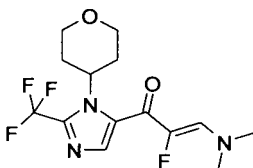
5 Exemplo 8(b) (2E)-3-dimetilamino-1-[1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-2-trifluorometil-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona



O composto do título foi preparado de acordo com o método geral do Exemplo 6(c) com a exceção de que o produto foi purificado por cromatografia por vaporização instantânea (EtOAc). Usando 5-acetil-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-2-trifluorometil-1H-imidazol (3,03 g, 11,55 mmol) o
10 composto do título foi obtido (3,2 g, 87%).

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,72 (d, $J = 12,3$ Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 5,50 (d, $J = 12,3$ Hz, 1 H), 4,89-4,75 (m, 1 H), 4,14-4,05 (m, 2 H), 3,54-3,44 (m, 2 H), 3,16 (br, s, 3 H), 2,93 (br, s, 3 H), 2,86-2,72 (m, 2 H), 1,80-1,72 (m, 2 H);
15 MS (ES) m/z 318 (M+1).

Exemplo 8(c) (2Z)-3-dimetilamino-2-fluoro-1-[1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-2-trifluorometil-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona

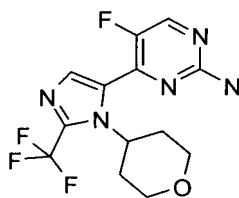


Selectflúor (0,370 g, 1,04 mmol) foi adicionado em porções a uma solução agitada de (2E)-3-dimetilamino-1-[1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-2-trifluorometil-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona (0,300 g, 0,946 mmol) em
20 MeCN (20 mL) a 0 °C. Após a agitação por 0,5 hora a temperatura ambiente mais Selectflúor (0,050 g, 0,14 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada por 0,5 hora. O solvente foi evaporado *in vacuo*, diluído com NH_3 aquoso 3%

(20 mL) e extraído com CHCl_3 (3×20 mL). Os extratos orgânicos foram secos (Na_2SO_4), evaporado *in vacuo* e o produto bruto foi purificado por cromatografia por vaporização instantânea (heptano/EtOAc 1:2), seguido por EtOAc líquido) para obter o composto do título (0,170 g, 53%).

5 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,34 (s, 1 H), 6,85 (d, $J = 26,7$ Hz, 1 H), 4,67–4,54 (m, 1 H), 4,11–4,03 (m, 2 H), 3,50–3,38 (m, 2 H), 3,14 (s, 6 H), 2,72–2,56 (m, 2 H), 1,83–1,74 (m, 2 H); MS (ES) m/z 336 (M+1).

Exemplo 8(d) 5-fluoro-4-[1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina



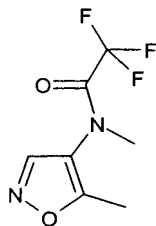
10 O composto do título foi preparado de acordo com o método em 6(e) usando (2Z)-3-dimetilamino-2-fluoro-1-[1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-2-trifluorometil-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona (0,330 g, 1,0 mmol) e carbonato de guanidina (0,45 g, 2,50 mmol). Após a purificação por cromatografia por vaporização instantânea (heptano/EtOAc 1:2), o composto
15 do título foi obtido (0,170 g, 51%).

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,29 (s, 1 H), 7,63 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 5,10 (br,s,, 2 H), 4,88–4,76 (m, 1 H), 4,16–4,07 (m, 2 H), 3,53–3,42 (m, 2 H), 2,80–2,65 (m, 2 H), 1,89–1,81 (m, 2 H); MS (ES) m/z 332 (M+1).

Exemplo 9

20 5-fluoro-4-[1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina

Exemplo 9(a) 2,2,2-trifluoro-N-metil-N-(5-metilisoxazol-4-il)acetamida



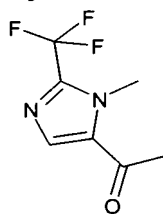
Anidreto trifluoroacético (10 mL, 71 mmol) em CH_2Cl_2 (100

mL) foi adicionado a *N*,5-dimetilisoxazol-4-amina (Reiter, L.A., *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2714-2726) (6,68 g, 59,6 mmol) em DCM (200 mL) e piridina (6 mL, 74 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada a 0 °C por 30 minutos e a temperatura ambiente por 2 horas. A mistura da reação foi diluída com

5 CH₂Cl₂ (100 mL) e lavada com H₂O e NaHCO₃ saturado (aq). A camada orgânica foi seca (Na₂SO₄), concentrada *in vacuo* para dar o composto do título (12,4 g, 100%).

MS (ESI) *m/z* 208 (M⁺).

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



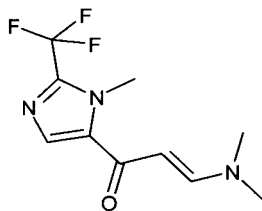
10 2,2,2-trifluoro-*N*-metil-*N*-(5-metilisoxazol-4-il)acetamida

(12,4 g, 59,6 mmol, obtido do Exemplo 9(a)) em EtOH (30 mL) foi hidrogenado sobre Pd/C (10%, 1,0 g) a 50 psi (0,34 MPa). A mistura da reação foi agitada a +50 °C por toda a noite. Metóxido de sódio (5,0 g, 87,7 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi aquecida a refluxo por toda a

15 noite. A mistura foi filtrada em terra diatomácea e o resíduo foi diluído com NaHCO₃ saturado (aq.) e extraído com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄) e concentradas *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia por vaporização instantânea (Heptano:EtOAc 2: 1) para dar o composto do título (6,1 g, 52%).

20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,77 (s, 1 H), 4,07 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 192 (M⁺).

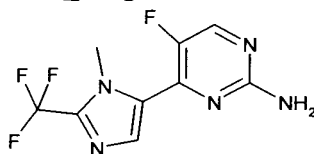
Exemplo 9(c) (2*E*)-3-(dimetilamino)-1-[1-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona



1-[1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]etanona (6,0 g, 31 mmol, obtido do Exemplo 9(b)) foi dissolvido em DMFDMA/DMF (1:1, 46 mL) e a mistura foi agitada a +100 °C por toda a noite. Após o resfriamento a temperatura ambiente a mistura foi diluída com H₂O e extraída com CH₂Cl₂ (três vezes). As fases orgânicas foram combinadas, secas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas *in vacuo* para dar o composto do título (7,11 g, 93%).

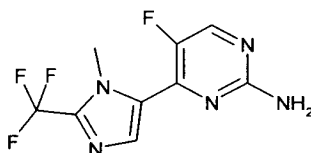
MS (ESI) *m/z* 247 (M⁺); MS (ESI) *m/z* 248 (M + 1).

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



Selectflúor (10,9 g, 30,8 mmol) foi adicionado em porções a uma solução agitada de (2E)-3-(dimetilamino)-1-[1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona (7,0 g, 28,3 mmol, obtido do Exemplo 9(c)) em CH₃CN (250 mL) a 0 °C. Após a agitação a 0 °C por 1,5 hora a mistura da reação foi diluída com H₂O e extraída com CH₂Cl₂ (três vezes). As fases orgânicas foram combinadas, secas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas *in vacuo* para dar o composto do título bruto que foi usado na etapa seguinte sem nenhuma purificação adicional. MS (ESI) *m/z* 265 (M⁺); MS (ESI) *m/z* 266 (M + 1).

Exemplo 9(e) 5-fluoro-4-[1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina

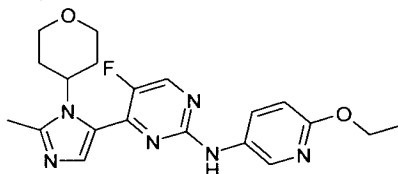


Uma mistura da reação de (2Z)-3-(dimetilamino)-2-fluoro-1-[1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]prop-2-en-1-ona (28,3 mmol, bruto do Exemplo 9(d)), carbonato de guanidina (13,5 g, 75 mmol) e NaOMe (6,5 g, 120 mmol) em 1-butanol (250 mL) foi aquecida a refluxo sob atmosfera de argônio por 2,5 horas. A mistura foi diluída com H₂O e extraída com CH₂Cl₂. As fases orgânicas foram combinadas, secas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia por vaporização instantânea (Heptano:EtOAc 1: 1 a Heptano:EtOAc 1: 2) para dar o composto do título (1,76 g, 21%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,27 (d, *J*=3,03 Hz, 1 H) 7,74 (d, *J*=4,04 Hz, 1 H) 5,02 (br.s., 2 H) 4,14 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 261 (M⁺).

Exemplo 10

(6-etóxi-piridin-3-il)-{5-fluoro-4-[2-metil-3-(tetraidro-piran-4-il)-3H-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amina

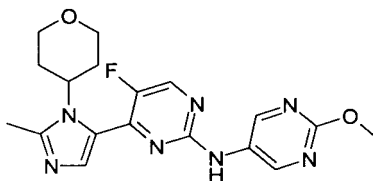


O composto do título foi preparado de acordo com o método geral A usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (da maneira descrita no Exemplo 6) (50 mg, 0,18 mmol) e 5-bromo-2-etóxi-piridina (36 mg, 0,18 mmol) para dar o composto do título (27 mg, 38%).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 8,24 (m, 2 H) 7,68 (m, 1 H) 7,56 (m, 1 H) 7,36 (br s, 1 H) 6,70 (d, *J*=8,84 Hz, 1 H) 5,11 (m, 1 H) 4,32 (q, *J*=7,07, 2 H) 3,95 - 3,91 (m, 2 H) 3,05 (m, 2 H) 2,61 (s, 3 H) 2,35-2,24 (m, 2 H) 1,75 (m, 2 H), 1,39 (t, *J*=7,07 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z* 399 (M+1).

Exemplo 11

{5-fluoro-4-[2-metil-3-(tetraidro-piran-4-il)-3H-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-(2-metóxi-pirimidin-5-il)-amina



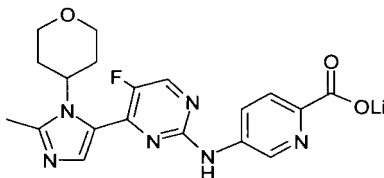
O composto do título foi preparado de acordo com o método geral A usando 5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (da maneira descrita no Exemplo 6) (50 mg, 0,18 mmol) e 5-bromo-2-metóxi-pirimidina (34 mg, 0,18 mmol) para dar o composto do título (8 mg, 12%).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 8,70 (s, 2 H) 8,29 (m, 1 H) 7,62 (d, *J*=4,04 Hz, 1 H) 7,11 (s, 1 H) 5,06 (m, 1 H) 4,03 (m, 1 H) 4,01 (s, 3 H) 3,17 (m, 2 H) 2,63 (s, 3 H) 2,41 (m, 2 H) 1,81 (m, 2 H); MS (ES) *m/z* 386 (M+1).

Exemplos 12 a 40

Os Exemplos seguintes 12 a 40 foram preparados pelo procedimento geral B usando os materiais de partida apropriados que incluem: 5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridina-2-carboxilato de lítio (da maneira descrita a seguir) e o amina necessário para distribuir o amida mostrado na tabela a seguir.

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



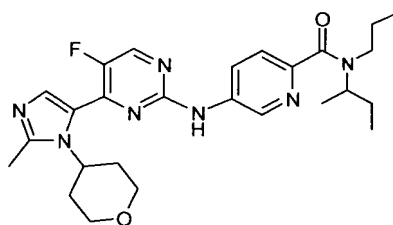
5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridina-2-carboxilato de metila (preparado da maneira descrita no Exemplo 41) (1,49 g, 3,61 mmol) em MeOH (70 mL) foi aquecido a 60 °C por 30 minutos. O frasco foi removido do banho de óleo e uma solução de monohidrato de LiOH (167 mg, 3,97 mmol) em água (13 mL) foi adicionada

gota a gota durante um minuto. A mistura foi aquecida a 60 °C durante 4 horas, resfriada naturalmente e concentrada em um pó amarelo que foi seco sob vácuo para render 1,44 g (99%) do composto do título. O material isolado foi usado em reações de amidação sem purificação adicional.

5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,52 (d, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 7,32 (d, 1 H), 5,08-4,99 (m, 1 H), 3,82-3,78 (m, 2 H), 3,06 (t, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 2,22-2,14 (m, 2 H), 1,79-1,77 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 399 (M+1).

Exemplo 12

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



Amina: *N*-propilbutan-2-amina

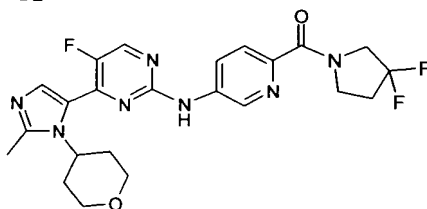
Rendimento: 56%

m/z* (M+1): 496

15 RMN: 9,90 (s, 1 H), 8,75 - 8,80 (m, 1 H), 8,64 (d, 1 H), 8,08 - 8,18 (m, 1 H), 7,40 - 7,48 (m, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 4,93 - 5,05 (m, 1 H), 4,15 - 4,25 (m, 0,5 H), 3,80 - 3,87 (m, 2 H), 3,70 - 3,79 (m, 0,5 H), 3,09 - 3,19 (m, 2 H), 2,98 - 3,08 (m, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,11 - 2,25 (m, 2 H), 1,80 (d, 2 H), 1,30 - 1,74 (m, 4 H), 1,17 - 1,26 (m, 1 H), 1,14 (d, 2 H), 0,84 - 0,95 (m, 3 H), 0,68 (t, 2 H), 0,61 (t, 1 H).

20 Exemplo 13

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



Amina: 3,3-difluoropirrolidina

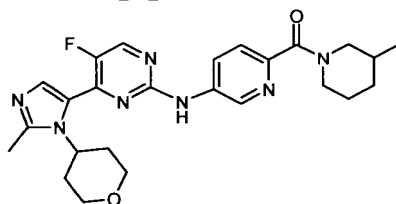
Rendimento: 62%

m/z^* (M+1): 488

RMN: 10,08 (s, 0,6 H), 10,06 (s, 0,4 H), 8,85 - 8,91 (m, 1 H), 8,67 (d, 1 H), 8,18 (dd, 1 H), 7,86 (d, 0,6 H), 7,81 (d, 0,4 H), 7,37 (d, 1 H), 4,93 - 5,07 (m, 1 H), 4,28 (t, 1 H), 4,05 (t, 1 H), 3,92 (t, 1 H), 3,83 (dd, 2 H), 3,75 (t, 1 H), 3,14 (t, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,35 - 2,48 (m, 2 H), 2,12 - 2,27 (m, 2 H), 1,81 (d, 2 H).

Exemplo 14

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



Amina: 3-metilpiperidina

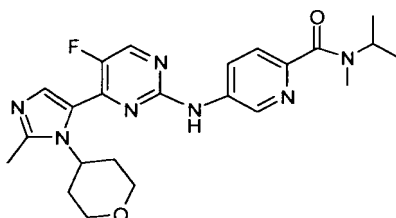
Rendimento: 68%

m/z^* (M+1): 480

RMN: 9,93 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,64 (d, 1 H), 8,08 - 8,15 (m, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 4,93 - 5,05 (m, 1 H), 4,23 - 4,36 (m, 1 H), 3,78 - 3,87 (m, 2,5 H), 3,69 - 3,79 (m, 1 H), 3,06 - 3,17 (m, 2 H), 2,94 - 3,05 (m, 0,5 H), 2,64 - 2,84 (m, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,11 - 2,24 (m, 2 H), 1,75 - 1,83 (m, 3 H), 1,53 - 1,73 (m, 2 H), 1,36 - 1,49 (m, 1 H), 1,11 - 1,22 (m, 1 H), 0,92 (d, 1,5 H), 0,74 (d, 1,5 H)

Exemplo 15

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



Amina: N-metilpropan-2-amino

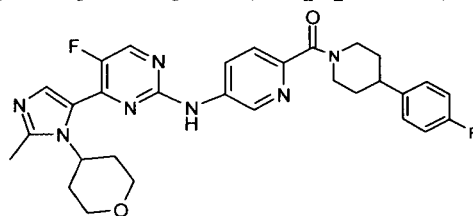
Rendimento: 39%

m/z* (M+1): 454

RMN: 9,92 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,64 (d, 1 H), 8,06 - 8,16 (m, 1 H), 7,44 - 7,54 (m, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 4,92 - 5,03 (m, 1 H), 4,66 - 4,77 (m, 0,4 H), 3,99 - 4,09 (m, 0,6 H), 3,83 (dd, 2 H), 3,12 (t, 2 H), 2,82 (s, 2 H), 2,80 (s, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,11 - 2,25 (m, 2 H), 1,79 (d, 2 H), 1,08 - 1,18 (m, 6 H).

Exemplo 16

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



Amina: 4-(4-fluorofenil)piperidina

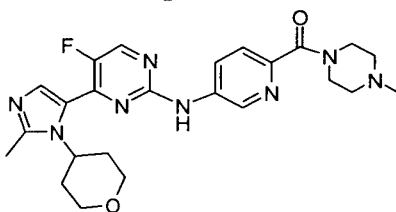
Rendimento: 62%

m/z* (M+1): 560

RMN: 9,95 (s, 1 H), 8,80 (d, 1 H), 8,64 (d, 1 H), 8,13 (dd, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,30 (dd, 2 H), 7,11 (t, 2 H), 4,93 - 5,03 (m, 1 H), 4,59 - 4,69 (m, 1 H), 3,98 - 4,07 (m, 1 H), 3,82 (dd, 2 H), 3,06 - 3,21 (m, 3 H), 2,79 - 2,91 (m, 2 H), 2,54 (sobreposição, s, 3 H), 2,12 - 2,24 (m, 2 H), 1,69 - 1,92 (m, 4 H), 1,52 - 1,66 (m, 2 H).

Exemplo 17

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



Amina: 1-etilpiperazina

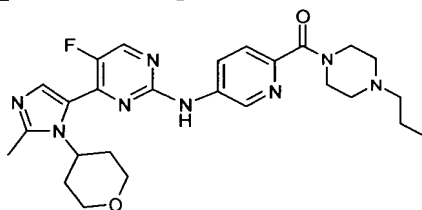
Rendimento: 77%

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

RMN: 9,96 (s, 1 H), 8,80 (d, 1 H), 8,65 (d, 1 H), 8,13 (dd, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 4,93 - 5,03 (m, 1 H), 3,82 (dd, 2 H), 3,62 (br.s., 2 H), 3,53 (br.s., 2 H), 3,12 (t, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,41 (br.s., 2 H), 2,30 - 2,38 (m, 4 H), 2,11 - 2,24 (m, 2 H), 1,79 (dd, 2 H), 1,00 (t, 3 H).

Exemplo 18

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



10 Amina: 1-butilpiperazina

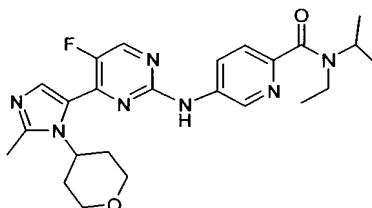
Rendimento: 64%

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

RMN: 9,96 (s, 1 H), 8,80 (d, 1 H), 8,65 (d, 1 H), 8,12 (dd, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 4,93 - 5,03 (m, 1 H), 3,82 (dd, 2 H), 3,62 (br.s., 2 H), 3,52 (br.s., 2 H), 3,12 (t, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,41 (br.s., 2 H), 2,33 (br.s., 2 H), 2,25 - 2,31 (m, 2 H), 2,11 - 2,24 (m, 2 H), 1,79 (dd, 2 H), 1,22 - 1,46 (m, 4 H), 0,88 (t, 3 H).

Exemplo 19

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



Amina: N-etilpropan-2-amina

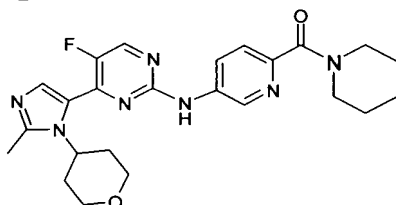
Rendimento: 59%

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

RMN: 9,91 (s, 1 H), 8,78 (d, 1 H), 8,64 (d, 1 H), 8,11 (d, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 4,92 - 5,04 (m, 1 H), 3,98 - 4,09 (m, 1 H), 3,83 (dd, 2 H), 3,13 (t, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,11 - 2,26 (m, 2 H), 1,79 (d, 2 H), 1,08 - 1,27 (m, 9 H), 0,99 (t, 1 H).

Exemplo 20

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



Amina: Piperidina

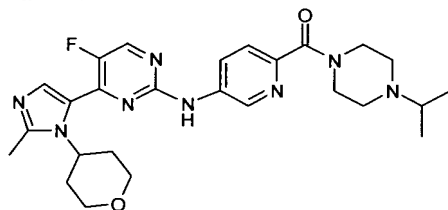
10 Rendimento: 50%

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

RMN: 9,93 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,62 - 8,67 (m, 1 H), 8,08 - 8,15 (m, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 4,92 - 5,04 (m, 1 H), 3,78 - 3,87 (m, 2 H), 3,58 (br.s., 2 H), 3,42 (br.s., 2 H), 3,12 (t, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 2,10 - 2,25 (m, 2 H), 1,79 (d, 2 H), 1,58 - 1,66 (m, 2 H), 1,55 (br. s., 2 H), 1,48 (br. s., 2 H).

Exemplo 21

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



Amina: 1-propan-2-ilpiperazina

20 Rendimento: 100%

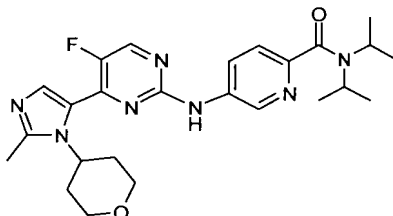
m/z^* (M+1): 509

RMN: 9,95 (s, 1 H), 8,80 (d, 1 H), 8,64 (d, 1 H), 8,12 (dd, 1 H), 7,55 (d, 1 H),

7,36 (d, 1 H), 4,92 - 5,04 (m, 1 H), 3,82 (dd, 2 H), 3,61 (br.s., 2 H), 3,50 (br.s., 2 H), 3,12 (t, 2 H), 2,63 - 2,72 (m, 1 H), 2,55 (s, 3 H), 2,41 (br. s., 2 H), 2,11 - 2,25 (m, 2 H), 1,75 - 1,84 (m, 2 H), 0,97 (d, 6 H).

Exemplo 22

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



Amina: N-propan-2-ilpropan-2-amina

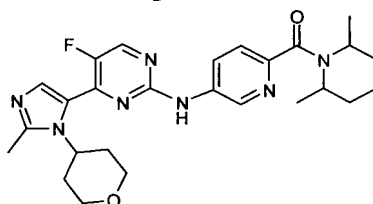
Rendimento: 44%

m/z* (M+1): 482

10 RMN: 9,87 (s, 1 H), 8,74 (d, 1 H), 8,63 (d, 1 H), 8,09 (dd, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,35 (d, 1 H), 4,92 - 5,04 (m, 1 H), 3,81 - 3,84 (m, 3 H), 3,57 (br.s., 1 H), 3,12 (t, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 2,11 - 2,25 (m, 2 H), 1,79 (dd, 2 H), 1,43 (br.s., 6 H), 1,12 (br. s., 6 H).

Exemplo 23

15 **(2,6-dimetil-1-piperidil)-[5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]metanona**



Amina: 2,6-dimetilpiperidina

Rendimento: 39%

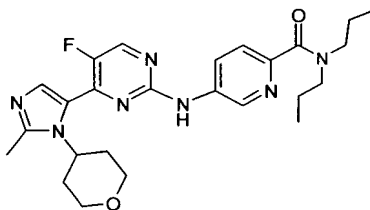
m/z* (M+1): 494

20 RMN: 9,89 (s, 1 H), 8,77 (d, 1 H), 8,64 (d, 1 H), 8,11 (dd, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 4,91 - 5,06 (m, 1 H), 4,38 (br.s., 2 H), 3,76 - 3,90 (m, 2 H), 3,13 (t, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 2,10 - 2,26 (m, 2 H), 1,73 - 1,88 (m, 3 H), 1,39 - 1,68

(m, 5 H), 1,22 (d, 6 H).

Exemplo 24

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



5 Amina: *N*-propilpropan-1-amina

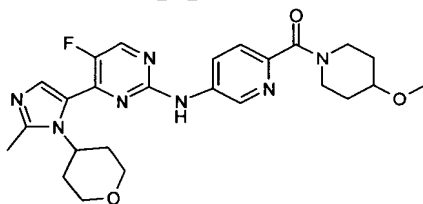
Rendimento: 69%

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

RMN: 9,92 (s, 1 H), 8,77 (d, 1 H), 8,64 (d, 1 H), 8,14 (dd, 1 H), 7,49 (d, 1 H),
7,36 (d, 1 H), 4,94 - 5,04 (m, 1 H), 3,83 (dd, 2 H), 3,34 - 3,40 (m, 4 H), 3,13
10 (t, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 2,11 - 2,25 (m, 2 H), 1,80 (d, 2 H), 1,46 - 1,66 (m, 4 H),
0,90 (t, 3 H), 0,68 (t, 3 H).

Exemplo 25

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



15 Amina: 4-metoxipiperidina

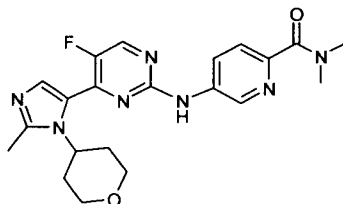
Rendimento: 68%

m/z^* (M+1): 496

RMN: 9,95 (s, 1 H), 8,80 (d, 1 H), 8,64 (d, 1 H), 8,12 (dd, 1 H), 7,54 (d, 1 H),
7,36 (d, 1 H), 4,93 - 5,04 (m, 1 H), 3,95 (br.s., 1 H), 3,82 (dd, 2 H), 3,67
20 (br.s., 1 H), 3,39 - 3,49 (m, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 3,12 (t, 2 H), 2,55 (s, 3 H),
2,11 - 2,25 (m, 2 H), 1,74 - 1,96 (m, 4 H), 1,44 (br. s., 2 H).

Exemplo 26

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



Amina: *N*-metiletanamina

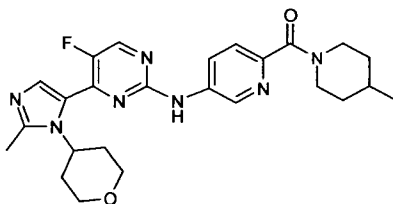
Rendimento: 67%

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

RMN: 9,93 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,64 (d, 1 H), 8,09 - 8,15 (m, 1 H), 7,52 (dd, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 4,94 - 5,04 (m, 1 H), 3,83 (dd, 2 H), 3,46 (q, 1 H), 3,35 - 3,40 (sobreposição, m, 1 H), 3,13 (t, 2 H), 2,99 (s, 1,5 H), 2,95 (s, 1,5 H), 2,54 (s, 3 H), 2,12 - 2,25 (m, 2 H), 1,75 - 1,84 (m, 2 H), 1,12 (q, 3 H).

10 ***Exemplo 27***

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



Amina: 4-metilpiperidina

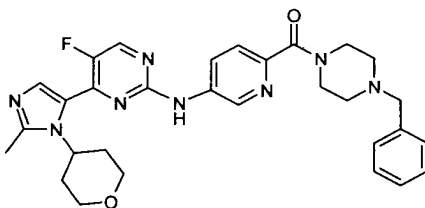
Rendimento: 75%

15 m/z* (M+1): 480

RMN: 9,93 (s, 1 H), 8,78 (d, 1 H), 8,64 (d, 1 H), 8,11 (dd, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 4,93 - 5,03 (m, 1 H), 4,44 (d, 1 H), 3,77 - 3,88 (m, 3 H), 3,07 - 3,17 (m, 2 H), 3,01 (t, 1 H), 2,69 - 2,80 (m, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,11 - 2,24 (m, 2 H), 1,79 (d, 2 H), 1,51 - 1,74 (m, 3 H), 1,02 - 1,15 (m, 2 H), 0,92 (d, 3 H).

20 ***Exemplo 28***

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



Amina: 1-benzilpiperazina

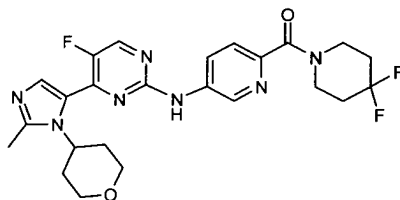
Rendimento: 66%

m/z* (M+1): 557

RMN: 9,95 (s, 1 H), 8,79 (d, 1 H), 8,64 (d, 1 H), 8,12 (dd, 1 H), 7,55 (d, 1 H),
 5 7,36 (d, 1 H), 7,22 - 7,34 (m, 5 H), 4,93 - 5,03 (m, 1 H), 3,82 (dd, 2 H), 3,63
 (br.s., 2 H), 3,54 (br.s., 2 H), 3,51 (s, 2 H), 3,11 (t, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 2,42
 (br.s., 2 H), 2,36 (br.s., 2 H), 2,11 - 2,24 (m, 2 H), 1,75 - 1,83 (m, 2 H).

Exemplo 29

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



Amina: 4,4-difluoropiperidina

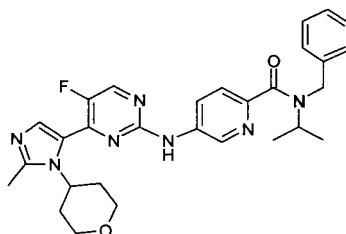
Rendimento: 56%

m/z* (M+1): 502

RMN: 9,99 (s, 1 H), 8,82 (d, 1 H), 8,65 (d, 1 H), 8,15 (dd, 1 H), 7,63 (d, 1 H),
 15 7,36 (d, 1 H), 4,92 - 5,05 (m, 1 H), 3,83 (dd, 2 H), 3,74 (br.s., 2 H), 3,67
 (br.s., 2 H), 3,13 (t, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,12 - 2,25 (m, 2 H), 2,04 (br. s., 4 H),
 1,79 (d, 2 H).

Exemplo 30

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



Amina: *N*-benzilpropan-2-amina

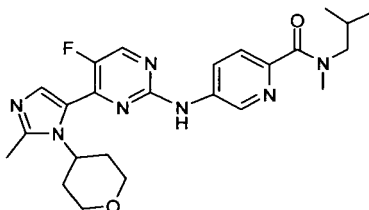
Rendimento: 61 %

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

RMN: 9,95 (s, 0,7 H), 9,88 (br.s., 0,3 H), 8,85 (br.s., 0,7 H), 8,72 (br.s., 0,3 H), 8,65 (br.s., 0,7 H), 8,62 (br.s., 0,3 H), 8,14 (d, 0,7 H), 8,05 (d, 0,3 H), 7,49 - 7,59 (m, 1 H), 7,13 - 7,39 (m, 6 H), 4,88 - 5,06 (m, 1 H), 4,69 (br.s., 0,6 H), 4,63 (s, 1,4 H), 4,39 - 4,50 (m, 0,3 H), 4,15 - 4,27 (m, 0,7 H), 3,72 - 3,88 (m, 2 H), 3,04 - 3,20 (m, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 2,08 - 2,26 (m, 2 H), 1,68 - 1,85 (m, 2 H), 1,14 (d, 2 H), 1,08 (d, 4 H).

10 *Exemplo 31*

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



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

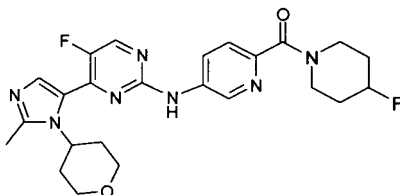
Rendimento: 74 %

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

RMN: 9,93 (s, 1 H), 8,80 (d, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,09 - 8,17 (m, 1 H), 7,50 (dd, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 4,94 - 5,05 (m, 1 H), 3,78 - 3,87 (m, 2 H), 3,26 - 3,30 (sobreposição, m, 2 H), 3,08 - 3,19 (m, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 2,55 (br.s., 3 H), 2,11 - 2,24 (m, 2 H), 1,98 - 2,08 (m, 0,5 H), 1,84 - 1,92 (m, 0,5 H), 1,80 (d, 2 H), 0,91 (d, 3 H), 0,69 (d, 3 H).

20 *Exemplo 32*

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



Amina: 4-fluoropiperidina

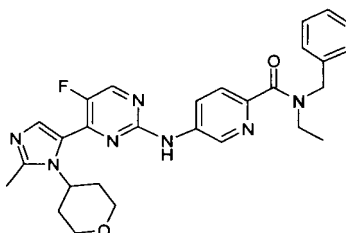
Rendimento: 44 %

5 m/z* (M+1): 484

RMN: 9,96 (s, 1 H), 8,81 (d, 1 H), 8,65 (d, 1 H), 8,13 (dd, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 4,93 - 5,04 (m, 1,5 H), 4,83 - 4,90 (m, 0,5 H), 3,83 (dd, 2 H), 3,43 - 3,75 (m, 4 H), 3,13 (t, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,12 - 2,25 (m, 2 H), 1,65 - 2,02 (m, 6 H).

10 **Exemplo 33**

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



Amina: N-benziletanamina

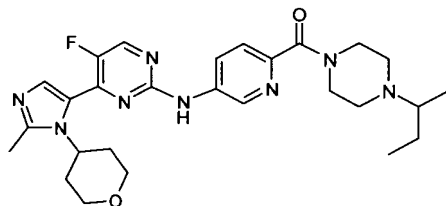
Rendimento: 71 %

15 m/z* (M+1): 516

RMN: 9,96 (br.s., 0,6 H), 9,95 (br.s., 0,4 H), 8,82 - 8,85 (m, 0,6 H), 8,78 - 8,80 (m, 0,4 H), 8,62 - 8,66 (m, 1 H), 8,09 - 8,17 (m, 1 H), 7,58 - 7,64 (m, 1 H), 7,25 - 7,38 (m, 6 H), 4,91 - 5,03 (m, 1 H), 4,71 (br.s., 1 H), 4,69 (s, 1 H), 3,73 - 3,87 (m, 2 H), 3,33 - 3,37 (m, 2 H), 3,03 - 3,19 (sobreposição, m, 2 H), 2,55 (br.s., 3 H), 2,07 - 2,24 (m, 2 H), 1,71 - 1,84 (m, 2 H), 1,07 (t, 3 H).

20 **Exemplo 34**

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



Amina: 1-butan-2-ilpiperazina

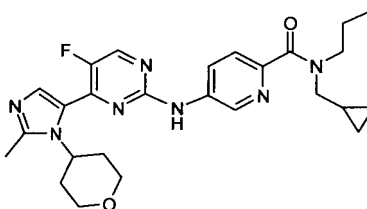
Rendimento: 68 %

m/z* (M+1): 523

RMN: 9,95 (s, 1 H), 8,80 (d, 1 H), 8,64 (d, 1 H), 8,12 (dd, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 4,93 - 5,04 (m, 1 H), 3,82 (dd, 2 H), 3,60 (br.s., 2 H), 3,49 (br.s., 2 H), 3,12 (t, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,31 - 2,48 (m, 4 H), 2,11 - 2,25 (m, 2 H), 1,79 (d, 2 H), 1,41 - 1,55 (m, 1 H), 1,20 - 1,32 (m, 2 H), 0,90 (d, 3 H), 0,86 (t, 3 H).

Exemplo 35

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



Amina: N-(ciclopropilmetil)propan-1-amina

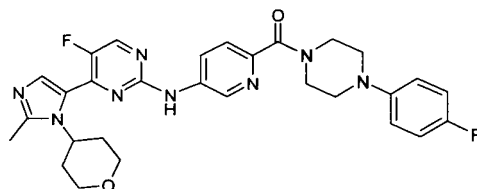
Rendimento: 73 %

m/z* (M+1): 494

Ret T.: 0,99.

Exemplo 36

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



Amina: 1-(4-fluorofenil)piperazina

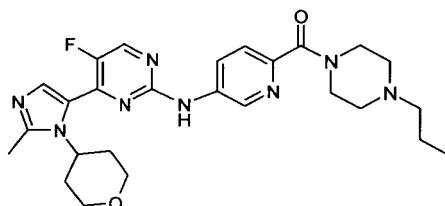
Rendimento: 75 %

m/z* (M+1): 561

RMN: 9,98 (s, 1 H), 8,83 (d, 1 H), 8,65 (d, 1 H), 8,15 (dd, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,06 (t, 2 H), 6,94 - 7,02 (m, 2 H), 4,92 - 5,04 (m, 1 H), 3,80 - 3,87 (m, 2 H), 3,78 (br, s, 2 H), 3,73 (br, s, 2 H), 3,04 - 3,20 (m, 6 H), 2,55 (s, 3 H), 2,11 - 2,26 (m, 2 H), 1,80 (d, 2 H).

Exemplo 37

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



Amina: 1-propilpiperazina

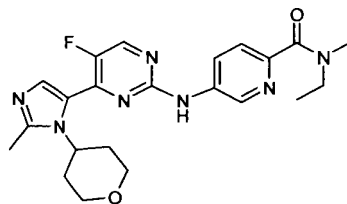
Rendimento: 93 %

m/z* (M+1): 509

15 RMN: 9,96 (s, 1 H), 8,80 (d, 1 H), 8,65 (d, 1 H), 8,12 (dd, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 4,93 - 5,04 (m, 1 H), 3,78 - 3,86 (m, 2 H), 3,62 (br.s., 2 H), 3,52 (br.s., 2 H), 3,12 (t, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,41 (br.s., 2 H), 2,33 (br.s., 2 H), 2,22 - 2,28 (m, 2 H), 2,11 - 2,22 (m, 2 H), 1,75 - 1,83 (m, 2 H), 1,38 - 1,50 (m, 2 H), 0,86 (t, 3 H).

Exemplo 38

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



Amina: *N*-etiletanamina

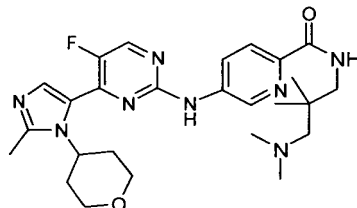
Rendimento: 60 %

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

RMN: 9,92 (s, 1 H), 8,79 (d, 1 H), 8,65 (d, 1 H), 8,13 (dd, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 4,92 - 5,04 (m, 1 H), 3,83 (dd, 2 H), 3,43 (q, 2 H), 3,34 - 3,38 (sobreposição, m, 2 H), 3,13 (t, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,12 - 2,26 (m, 2 H), 1,80 (d, 2 H), 1,06 - 1,18 (m, 6 H).

Exemplo 39

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



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

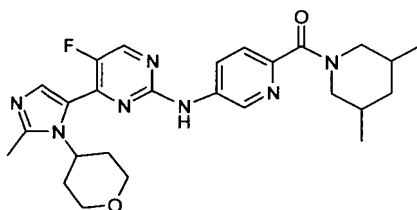
Rendimento: 51 %

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

RMN: 10,04 (s, 1 H), 8,88 (d, 1 H), 8,76 (t, 1 H), 8,66 (d, 1 H), 8,16 (dd, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 4,96 - 5,07 (m, 1 H), 3,80 (dd, 2 H), 3,22 (d, 2 H), 3,08 (t, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,26 (s, 6 H), 2,15 - 2,21 (m, 4 H), 1,81 (d, 2 H), 0,88 (s, 6 H).

Exemplo 40

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



Amina: 3,5-dimetilpiperidina

Rendimento: 30 %

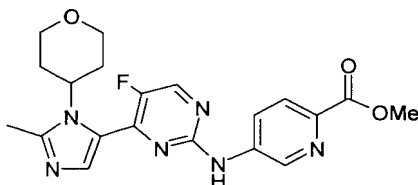
m/z^* (M+1): 494

RMN: 9,93 (s, 1 H), 8,78 (d, 1 H), 8,64 (d, 1 H), 8,12 (dd, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 4,94 - 5,05 (m, 1 H), 4,46 (d, 1 H), 3,83 - 3,77 (m, 3 H), 3,11 (q, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 2,26 - 2,13 (m, 3 H), 1,79 (d, 3 H), 1,58 (br. s., 2 H), 0,91 (d, 3 H), 0,81 (q, 1 H), 0,73 (d, 3 H).

* Análise de pureza correu em um sistema Water Acquity com PDA (Waters 2996) e espectrômetro de massa Waters ZQ. Coluna; Acquity UPLC™ BEH C₈ 1,7 μm 2,1 x 50 mm. A temperatura da coluna foi ajustada a 65 °C. Um gradiente de 2 minutos linear de 100 % A (A: 95 % NH₄OAc 0,01 M em MilliQ Water e 5 % MeCN) para 100 % B (5 % de NH₄OAc 0,01 M em MilliQ Water e 95 % MeCN) foi aplicado para separação de LC na vazão de 1,2 mL/minuto. O PDA foi varrido de 210-350 nm e 254 nm foram extraídos para determinação da pureza. O espectrômetro de massa ZQ correu com ESI no modo de comutação positivo/negativo. A tensão capilar foi 3 kV e a tensão de cone foi 30V.

Exemplo 41

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



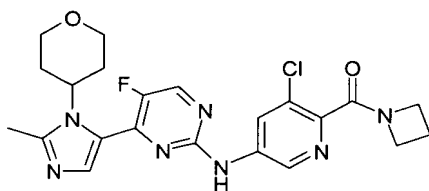
O método geral A foi seguido usando 5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-amina (da maneira descrita no Exemplo

6) (1,30 g, 4,69 mmol), 5-bromopiridina-2-carboxilato de metila (1,42 g, 6,56 mmol), Cs_2CO_3 (2,44 g, 7,50 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (215 mg, 0,23 mmol) e X-Fos (224 mg, 0,47 mmol). A mistura foi aquecida a 90 °C por 7 horas e mantida a temperatura ambiente durante a noite seguido pela adição de 5-bromopiridina-2-carboxilato de metila (0,48 g, 2,22 mmol), Cs_2CO_3 (0,41 g, 1,26 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (60 mg, 0,066 mmol), X-Fos (62 mg, 0,13 mmol) e 1,4-dioxano (5 mL). A mistura foi aquecida a 90 °C por 4,5 horas. O desenvolvimento da reação por método 1 e cromatografia de sílica (0→7 % MeOH em DCM) dá um sólido amarelo pegajoso. Trituração com CH_3CN e recristalização de EtOH dá o composto do título (1,3 g, 67 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,75 (d, 1 H), 8,38 (d, 1 H), 8,34 (dd, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,47 (br, s, 1 H), 5,10-5,03 (m, 1 H), 4,10 (dd, 2 H), 4,01 (s, 3 H) 3,75-3,71 (m, 1 H), 3,36-3,29 (m, 2 H), 2,67 (s, 3 H), 2,59-2,51 (m, 2 H), 1,91-1,87 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 413 (M+1).

Exemplo 42

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



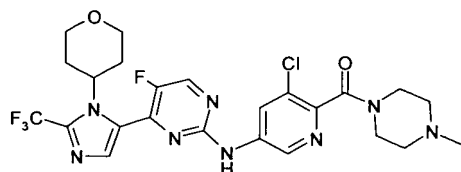
O método geral A foi seguido usando 5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-amina (da maneira descrita no Exemplo 6) (0,070 g, 0,252 mmol), azetidin-1-il-(3,5-dicloropiridin-2-il)metanona (da maneira descrita no Exemplo 48(a)) (0,0583 g, 0,252 mmol), Cs_2CO_3 (0,131 g, 0,403 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22,9 mg, 0,025 mmol) e X-Fos (23,8 mg, 0,050 mmol). A mistura foi aquecida a 90 °C por 24 horas e mantida a temperatura ambiente durante a noite seguido pela adição de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (14 mg, 0,0153 mmol) e X-Fos (16 mg, 0,0336 mmol). A mistura foi aquecida a 90 °C por 6

horas. O desenvolvimento da reação por método 2 e HPLC preparativa seguido por cromatografia de sílica (0→5 % MeOH em DCM) dá o composto do título (0,0145 g) em 6,6 % de rendimento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,49 (d, 1 H), 8,36-8,33 (m, 2 H), 7,93 (br, s, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 5,13-5,05 (m, 1 H), 4,27-4,23 (m, 2 H), 4,19-4,16 (m, 2 H), 4,14-4,07 (m, 2 H), 3,38-3,32 (m, 2 H), 2,64 (s, 3 H), 2,55-2,45 (m, 2 H), 2,37-2,29 (m, 2 H), 1,91-1,87 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 471 (M-1).

Exemplo 43

10 **[3-cloro-5-[[5-fluoro-4-[3-(oxan-4-il)-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-(4-metilpiperazin-1-il)metanona**

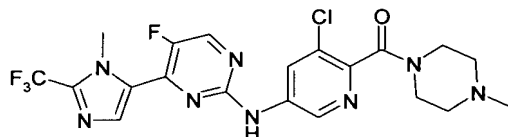


Método geral A usando 5-fluoro-4-[3-(oxan-4-il)-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]pirimidin-2-amina (da maneira descrita no Exemplo 8) (0,060 g, 0,181 mmol), (3,5-dicloropiridin-2-il)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona (da maneira descrita no Exemplo 49(a)) (0,0496 g, 0,181 mmol), Cs₂CO₃ (0,094 g, 0,29 mmol), Pd₂(dba)₃ (16,5 mg, 0,018 mmol) e X-Fos (17,2 mg, 0,036 mmol). A mistura foi aquecida a 90 °C por 17 horas, seguido pela adição de Pd₂(dba)₃ (12 mg, 0,013 mmol) e X-Fos (13 mg, 0,027 mmol) e em seguida foi aquecida a 90 °C por mais 3 horas. O desenvolvimento da reação por método 2 e purificação por HPLC preparativa dá o composto do título (0,033 g) em 15 % de rendimento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,52 (d, 1 H), 8,47 (d, 1 H), 8,36 (d, 1 H), 8,10 (br, s, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 4,89-4,81 (m, 1 H), 4,12 (dd, 2 H), 3,86-3,83 (m, 2 H), 3,51-3,44 (m, 2 H), 3,29-3,27 (m, 2 H), 2,76-2,66 (m, 2 H), 2,52-2,50 (m, 2 H), 2,40-2,37 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 1,90-1,86 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 570 (M+1).

Exemplo 44

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

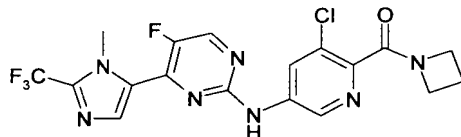


O método geral A foi seguido usando 5-fluoro-4-[3-metil-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]pirimidin-2-amina (da maneira descrita no Exemplo 9) (0,16 g, 0,62 mmol), (3,5-dicloropiridin-2-il)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona (da maneira descrita no Exemplo 49(a)) (0,17 g, 0,62 mmol), Cs₂CO₃ (0,32 g, 0,99 mmol), Pd₂(dba)₃ (43,0 mg, 0,047 mmol) e X-Fos (44,3 mg, 0,093 mmol). A mistura foi aquecida a 90 °C por 17 horas. O desenvolvimento da reação por método 1 e purificação por HPLC preparativa dá o composto do título (0,054 g) em 17 % de rendimento.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,35 (s, 1 H), 8,82 (d, 1 H), 8,75 (d, 1 H), 8,45 (d, 1 H), 7,77 (d, 1 H), 4,11 (s, 3 H), 3,61 - 3,67 (m, 2 H), 3,10 - 3,16 (m, 2 H), 2,32 - 2,41 (m, 2 H), 2,21 - 2,30 (m, 2 H), 2,19 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 498 (M-1).

Exemplo 45

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



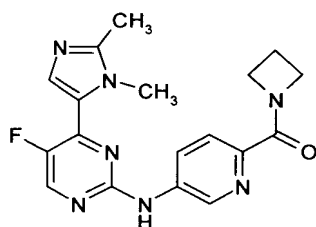
O método geral A foi seguido usando 5-fluoro-4-[3-metil-2-(trifluorometil)imidazol-4-il]pirimidin-2-amina (da maneira descrita no Exemplo 9) (0,20 g, 0,75 mmol), azetidin-1-il-(3,5-dicloropiridin-2-il)metanona (da maneira descrita no Exemplo 48(a)) (0,17 g, 0,75 mmol), Cs₂CO₃ (0,39 g, 1,2 mmol), Pd₂(dba)₃ (51,7 mg, 0,056 mmol) e X-Fos (53,8 mg, 0,11 mmol). A mistura foi aquecida a 90 °C por 17 horas. O

desenvolvimento da reação por método 1 e purificação por HPLC preparativa seguido por cloridrato de formação dá o composto do título (0,054 g) em 15 % de rendimento.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,41 (s, 1 H), 8,83 (d, 1 H), 8,75 (d, 1 H), 8,45 (d, 1 H), 7,77 (d, 1 H), 4,11 (s, 3 H), 4,01 - 4,08 (m, 4 H), 2,20 - 2,31 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 457 (M+1).

Exemplo 46

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

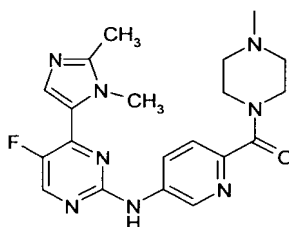


O composto do título foi preparado de acordo com o método geral A usando 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina (da maneira descrita no Exemplo 7) (30 mg, 0,145 mmol) e 2-(azetidin-1-ilcarbonil)-5-bromopiridina (41 mg, 0,17 mmol) (registrados em WO 2005014571) para dar o composto do título (22 mg, 41 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,69 (d, *J*=2,53 Hz, 1 H) 8,31 (d, *J*=3,03 Hz, 1 H) 8,14 - 8,20 (m, 1 H) 8,07 - 8,12 (m, 1 H) 7,77 (d, *J*=4,29 Hz, 1 H) 7,36 - 7,50 (m, 1 H) 4,72 (t, *J*=7,71 Hz, 2 H) 4,25 (t, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 2,50 (s, 3 H) 2,31 - 2,44 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 368 (M + 1).

Exemplo 47

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

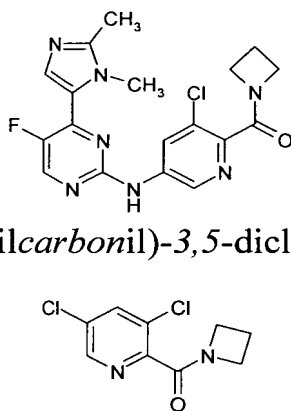


O composto do título foi preparado de acordo com o método geral A usando 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina (da maneira descrita no Exemplo 7) (40 mg, 0,193 mmol) e 1-[(5-bromopiridin-2-il)carbonil]-4-metilpiperazina (da maneira descrita no Exemplo 4(b)) (55 mg, 0,23 mmol) para dar o composto do título (45 mg, 57 %).

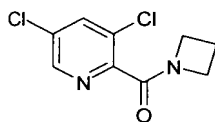
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,70 (d, *J*=2,53 Hz, 1 H) 8,30 (d, *J*=3,28 Hz, 1 H) 8,18 (dd, *J*=8,59, 2,53 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J*=4,29 Hz, 1 H) 7,70 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 3,81 - 3,87 (m, *J*=5,81 Hz, 2 H) 3,71 - 3,78 (m, 2 H) 2,50 - 2,57 (m, 2 H) 2,49 (s, 3 H) 2,40 - 2,46 (m, 2 H) 2,33 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 411 (*M* + 1).

Exemplo 48

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



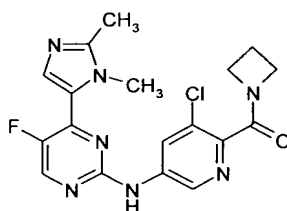
15 Exemplo 48(a) 2-(azetidin-1-ilcarbonil)-3,5-dicloropiridina



O composto do título foi preparado de acordo com o método geral C usando ácido 3,5-dicloropiridina-2-carboxílico (500 mg, 2,6mmol) e azetidina (150 mg, 2,6 mmol) para dar o composto do título (430 mg, 72 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,45 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H) 7,80 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H) 4,27 (t, *J*=7,83 Hz, 2 H) 4,15 (t, *J*=7,71 Hz, 2 H) 2,28 - 2,42 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 231 (*M* + 1).

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

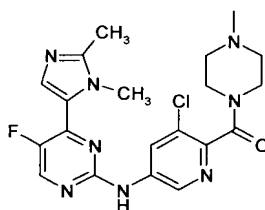


O composto do título foi preparado de acordo com o método geral A usando 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina (da maneira descrita no Exemplo 7) (50 mg, 0,24 mmol) e 2-(azetidin-1-ilcarbonyl)-3,5-dicloropiridina (da maneira supradescrita) (57 mg, 0,25 mmol) para dar o composto do título (26 mg, 27 %).

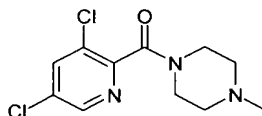
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,50 (d, *J*=2,27 Hz, 1 H) 8,39 (d, *J*=2,27 Hz, 1 H) 8,30 (d, *J*=3,28 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 7,77 (d, *J*=4,29 Hz, 1 H) 4,26 (t, *J*=7,83 Hz, 2 H) 4,19 (t, 2 H) 3,94 (s, 3 H) 2,49 (s, 3 H) 2,29 - 2,39 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 402 (*M* + 1).

10 **Exemplo 49**

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



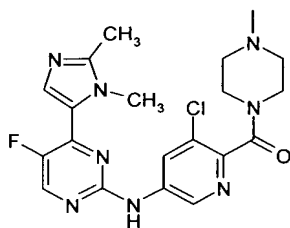
Exemplo 49(a) (3,5-dicloropiridin-2-il)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona



O composto do título foi preparado de acordo com o método geral C usando ácido 3,5-dicloropiridina-2-carboxílico (555 mg, 2,89 mmol) e 1-metilpiperazina (320 μL, 2,89 mmol) para dar o composto do título (417 mg, 53 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,49 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H) 7,79 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H) 3,82 - 3,88 (m, 2 H) 3,22 - 3,27 (m, 2 H) 2,50 - 2,55 (m, 2 H) 2,37 - 2,42 (m, 2 H) 2,33 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 274 (*M* + 1).

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

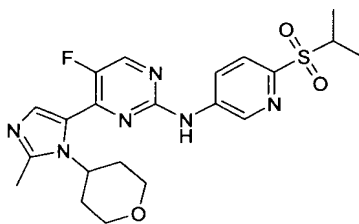


O composto do título foi preparado de acordo com o método geral A usando 4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina (da maneira descrita no Exemplo 7) (50 mg, 0,24 mmol) e (3,5-dicloropiridin-2-il)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona (da maneira supradescrita) (66 mg, 0,24 mmol) para dar o composto do título (29 mg, 27 %).

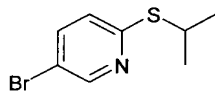
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,47 (d, *J*=2,27 Hz, 1 H) 8,36 (d, *J*=2,27 Hz, 1 H) 8,28 (d, *J*=3,03 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 7,76 (d, *J*=4,29 Hz, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 3,85 (t, 2 H) 3,29 (t, 2 H) 2,51 (t, 2 H) 2,48 (s, 3 H) 2,39 (t, 2 H) 2,32 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 445 (*M* + 1).

Exemplo 50

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



Exemplo 50(a) 5-bromo-2-isopropilsulfanil-piridina

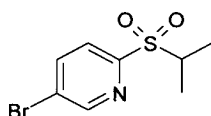


5-bromo-2-cloro-piridina (516,0 mg, 2,681 mmol) foi dissolvido em DMF (10 mL) e 2-propanotiolato de sódio (1,5 g, 15,28 mmol) foi adicionado a temperatura ambiente. A mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente por 1 hora onde após a análise por GC-MS mostrou que

restou pouco material de partida. Água (10 mL) foi adicionada seguido por extração com CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄), filtradas e concentradas para disponibilizar o composto do título (600 mg, 96 %).

5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,38 (d, *J*=6.82 Hz, 6 H) 3,87 - 4,02 (m, 1 H) 7,04 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H) 7,56 (dd, *J*=8,59, 2,53 Hz, 1 H) 8,47 (d, *J*=1,77 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 233 (*M* + 1).

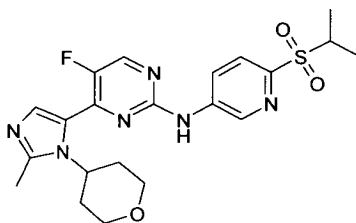
Exemplo 50(b) 5-bromo-2-(propan-2-ilsulfonyl)-piridina



5-bromo-2-isopropylsulfonylpyridine (271,8 mg, 1,171 mmol)
10 foi dissolvido em CH₂Cl₂ (2,5 mL) e mCPBA (1010 mg, 2,927 mmol) foi adicionado em porções. A mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente por 30 minutos onde após a análise por LC-MS mostrou que todo o material de partida foi transformado no produto desejado. A reação foi finalizada por adição de NaOH (5 mL, 1 M) e mais 5 mL de CH₂Cl₂ foram
15 adicionados seguido por extração com CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), e lavando com água (10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄), filtradas e concentradas para disponibilizar o composto do título (266 mg, 86 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,34 (d, *J*=6.82 Hz, 6 H) 3,68 - 3,80 (m, 1 H) 7,99 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H) 8,11 (dd, *J*=8.21, 2,15 Hz, 1 H)
20 8.80 - 8.84 (m, 1 H). MS (ESI) *m/z* 265 (*M* + 1).

Exemplo 50(c) {5-fluoro-4-[2-metil-3-(tetraidro-piran-4-il)-3H-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-[6-(propan-2-ilsulfonyl)-piridin-3-il]-amina



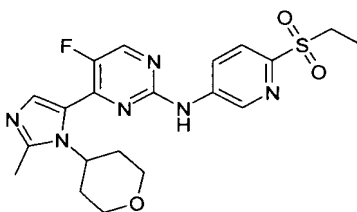
5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-

il]pirimidin-2-amina (da maneira descrita no Exemplo 6) (157,3 mg, 0,567 mmol), 5-bromo-2-(propan-2-ilsulfonil)-piridina (149,8 mg, 0,567 mmol), Cs₂CO₃ (370 mg, 1,134 mmol), Pd₂(dba)₃ (26 mg, 0,028 mmol) e XantFos (33 mg, 0,057 mmol) foram pesados em um frasco de fundo redondo de 50 mL e dioxano (13 mL) foi adicionado. O sistema foi lavado com argônio e em seguida aquecido a 90 °C e agitado por 17 horas. Água (60 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 60 mL). Secagem (Na₂SO₄), filtração e concentração disponibilizaram um material bruto, que foi purificado por HPLC preparativa para disponibilizar o composto do título (102 mg, 39 %).

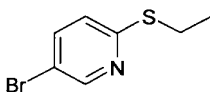
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,31 (d, *J*=6,82 Hz, 6 H) 1,87 (dd, *J*=13,14, 3,79 Hz, 2 H) 2,45 - 2,59 (m, 2 H) 2,64 (s, 3 H) 3,31 - 3,41 (m, 2 H) 3,59 - 3,71 (m, 1 H) 4,09 (dd, *J*=11,62, 4,55 Hz, 2 H) 4,99 - 5,10 (m, 1 H) 7,67 (d, *J*=4,04 Hz, 1 H) 7,98 (d, *J*=8,84 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,36 - 8,41 (m, 2 H) 8,86 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 462 (M + 1).

Exemplo 51

(6-etanossulfonil-piridin-3-il)-{5-fluoro-4-[2-metil-3-(tetraidro-piran-4-il)-3H-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amina



Exemplo 51(a) 5-bromo-2-etilsulfanil-piridina

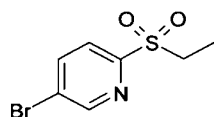


5-bromo-2-cloro-piridina (5,0 g, 25,98 mmol) foi dissolvido em DMF (94 mL) e metanotiolato de sódio (10,9 g, 129,9 mmol) foi adicionado a temperatura ambiente. A mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente por 1 hora onde após a análise por GC-MS mostrou que restou apenas pequenas quantidades de material de partida. Água (100 mL)

foi adicionada seguido por extração com CH₂Cl₂ (3 x 200 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄), filtradas e concentradas para disponibilizar o composto do título (5,0 g, 88 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,32 - 1,42 (m, 3 H) 3,09 - 3,20 (m, 2 H) 7,05 (dd, *J*=8,46, 2,65 Hz, 1 H) 7,53 - 7,61 (m, 1 H) 8,47 (s, 1 H); MS (ESI) *m/z* 219 (M + 1).

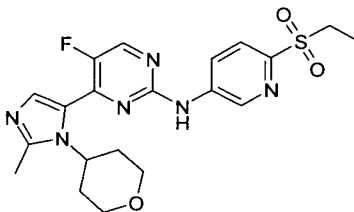
Exemplo 51(b) 5-bromo-2-etansulfonil-piridina



5-bromo-2-etilsulfanil-piridina (5,0 g, 22,92 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (62 mL) e mCPBA (12,9 g, 57,3 mmol) foi adicionado em porções. A mistura da reação foi agitada a temperatura ambiente por 30 minutos onde após a análise por LC-MS mostrou que todo o material de partida foi transformado em produto desejado. A reação foi finalizada por adição de NaOH (100 mL, 1 M) e mais 100 mL de CH₂Cl₂ foram adicionados seguido por extração com CH₂Cl₂ (3 x 200 mL), e lavando com água (200 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄), filtradas e concentradas para disponibilizar o composto do título (5,7 g, 99 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,30 (t, 3 H) 3,41 (q, *J*=7,58 Hz, 2 H) 7,99 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H) 8,11 (dd, *J*=8,34, 2,27 Hz, 1 H) 8,80 (d, *J*=2,27 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 251 (M + 1).

Exemplo 51(c) (6-etansulfonil-piridin-3-il)-{5-fluoro-4-[2-metil-3-(tetraidro-piran-4-il)-3H-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-amina



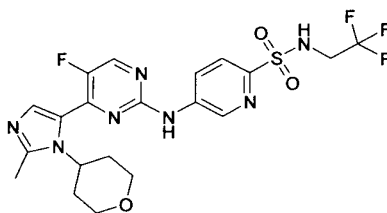
5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (da maneira descrita no Exemplo 6) (836,6 mg, 3,017

mmol), 5-bromo-2-etanossulfonil-piridina (754,6 mg, 3,017 mmol), Cs_2CO_3 (2,0 g, 6,033 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (138 mg, 0,151 mmol) e XantFos (175 mg, 0,302 mmol) foram pesados em um frasco de fundo redondo de 250 mL e dioxano (68 mL) foi adicionado. O sistema foi lavado com argônio e em
 5 seguida aquecido a 90 °C e agitado por 17 horas. Água (150 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 150 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com HCl (4 x 100 mL, 2 M). As fases H_2O ácido combinadas foram neutralizadas com 50 % de NaOH (aq) até
 10 neutras ou levemente básicas e em seguida extraídas com CH_2Cl_2 (3 x 150 mL). Secagem (Na_2SO_4), filtração e concentração disponibilizaram um material bruto, que foi purificado por HPLC preparativa para disponibilizar o composto do título (790 mg, 59 %).

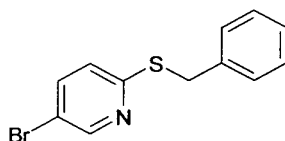
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,30 (t, $J=7,45$ Hz, 3 H) 1,89 (dd, $J=12,88$, 4,04 Hz, 2 H) 2,52 - 2,65 (m, 2 H) 2,67 (s, 3 H) 3,34 - 3,44
 15 (m, 4 H) 4,13 (dd, $J=11,62$, 4,80 Hz, 2 H) 4,97 - 5,10 (m, 1 H) 7,71 (d, $J=3,79$ Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 8,02 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H) 8,37 - 8,42 (m, 2 H) 8,85 (d, $J=2,53$ Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 448 ($M + 1$).

Exemplo 52

5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)-2,4-diidroimidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridina-2-sulfonamida
 20



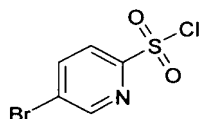
Exemplo 52(a) 2-benzilsulfanil-5-bromo-piridina



Terc-butoxido de potássio (2,79 g, 24,84 mmol) foi dissolvido em DMF (10 mL) e benzilmercaptano (2,57 g, 20,70 mmol) foi adicionado

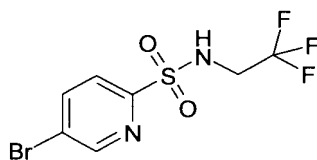
gota a gota a 0 °C. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 15 minutos e em seguida resfriada a 0 °C. 5-bromo-2-cloro-piridina (3,98 g, 20,70 mmol) dissolvido em DMF (4 mL) foi adicionado gota a gota a 0 °C e a mistura foi aquecida a 80 °C por 1,5 horas. A mistura foi vertida em água (100 mL) e extraída com éter (3 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (100 mL), água (100 mL) e secas (Na₂SO₄). A concentração disponibilizou o composto do título (5,52 g, 95 %). MS (ESI) *m/z* 281 (M + 1).

Exemplo 52(b) cloreto de 5-bromopiridina-2-sulfonila



2-benzilsulfanil-5-bromo-piridina (3,0 g, 10,71 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (500 mL) em um frasco Schlenk de 1 L e água (250 mL) e HCOOH (250 mL) foi adicionado. O mistura heterogênea foi resfriada a 0 °C e gás Cl₂ foi borbulhado através da mistura vigorosamente agitada de uma pipeta Pasteur. A adição de gás de cloro continuou por três minutos ou até a mistura tornar-se amarelo intenso. A fase orgânica foi separada e diluída com CH₂Cl₂ (100 mL). A fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 250 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaOH 1 M (500 mL) seguido por salmoura (500 mL). Secagem (Na₂SO₄) e a concentração disponibilizaram o composto do título (2,73 g, 99 %). MS (ESI) *m/z* 258 (M + 1).

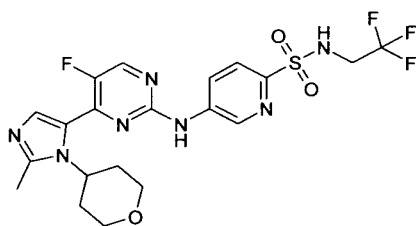
Exemplo 52(c) ácido 5-bromo-piridina-2-sulfônico (2,2,2-trifluoro-etil)-amida



Cloreto de 5-bromopiridina-2-sulfonila (100,7 mg, 0,393 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (1 mL) e 2,2,2-trifluoro-etilamina (34 µL,

0,432 mmol) foi adicionado. A agitação continuou a temperatura ambiente por 3 horas e NaHCO₃ aquoso saturado (1 mL) foi adicionado. A mistura foi diluída com CH₂Cl₂ (5 mL) e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄) e concentradas para disponibilizar o composto do título (49 mg, 39 %). MS (ESI) *m/z* 320 (M + 1).

Exemplo 52(d) 5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)-2,4-diidroimidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridina-2-sulfonamida

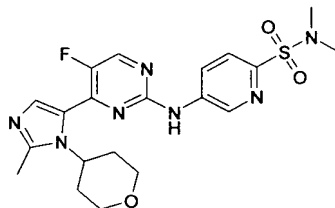


5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (da maneira descrita no Exemplo 6) (42,1 mg, 0,152 mmol), ácido 5-bromo-piridina-2-sulfônico (2,2,2-trifluoro-etil)-amida (48,5 mg, 0,152 mmol), Cs₂CO₃ (79,2 mg, 0,243 mmol), Pd₂(dba)₃ (7 mg, 0,008 mmol) e XantFos (9 mg, 0,016 mmol) foram pesados em um frasco de fundo redondo de 25 mL e dioxano (3 mL) foi adicionado. O sistema foi lavado com argônio e em seguida aquecido a 90 °C e agitado por 17 horas. Água (30 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). Secagem (Na₂SO₄), filtração e a concentração disponibilizaram um material bruto, que foi purificado por HPLC preparativa para disponibilizar o composto do título (3 mg, 3 %).

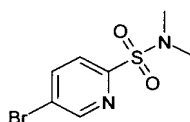
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,83 - 1,92 (m, 2 H) 2,53 - 2,65 (m, 2 H) 2,68 (s, 3 H) 3,39 (t, *J*=11,87 Hz, 2 H) 3,73 - 3,85 (m, 2 H) 4,11 - 4,20 (m, 2 H) 5,00 (br.s., 1 H) 5,74 (br.s., 1 H) 7,73 (br.s., 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,93 (d, *J*=8,84 Hz, 1 H) 8,33 - 8,42 (m, 2 H) 8,81 (s, 1 H); MS (ESI) *m/z* 516 (M + 1).

Exemplo 53

***N,N*-dimetil-5-[[4-[2-metil-3-(oxan-4-il)-2,4-diidroimidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridina-2-sulfonamida**



Exemplo 53(a) ácido 5-bromo-piridina-2-sulfônico dimetilamida

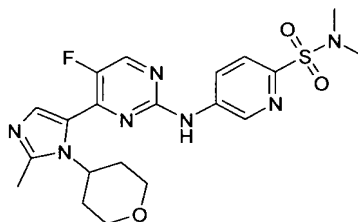


5 Cloreto de 5-bromopiridina-2-sulfonila (da maneira descrita no Exemplo 52) (129,4 mg, 0,505 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (1 mL) e dimetilamina (29 µL, 0,555 mmol) foi adicionado. A agitação continuou a temperatura ambiente por 3 horas e NaHCO₃ aquoso saturado (1 mL) foi adicionado. A mistura foi diluída com CH₂Cl₂ (5 mL) e a fase aquosa foi
10 extraída com CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄) e concentradas para disponibilizar o composto do título (97 mg, 67 %).

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

Exemplo 53(b) *N,N*-dimetil-5-[[4-[2-metil-3-(oxan-4-il)-2,4-diidroimidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridina-2-sulfonamida

15



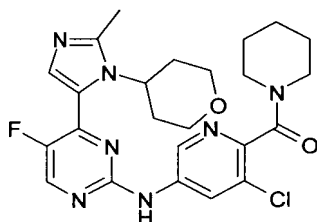
5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (da maneira descrita no Exemplo 6) (98,1 mg, 0,354 mmol), ácido 5-bromo-piridina-2-sulfônico dimetilamida (93,8 mg, 0,354 mmol), Cs₂CO₃ (230,5 mg, 0,708 mmol), Pd₂(dba)₃ (16 mg, 0,018 mmol) e

XantFos (21 mg, 0,035) mmol) foram pesados em um frasco de fundo redondo de 25 mL e dioxano (5 mL) foi adicionado. O sistema foi lavado com argônio e em seguida aquecido a 90 °C e agitado por 17 horas. Água (30 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). Secagem (Na₂SO₄), filtração e a concentração disponibilizaram um material bruto que foi purificado por HPLC preparativa para disponibilizar o composto do título (9 mg, 6 %).

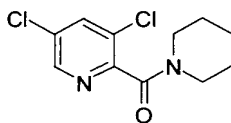
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,88 (dd, *J*=12,63, 3,79 Hz, 2 H) 2,50 - 2,63 (m, 2 H) 2,66 (s, 3 H) 2,91 (s, 6 H) 3,31 - 3,42 (m, 2 H) 4,12 (dd, *J*=11,62, 4,80 Hz, 2 H) 4,98 - 5,09 (m, 1 H) 7,70 (d, *J*=3,54 Hz, 1 H) 7,86 - 7,91 (m, 2 H) 8,32 (dd, *J*=8,72, 2,65 Hz, 1 H) 8,38 (d, *J*=2,78 Hz, 1 H) 8,83 (d, *J*=2,53 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 462 (M + 1).

Exemplo 54

Cloridrato de *N*-[5-cloro-6-(piperidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina



Exemplo 54(a) 3,5-dicloro-2-(piperidin-1-ilcarbonil)piridina

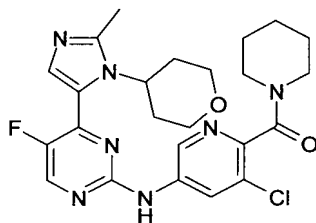


Ácido 3,5-dicloro-2-piridina carboxílico (1,25 g, 6,5 mmol) foi suspenso em cloreto de tionila (10 mL). DMF (2 gotas) foi adicionado e a mistura foi refluxada por 15 minutos em uma atmosfera de nitrogênio. O solvente foi evaporado. Tolueno foi adicionado e o solvente foi evaporado para dar um sólido. O sólido foi dissolvido em DCM (8 mL) e a mistura foi resfriada a 0° C. Piperidina (0,64 mL, 6,5 mmol) foi adicionado gota a gota seguido por trietilamina (0,91 mL, 6,5 mmol). O banho de resfriamento foi

removido. A mistura foi agitada sob atmosfera de nitrogênio até que a temperatura ambiente fosse atingida e em seguida por mais 15 minutos. A mistura foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso e a fase orgânica foi seca (MgSO_4), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna eluindo com gradientes de heptano e acetato de etila para dar o composto do título (1,28 g, 76 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,46 (d, 1 H) 7,77 (d, 1 H) 3,74 (m, 2 H) 3,11 - 3,16 (m, 2 H) 1,64 - 1,71 (m, 4 H) 1,55 (m, 2 H) MS (ESI) m/z 259; 261 ($\text{M}+1$).

10 ***Exemplo 54(b) cloridrato de N-[5-cloro-6-(piperidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina***



5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (da maneira descrita no Exemplo 6) (150 mg, 0,54 mmol), 3,5-dicloro-2-(piperidin-1-ilcarbonil)piridina (da maneira descrita no Exemplo 54(a)) (124 mg, 0,48 mmol) e carbonato de cézio (351 mg, 1,08 mmol) foram suspensos em dioxano (4 mL). $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (26 mg, 0,029 mmol) e Xantfos (27 mg, 0,047 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada a 90°C sob atmosfera de argônio por 16 horas. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5 mg) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 90°C por 4 horas. A mistura foi diluída com DCM e filtrada em terra diatomácea. A fase orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso e evaporada. O resíduo foi dissolvido em DMSO e purificado por HPLC preparativa. As frações contendo o produto foram resfriadas e concentradas. Bicarbonato de sódio aquoso foi adicionado e a mistura foi extraída com DCM ($\times 4$). A fase orgânica foi seca (MgSO_4), filtrada e

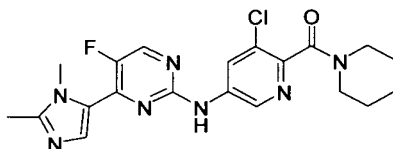
concentrada. O resíduo foi dissolvido em DCM (1 mL) e ácido clorídrico 1 M em éter (0,2 mL) foi adicionado. O solvente foi evaporado para dar o composto do título (40 mg, 14 %).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,39 - 7,43 (m, 2 H)

7,14 (d, 1 H) 6,67 (d, 1 H) 3,88 - 3,99 (m, 1 H) 2,74 (dd, 2 H) 1,95 - 2,07 (m, 4 H) 1,64 (s, 3 H) 1,06 - 1,20 (m, 2 H) 0,80 (dd, 2 H) 0,44 - 0,52 (m, 4 H) 0,31 - 0,40 (m, 2 H), MS (ESI) m/z 500; 502 (M+1),

Exemplo 55

Cloridrato de N-[5-cloro-6-(piperidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina



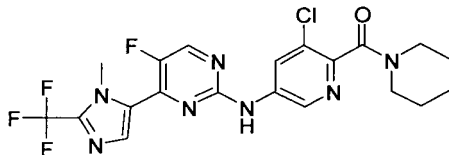
(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-5-fluoropirimidin-2-amina (da maneira descrita no Exemplo 7) (50 mg, 0,24 mmol), 3,5-dicloro-2-(piperidin-1-ilcarbonil)piridina (da maneira descrita no Exemplo 54(a)) (62 mg, 0,24 mmol) e carbonato de cézio (156 mg, 0,48 mmol) foram suspensos em dioxano (2 mL). Pd₂(dba)₃ (22 mg, 0,024 mmol) e Xantfos (23 mg, 0,040 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada a 90° C sob atmosfera de argônio por 16 horas. A mistura foi diluída com DCM e filtrada em terra diatomácea. A fase orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso e concentrada. O resíduo foi dissolvido em DMSO e purificado por HPLC preparativa. As frações contendo o produto foram resfriadas e concentradas. Bicarbonato de sódio aquoso foi adicionado e a mistura foi extraída com DCM (×4). A fase orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi dissolvido em DCM (1 mL) e ácido clorídrico 1 M em éter (0,1 mL) foi adicionado. O solvente foi evaporado para dar o composto do título (28 mg, 25 %).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,40 (s, 1 H) 8,85 (d,

1 H) 8,78 (d, 1 H) 8,41 (d, 1 H) 8,21 (d, 1 H) 4,03 (s, 3 H) 3,59 - 3,65 (m, 2 H) 3,07 - 3,12 (m, 2 H) 2,68 (s, 3 H) 1,42 - 1,66 (m, 6 H). MS (ESI) m/z 430; 432 (M+1).

Exemplo 56

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



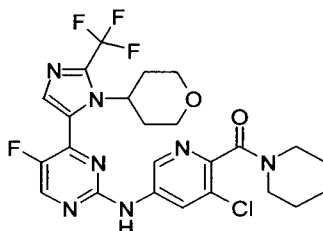
5-fluoro-4-[1-metil-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-

il]pirimidin-2-amina (da maneira descrita no Exemplo 9) (130 mg, 0,50 mmol), 3,5-dicloro-2-(piperidin-1-ilcarbonil)piridina (da maneira descrita no Exemplo 54(a)) (130 mg, 0,50 mmol) e carbonato de césio (326 mg, 1,0 mmol) foram suspensos em dioxano (4 mL). Pd₂(dba)₃ (27 mg, 0,030 mmol) e Xantfos (29 mg, 0,050 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada a 90° C sob atmosfera de argônio por 16 horas. Pd₂(dba)₃ (10 mg, 0,011 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 90 °C sob atmosfera de argônio por 6 horas. A mistura foi diluída com DCM e filtrada em terra diatomácea. A fase orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso e concentrada. O resíduo foi dissolvido em DMSO e purificado por HPLC preparativa. As frações contendo o produto foram resfriadas e concentradas. Bicarbonato de sódio aquoso foi adicionado e a mistura foi extraída com DCM (x 4). A fase orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi dissolvido em DCM (1 mL) e ácido clorídrico 1 M em éter (0,1 mL) foi adicionado. O solvente foi evaporado para dar o composto do título (13 mg, 5 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,34 (s, 1 H) 8,81 (d, 1 H) 8,75 (d, 1 H) 8,43 (d, 1 H) 7,76 (d, 1 H) 4,10 (s, 3 H) 3,58 - 3,65 (m, 2 H) 3,05 - 3,13 (m, 2 H) 1,42 - 1,66 (m, 6 H). MS (ESI) m/z 482; 484 (M+1).

Exemplo 57

Cloridrato de N-[5-cloro-6-(piperidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-5-fluoro-4-[1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina

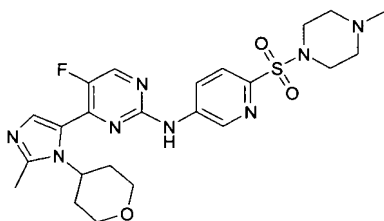


5 5-fluoro-4-[1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (da maneira descrita no Exemplo 8) (70 mg, 0,21 mmol), 3,5-dicloro-2-(piperidin-1-ilcarbonil)piridina (da maneira descrita no Exemplo 54(a)) (55 mg, 0,21 mmol) e carbonato de césio (137 mg, 0,42 mmol) foram suspensos em dioxano (2 mL). Pd₂(dba)₃ (19 mg, 0,021 mmol) e Xantfos (20 mg, 0,035 mmol) foram adicionados e a mistura
10 foi agitada a 90° C sob atmosfera de argônio por 16 horas. A mistura foi diluída com DCM e filtrada em terra diatomácea. A fase orgânica foi lavada com salmoura e concentrada. O resíduo foi dissolvido em DMSO e purificado por HPLC preparativa. As frações contendo o produto foram resfriadas e concentradas. Bicarbonato de sódio aquoso foi adicionado e a mistura foi extraída com DCM (x 4). A fase orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi dissolvido em DCM (1 mL) e ácido clorídrico 1 M em éter (0,2 mL) foi adicionado. O solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em DCM e metanol e o solvente foi evaporado para dar o
15 composto do título (66 mg, 53 %).

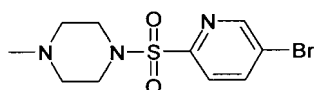
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,36 (s, 1 H) 8,89 (d, 1 H) 8,74 (d, 1 H) 8,35 (d, 1 H) 7,59 (d, 1 H) 4,76 - 4,86 (m, 1 H) 3,83 (dd, 2 H) 3,25 (t, 2 H) 3,05 - 3,11 (m, 2 H) 2,08 - 2,20 (m, 2 H) 1,85 - 1,93 (m, 2 H) 1,40 - 1,66 (m, 6 H). MS (ESI) *m/z* 554; 556 (M+1).

25 **Exemplo 58**

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



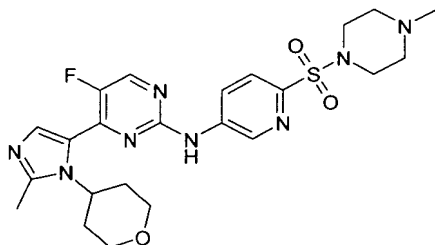
Exemplo 58(a) 1-(5-bromo-piridina-2-sulfonil)-4-metil-piperazina



5 Cloreto de 5-bromopiridina-2-sulfonila (da maneira descrita no Exemplo 52(b) (55,0 mg, 0,214 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (1 mL) e 1-metil-piperazina (26 µL, 0,236 mmol) foi adicionado. A agitação continuou a temperatura ambiente por 3 horas e NaHCO₃ aquoso saturado (1 mL) foi adicionado. A mistura foi diluída com CH₂Cl₂ (5 mL) e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas
10 (Na₂SO₄) e concentrada para disponibilizar o composto do título (61 mg, 89 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 2,33 - 2,38 (m, 2 H) 2,45 - 2,50 (m, 2 H) 3,10 - 3,18 (m, 2 H) 3,30 - 3,37 (m, 2 H) 7,31 (d, *J*=4,29 Hz, 1 H) 7,81 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H) 8,04 (dd, *J*=8,34, 2,27 Hz, 1 H);
15 MS (ESI) *m/z* 321 (M + 1).

Exemplo 58(b) {5-fluoro-4-[2-metil-3-(tetraidro-piran-4-il)-3H-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-[6-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-piridin-3-il]-amina



5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina (da maneira descrita no Exemplo 6) (56,0 mg, 0,202

mmol), 1-(5-bromo-piridina-2-sulfonil)-4-metil-piperazina (da maneira descrita em Exemplo 58(a)) (64,7 mg, 0,202 mmol), Cs₂CO₃ (131,7 mg, 0,404 mmol), Pd₂(dba)₃ (9 mg, 0,010 mmol) e XantFos (12 mg, 0,020) mmol) foram pesados em um frasco de fundo redondo de 25 mL e dioxano (5 mL) foi adicionado. O sistema foi lavado com argônio e em seguida aquecido a 90 °C e agitado por 17 horas. Água (30 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). Secagem (Na₂SO₄), filtração e a concentração disponibilizaram um material bruto, que foi purificado por HPLC preparativa para disponibilizar o composto do título (18 mg, 17 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,83 - 1,92 (m, 2 H) 2,31 (s, 3 H) 2,46 - 2,62 (m, 6 H) 2,65 (s, 3 H) 3,28 - 3,44 (m, 6 H) 4,12 (dd, *J*=11,62, 4,80 Hz, 2 H) 4,97 - 5,09 (m, 1 H) 7,70 (br.s., 1 H) 7,83 - 7,90 (m, 2 H) 8,32 - 8,39 (m, 2 H) 8,77 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 518 (M + 1).

Formulações farmacêuticas

De acordo com um aspecto da presente invenção é fornecido um formulação farmacêutica compreendendo o composto da fórmula (I) como uma base livre ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em uma forma essencialmente pura e isolada, para uso na prevenção e/ou tratamento de condições associadas com glicogênio sintase quinase-3.

A formulação usada de acordo com a presente invenção pode ser em uma forma adequada para administração oral, por exemplo, na forma de um comprimido, pílula, xarope, pó, grânulo ou cápsula, para injeção parenteral (incluindo intravenosa, subcutânea, intramuscular, intravascular ou infusão) na forma de uma solução, suspensão ou emulsão estéril, para administração tópica na forma de um ungüento, adesivo ou creme, para administração retal na forma de um supositório e para administração local em uma cavidade corpórea ou em uma cavidade óssea.

A formulação pode ser em uma forma adequada para administração oral, por exemplo, na forma de um comprimido, para injeção

parenteral na forma de uma solução ou suspensão estéril. Em geral a formulação anterior pode ser preparada de uma maneira convencional usando veículos ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis.

5 Doses diárias adequadas do composto da fórmula (I) como uma base livre e sais farmacêuticamente aceitáveis destes no tratamento de um mamífero, incluindo humano, são aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg por peso corpóreo em administração oral e cerca de 0,001 a 250 mg/kg por peso corpóreo em administração parenteral. A dose diária típica dos ingredientes ativos varia em uma ampla faixa e dependerá de vários fatores tais como a
10 indicação relevante, a via de administração, a idade, peso e sexo do paciente e pode ser determinada por um médico.

O composto da fórmula (I) como uma base livre ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, em uma forma essencialmente pura e isolada, pode ser usado por si próprio mas será normalmente administrado na
15 forma de uma formulação farmacêutica em que o ingrediente ativo é em associação com diluentes, excipientes ou veículo inerte farmacêuticamente aceitáveis. Dependendo do modo de administração, a formulação farmacêutica pode compreender de 0,05 a 99 % em peso (por cento em peso), por exemplo, de 0,10 a 50 % em peso, de ingrediente ativo, todas as
20 porcentagens por peso sendo com base na composição total.

Um diluente ou veículo inclui água, aquoso poli(etileno glicol), carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, um açúcar (tal como lactose), pectina, dextrina, amido, tragacanto, celulose microcristalina, metil celulose, carboximetil celulose de sódio ou manteiga de cacau.

25 Um formulação da presente invenção pode ser em uma forma de dosagem unitária tais como um comprimido ou uma solução injetável. O comprimido pode adicionalmente compreender um desintegrante e/ou pode ser revestido (por exemplo, com um revestimento entérico ou revestido com um agente de revestimento tal como hidroxipropil metilcelulose).

A presente invenção fornece adicionalmente um processo para a preparação de uma formulação farmacêutica da presente invenção que compreende misturar o composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, na maneira definida anteriormente, com diluentes, excipientes ou veículo inerte farmaceuticamente aceitáveis.

Um exemplo de umas formulações farmacêuticas da presente invenção é uma solução injetável compreendendo o composto da fórmula (I) como uma base livre ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, da maneira definida anteriormente, e água estéril, e, se necessário, tanto uma base hidróxido de sódio quanto um ácido clorídrico para levar o pH da formulação final a cerca de pH na faixa de cerca de 4 a 6, particularmente cerca de 5, e opcionalmente um agente tensoativo para ajudar dissolução. Uma base adequada é hidróxido de sódio. Um ácido adequado é ácido clorídrico.

Um sal farmaceuticamente aceitável adequado do composto da fórmula (I) usado de acordo com a presente invenção é, por exemplo, um sal de adição ácida, que é suficientemente básico, por exemplo, um ácido inorgânico ou orgânico. Além do mais, um sal farmaceuticamente aceitável adequado dos compostos da presente invenção, que é suficientemente ácido, é um sal de metal alcalino, um sal de metal alcalino terroso ou um sal com uma base orgânica, que disponibiliza um cátion fisiologicamente aceitável.

Usos médicos

Deve-se entender que os compostos da fórmula (I) definidos na presente invenção são bem adequados para inibir glicogênio sintase quinase-3 (GSK3). Conseqüentemente, espera-se que o dito composto da presente invenção seja usado na prevenção e/ou tratamento de condições associadas com atividade de glicogênio sintase quinase-3, isto é, os compostos podem ser usados para produzir um efeito inibitório de GSK3 em mamíferos, incluindo humano, que necessitam de tal prevenção e/ou tratamento.

GSK3 é altamente expresso no sistema nervoso central e periférico e em outros tecidos. Assim, espera-se que composto da presente invenção seja bem adequados para a prevenção e/ou tratamento de condições associadas com glicogênio sintase quinase-3 no sistema nervoso central e periférico. Em particular, espera-se que o composto da presente invenção seja adequado para prevenção e/ou tratamento de condições associadas com distúrbios cognitivos e estados de pré-demência, especialmente demência, mal de Alzheimer (AD), déficit cognitivo em esquizofrenia (CDS), Dano cognitivo brando (MCI), Dano da memória associado com a idade (AAMI), declínio cognitivo relacionado a idade (ARCD) e dano cognitivo sem demência (CIND), doenças associados com patologias de trança neurofibrilar, demência frontotemporal (FTD), demência frontotemporal tipo Parkinson (FTDP), paralisia supranuclear progressiva (PSP), doença de Pick, doença de Niemann-Pick, degeneração corticobasal (CBD), lesão cerebral traumática (TBI) e demência pugilística.

Uma modalidade da presente invenção diz respeito à prevenção e/ou tratamento de mal de Alzheimer, especialmente o uso no atraso da progressão da doença de mal de Alzheimer.

Outras condições são selecionadas do grupo consistindo em síndrome de Down, demência vascular, mal de Parkinson (PD), parkinsonismo pós encefalite, demência com corpos Lewy, demência de HIV, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica (ALS), doenças do neurônio motor (MND, doença de Creutzfeld-Jacob e doenças de príon.

Outras condições são selecionadas do grupo consistindo em distúrbio do déficit de atenção (ADD), distúrbio da hiperatividade do déficit de atenção (ADHD) e distúrbios efetivos, em que os distúrbios efetivos são distúrbios bipolares incluindo mania aguda, depressão bipolar, manutenção bipolar, distúrbios depressivos agudos (MDD) incluindo depressão, depressão aguda, estabilização do humor, distúrbios esquizoafetivos incluindo

esquizofrenia, e distímia.

Outras condições são selecionadas do grupo consistindo em diabetes Tipo I, diabetes Tipo II, neuropatia diabética, alopecia, doenças inflamatórias e câncer.

5 Uma modalidade da presente invenção diz respeito ao uso de um composto da fórmula (I), da maneira definida na presente invenção, na prevenção e/ou tratamento de distúrbios relacionados a osso ou condições em mamíferos.

10 Um aspecto da presente invenção é direcionado para o uso de um composto da fórmula (I), da maneira definida na presente invenção, para tratar osteoporose.

Um aspecto da presente invenção é direcionado para o uso de um composto da fórmula (I), da maneira definida na presente invenção, para aumentar e promover a formação óssea em mamíferos.

15 Um aspecto da presente invenção é direcionado para o uso de um composto da fórmula (I), da maneira definida na presente invenção, para aumentar a densidade mineral óssea em mamíferos.

20 Um outro aspecto da presente invenção é direcionado para o uso de um composto da fórmula (I), da maneira definida na presente invenção, para reduzir a taxa de fratura e/ou aumentar a taxa de cicatrização de fratura em mamíferos.

25 Um outro aspecto da presente invenção é direcionado para o uso de um composto da fórmula (I), da maneira definida na presente invenção, para aumentar formação óssea de estrutura esponjosa e/ou nova formação óssea em mamíferos.

Um outro aspecto da presente invenção é direcionado a um método para prevenir e/ou tratar distúrbios relacionados a osso compreendendo administrar a um mamífero que necessita de tal prevenção e/ou tratamento, um quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da

fórmula (I) da maneira definida na presente invenção.

Um outro aspecto da presente invenção é direcionado a um método para prevenir e/ou tratar osteoporose compreendendo administrar a um mamífero que necessita de tal prevenção e/ou tratamento, uma quantidade
5 terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) da maneira definida na presente invenção.

Um outro aspecto da presente invenção é direcionado a um método de aumentar a formação óssea compreendendo administrar a um mamífero que necessita de tal tratamento, uma quantidade terapeuticamente
10 eficaz de um composto da fórmula (I) da maneira definida na presente invenção.

Um outro aspecto da presente invenção é direcionado a um método de aumentar a densidade mineral óssea compreendendo administrar a um mamífero que necessita de tal tratamento, uma quantidade
15 terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) da maneira definida na presente invenção.

Um outro aspecto da presente invenção é direcionado a um método de reduzir a incidência de fratura compreendendo administrar a um mamífero que necessita de tal tratamento, uma quantidade terapeuticamente
20 eficaz de um composto da fórmula (I) da maneira definida na presente invenção.

Um outro aspecto da presente invenção é direcionado a um método de melhorar a cicatrização de fratura compreendendo administrar a um mamífero que necessita de tal tratamento, uma quantidade
25 terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) da maneira definida na presente invenção.

Um outro aspecto da presente invenção é direcionado aos ditos métodos e em que o dito mamífero é um humano.

Um outro aspecto da presente invenção é direcionado aos ditos

métodos e em que o dito mamífero é um animal vertebrado, preferivelmente, mas sem limitações, animais grandes tais como cavalos, camelos, dromedários mas não limitado a eles.

O uso dos inibidores de GSK3, os compostos da fórmula (I) definidos anteriormente, em osteoporose primária ou secundária, onde osteoporose primária inclui osteoporose pós menopausa e osteoporose senil tanto em homem quanto em mulher, e osteoporose secundária inclui osteoporose induzida por cortisona, bem como qualquer outro tipo de osteoporose secundária induzida, são incluídos no termo osteoporose. Além disto, estes inibidores de GSK3 podem também ser usados em tratamentos de mieloma. Estes inibidores de GSK3 podem ser administrados local ou sistemicamente, em regimes de formulação diferentes, para tratar essas condições.

A promoção e aumento de formação óssea torna os compostos da fórmula (I) definidos anteriormente, adequados para reduzir a incidência de fratura, para reduzir a taxa de fratura e/ou aumentar a taxa de cicatrização de fratura, para aumentar a formação óssea de estrutura esponjosa e/ou nova formação óssea em mamíferos.

O uso para promover e aumentar nova formação óssea pode ser em conexão com cirurgia. Esta presente invenção pode ser usada durante a cirurgia, onde o cirurgião do tratamento colocará a presente invenção localmente em uma formulação apropriada, próximo ao osso deficiente e/ou na cavidade corpórea. O osso pode por exemplo, ter sido quebrado, e utilizando a presente invenção da maneira aqui descrita e reivindicada será então colocado na proximidade ou na fratura durante o reparo da fratura exposta. Em alguns exemplos, os pedaços do osso podem estar faltando (por exemplo, após remoção tumoral ou casualidades severas), e utilizando a presente invenção da maneira aqui descrita e reivindicada serão então colocados próximo ao sítio de cirurgia óssea construtiva.

A presente invenção também diz respeito ao uso do composto da fórmula (I) da maneira definida na presente invenção na fabricação de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento de condições associadas com glicogênio sintase quinase-3.

5 A presente invenção também fornece um método de tratamento e/ou prevenção de condições associadas com glicogênio sintase quinase-3 compreendendo administrar a um mamífero, incluindo humano que necessita de tal tratamento e/ou prevenção de uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto da fórmula (I) da maneira definida na
10 presente invenção.

A dose exigida para o tratamento terapêutico ou preventivo de uma doença particular será necessariamente variada dependendo do hospedeiro tratado, da via de administração e da gravidade da enfermidade sendo tratada. Para o uso veterinário as quantidades de componentes
15 diferentes, a forma de dosagem e a dose do medicamento podem variar e dependerá dos vários fatores tal como, por exemplo, a exigência individual do animal tratado.

No contexto do presente relatório descritivo, o termo "terapia" também inclui "prevenção", a menos que existam indicações específicas do
20 contrário. Os termos "terapêutico" e "terapeuticamente" devem ser interpretados de forma correspondente.

No contexto do presente relatório descritivo, o termo "distúrbio" também inclui "condição" a menos que existam indicações específicas do contrário.

25 **Uso não médico**

Além de seu uso em medicina terapêutica, os compostos da fórmula (I) como uma base livre ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, são também usados como ferramentas farmacológicas no desenvolvimento e padronização de sistemas de teste *in vitro* e *in vivo* para a avaliação dos

efeitos de inibidores de atividade relacionada a GSK3 em animais de laboratório tais como gatos, cães, coelhos, macacos, ratos e camundongos, como parte da pesquisa para agentes terapêuticos inéditos.

Farmacologia

5 *Determinação de competição ATP em ensaio GSK3 β na proximidade de cintilação.*

Ensaio na proximidade de cintilação de GSK3 β

Os experimentos da competição foram realizados em duplicata com 10 concentrações diferentes dos inibidores em placas microtituladoras de base limpa (Wallac, Finland). Um substrato de peptídeo biotinilado, Biotin-Ala-Ala-Glu-Glu-Leu-Asp-Ser-Arg-Ala-Gly-Ser(PO₃H₂)-pro-Gln-Leu (AstraZeneca, Lund), foi adicionado em uma concentração final de 1 μ M em um tampão de ensaio contendo 1 mU de GSK3 β de recombinante humano (Dundee University, UK), 12 mM de ácido morfolinopropanossulfônico (MOPS), pH 7,0, EDTA 0,3 mM, 0,01 % de β -mercaptoetanol, 0,004 % de Brij 35 (um detergente natural), 0,5 % de glicerol e 0,5 μ g de BSA/25 μ l. A reação foi iniciada pela adição de 0,04 μ Ci [γ -³³P]ATP (Amersham, UK) e ATP não marcado em uma concentração final de 1 μ M e volume de ensaio de 25 μ l. Após a incubação por 20 minutos a temperatura ambiente, cada reação foi terminada pela adição de 25 μ l de solução de parada contendo EDTA 5 mM, ATP 50 μ M, Triton X-100 0,1 % e microesferas do ensaio na proximidade de cintilação revestidas com 0,25 mg de estreptavidina (SPA) (Amersham, UK). Após 6 horas o radioatividade foi determinada em um contador de cintilação líquido (1450 MicroBeta Trilux, Wallac). As curvas de inibição foram analisadas por regressão não linear usando GraphPad Prism, USA. O valor K_m de ATP para GSK3 β , usado para calcular as constantes de inibição (K_i) dos vários compostos, foi 20 μ M.

Foram usadas as abreviações seguintes:

MOPS Ácido morfolinopropanossulfônico

EDTA	Ácido etilenodiaminatetracético
BSA	Albumina de soro bovino
ATP	Trifosfato de adenosina
SPA	Ensaio na proximidade de cintilação
GSK3	Glicogênio sintase quinase 3

5

Resultados

Valores K_i típicos para os compostos da presente invenção são na faixa de cerca de 0,001 a cerca de 10,000 nM. Outros valores para K_i são na faixa de cerca de 0,001 a cerca de 1000 nM. Valores adicionais para K_i são na faixa de cerca de 0,001 nM a cerca de 700 nM.

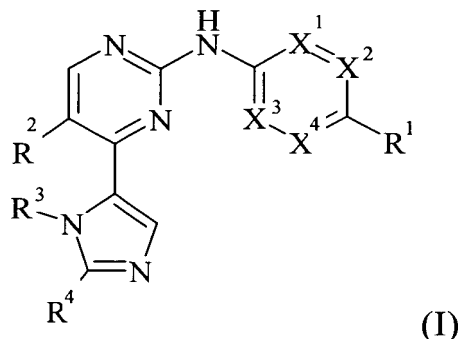
10

Tabela 1. Resultados do corpo de prova do ensaio.

Exemplo no	K_i (nM)	Exemplo no	K_i (nM)	Exemplo no	K_i (nM)
1	468	23	41	42	11
2	40	24	24	43	23
3	661	25	28	44	55
4	63	26	31	45	32
5	70	27	28	46	39
10	45	28	19	47	100
11	60	29	34	48	16
12	29	30	17	49	19
13	34	31	12	50	33
14	16	32	33	51	21
15	43	33	16	52	39
16	9	34	85	53	20
17	50	35	20	54	7
18	47	36	10	55	18
19	25	37	56	56	55
20	26	38	29	57	19
21	90	39	160	58	30
22	67	40	16		

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser da fórmula (I):



em de que:

R^1 é selecionado de sulfamoíla, carbamoíla, um grupo $-R^5-R^6$ e um anel saturado de 4 a 7 membros ligado a nitrogênio que opcionalmente contém um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre adicional; em que o dito anel é opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^7 ; e em que, se o dito anel contiver um átomo de nitrogênio adicional, esse nitrogênio é opcionalmente substituído por R^8 ;

pelo menos um de X^1 , X^2 , X^3 e X^4 é selecionado de N, os outros três X^1 , X^2 , X^3 ou X^4 são independentemente selecionados de N ou $C(R^9)$, desde que não mais que dois de X^1 , X^2 , X^3 ou X^4 sejam selecionados de N;

R^2 é halo ou ciano;

R^3 é metila, 3-tetraidropiranila ou 4-tetraidropiranila, em que o grupo tetraidropiranila é opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^{10} ;

R^4 é selecionado de hidrogênio, halo, ciano e alquila C_{1-3} , em que alquila C_{1-3} é opcionalmente substituído com um ou mais halo;

R^5 é selecionado de $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{11})-$, $-S(O)_r-$ e $-SO_2N(R^{12})-$; em que R^{11} e R^{12} são independentemente selecionados de hidrogênio ou alquila C_{1-6} e o dito alquila é opcionalmente substituído por um ou mais R^{13} ; e r é 0, 1 ou 2;

R^6 é selecionado de alquila C_{1-6} , carbociclila e heterociclila; em

que R^6 é opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^{14} ; e em que, se o dito heterociclila contiver uma fração de -NH-, esse nitrogênio é opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{15} ;

5 R^7 é selecionado de halo, ciano, hidróxi, trifluorometóxi, alcóxi C_{1-3} e alquila C_{1-3} , em que o dito alquila C_{1-3} é opcionalmente substituído por um ou mais halo;

R^9 é selecionado de hidrogênio, halo, ciano, hidróxi, amino, alquila C_{1-3} e alcóxi C_{1-3} ;

10 R^{10} , R^{13} e R^{14} são independentemente selecionados de halo, ciano, hidróxi, amino, sulfamoíla, alquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} alcóxi C_{1-6} , *N*-(alquil C_{1-6})amino, *N,N*-(alquil C_{1-6})2amino, alcanoilamino C_{1-6} , *N*-(alquil C_{1-6})carbamoíla, *N,N*-(alquil C_{1-6})2carbamoíla, alquil C_{1-6} S(O) a em que a é 0 a 2, *N*-(alquil C_{1-6})sulfamoíla, *N,N*-(alquil C_{1-6})2sulfamoíla, alquilsulfonilamino C_{1-6} , carbociclila, heterociclila, carbociclilalquil C_{1-3} - R^{16} -, heterociclilalquil C_{1-3} -
15 R^{17} -, carbociclil- R^{18} - e heterociclil- R^{19} -; em que R^{10} , R^{13} e R^{14} são independentemente substituídos um do outro no carbono por um ou mais R^{20} ; e em que, se o dito heterociclila contiver uma fração de -NH-, esse nitrogênio é opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{21} ;

20 R^{16} , R^{17} , R^{18} e R^{19} são independentemente selecionados de -O-, -N(R^{22})-, -C(O)-, -N(R^{23})C(O)-, -C(O)N(R^{24})-, -S(O) s -, -SO₂N(R^{25})- e -N(R^{26})SO₂-; em que R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} e R^{26} são independentemente selecionados de hidrogênio e alquila C_{1-6} ; e s é 0, 1 ou 2;

25 R^8 , R^{15} e R^{21} são independentemente selecionados de alquila C_{1-4} , carbociclila, heterociclila, -alquilcarbociclila C_{1-4} , -alquileterociclila C_{1-4} , alcanoil C_{1-4} , alquilsulfonila C_{1-4} e alcoxicarbonila C_{1-4} ; em que R^8 , R^{15} e R^{21} independentemente um do outro podem ser opcionalmente substituídos no carbono por um ou mais R^{27} ; e

R^{20} e R^{27} são independentemente selecionados de halo, ciano, hidróxi, trifluorometóxi, trifluorometila, amino, metila, etila, fenila,

ciclopropila, ciclobutila, metóxi, etóxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, mesila, etilsulfonila e fenila;

como uma base livre ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

5 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

R^1 é um grupo $-R^5R^6$ ou um anel saturado de 4 a 7 membros ligado a nitrogênio que opcionalmente contém um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre adicional; em que o dito anel pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^7 ; e em que, se o dito anel contiver um átomo de nitrogênio adicional, esse nitrogênio é opcionalmente substituído por R^8 ;

10 pelo menos um de X^1 , X^2 , X^3 e X^4 é selecionado de N, os outros três X^1 , X^2 , X^3 ou X^4 são independentemente selecionados de N ou C(R^9), desde que não mais que dois de X^1 , X^2 , X^3 ou X^4 sejam selecionados de N;

R^2 é halo ou ciano;

R^3 é metila ou 4-tetraidropiranila, em que o dito grupo tetraidropiranila é opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^{10} ;

20 R^4 é selecionado de hidrogênio, halo, ciano e alquila C_{1-3} , em que o dito alquila C_{1-3} é opcionalmente substituído com um ou mais halo;

R^5 é selecionado de $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{11})-$, $-S(O)_r-$ e $-SO_2N(R^{12})-$; em que R^{11} e R^{12} são independentemente selecionados de hidrogênio ou alquila C_{1-6} e o dito alquila é opcionalmente substituído por um ou mais R^{13} ; e r é 0 ou 2;

25 R^6 é selecionado de alquila C_{1-6} , carbociclila e heterociclila; em que R^6 é opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^{14} ; e em que, se o dito heterociclila contiver uma fração de $-NH-$, esse nitrogênio é opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{15} ;

R^7 é selecionado de halo, ciano, hidróxi, trifluorometóxi, alcóxi C_{1-3} e alquila C_{1-3} , em que o dito alquila C_{1-3} é opcionalmente substituído por um ou mais halo;

5 R^9 é selecionado de hidrogênio, halo, ciano, hidróxi, alquila C_{1-3} e alcóxi C_{1-3} ;

R^{10} , R^{13} e R^{14} são independentemente selecionados de halo, ciano, hidróxi, amino, sulfamoíla, alquila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} alcóxi C_{1-6} , N -(alquil C_{1-6})amino, N,N -(alquil C_{1-6})₂amino, alcanoilamino C_{1-6} , N -(alquil C_{1-6})carbamoíla, N,N -(alquil C_{1-6})₂carbamoíla, alquil C_{1-6} S(O) a em que a é 0 a 10 2, N -(alquil C_{1-6})sulfamoíla, N,N -(alquil C_{1-6})₂sulfamoíla,

alquilsulfonilamino C_{1-6} , carbociclila, heterociclila, carbociclilalquil C_{1-3} - R^{16} -, heterociclilalquil C_{1-3} - R^{17} -, carbociclil- R^{18} - e heterociclil- R^{19} -; em que R^{10} , R^{13} e R^{14} independentemente um do outro são opcionalmente substituídos no carbono por um ou mais R^{20} ; e em que, se o 15 dito heterociclila contiver uma fração de -NH-, esse nitrogênio é opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{21} ;

R^{16} , R^{17} , R^{18} e R^{19} são independentemente selecionados de -O-, -N(R^{22})-, -C(O)-, -N(R^{23})C(O)-, -C(O)N(R^{24})-, -S(O) _{s} -, -SO₂N(R^{25})- e -N(R^{26})SO₂-; em que R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} e R^{26} são independentemente 20 selecionados de hidrogênio ou alquila C_{1-6} ; e s é 0, 1 ou 2;

R^8 , R^{15} e R^{21} são independentemente selecionados de alquila C_{1-4} , carbociclila, heterociclila, -alquilcarbociclila C_{1-4} , -alquileterociclila C_{1-4} , alcanoíla C_{1-4} , alquilsulfonila C_{1-4} e alcoxicarbonila C_{1-4} ; em que R^8 , R^{15} e R^{21} independentemente um do outro podem ser opcionalmente substituídos no 25 carbono por um ou mais R^{27} ; e

R^{20} e R^{27} são independentemente selecionados de halo, ciano, hidróxi, trifluorometóxi, trifluorometila, amino, metila, etila, fenila, ciclopropila, ciclobutila, metóxi, etóxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, mesila e etilsulfonila;

como uma base livre ou um sal farmacêuticamente aceitável, um éster hidrolisável *in vivo*, solvato ou solvato de um sal deste.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R^2 é halo.

5 4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R^2 é flúor.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R^3 é 4-tetraidropirânica ou metila.

10 6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R^4 é hidrogênio ou alquila C_{1-3} , em que o dito alquila C_{1-3} é opcionalmente substituído com um ou mais halo.

7. Composto de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que R^4 é alquila C_{1-3} .

15 8. Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que R^4 é metila.

9. Composto de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que R^4 é trifluorometila.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que R^5 é $-C(O)-$ ou $-S(O)_r-$; e r é 0 ou 2.

20 11. Composto de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que R^5 é $-C(O)-$.

12. Composto de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que R^5 é $-S(O)_r-$; e r é 2.

25 13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que R^5 é $-O-$ ou $C(O)O-$.

14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que R^5 é $-C(O)N(R^{11})-$ ou $-SO_2N(R^{12})-$; em que R^{11} e R^{12} são independentemente selecionados de hidrogênio ou alquila C_{1-6} .

15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que R^6 é alquila C_{1-6} ou heterociclila; em que R^6 é opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^{14} ; e em que, se o dito heterociclila contiver uma fração de -NH-, esse nitrogênio é
5 opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{15} .

16. Composto de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o dito alquila C_{1-6} é metila, etila, butan-2-ila, butan-3-ila, propan-2-ila ou terc-butila.

10 17. Composto de acordo com a reivindicação 15 ou reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o dito heterociclila é selecionado de morfolinila, homomorfolinila, piperidinila, pirrolidinila, azetidinila, piperazinila, homopiperidinila e homopiperazinila.

15 18. Composto de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o dito heterociclila é selecionado de piperidinila, pirrolidinila, azetidinila e piperazinila.

19. Composto de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que R^{14} é alcóxi C_{1-6} , halo, alquila C_{1-6} , carbociclila, heterociclila e N,N-(alquil C_{1-6})₂amino; em que R^{14} é opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^{20} .

20 20. Composto de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que R^{15} é alquila C_{1-4} ou carbociclo; em que R^{15} é opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^{27} .

25 21. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, caracterizado pelo fato de que R^8 é alquila C_{1-4} , e em que R^8 pode ser opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^{27} .

22. Composto de acordo com a reivindicação 20 ou reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que R^{27} é hidróxi, halo, etóxi, metóxi ou fenila.

23. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações

1 a 22, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de X^2 , X^3 e X^4 é selecionado de N, os outros dois X^2 , X^3 ou X^4 são independentemente selecionados de N ou $C(R^9)$.

24. Composto de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que X^3 ou X^4 é N.

25. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, caracterizado pelo fato de que R^9 é hidrogênio, metila, trifluorometila, trifluorometóxi ou halo.

26. Composto de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que R^9 é hidrogênio.

27. Composto de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que um de R^9 é halo.

28. Composto de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que o dito halo é cloro.

29. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que:

R^1 é um grupo $-R^5-R^6$;

pelo menos um de X^1 , X^2 , X^3 e X^4 é selecionado de N, os outros três X^1 , X^2 , X^3 ou X^4 são independentemente selecionados de N ou $C(R^9)$, desde que não mais que dois de X^1 , X^2 , X^3 ou X^4 sejam selecionados de N;

R^2 é halo;

R^3 é metila ou 4-tetraidropiranila;

R^4 é alquila C_{1-3} , em que o dito alquila C_{1-3} é opcionalmente substituído com um ou mais halo;

R^5 é selecionado de -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R^{11})-, -S(O) $_r$ - e -SO $_2$ N(R^{12})-; em que R^{11} e R^{12} são independentemente selecionados de hidrogênio ou alquila C_{1-6} e o dito alquila é opcionalmente substituído por um ou mais R^{13} e r é 2;

R^6 é alquila C_{1-6} ou heterociclila; em que R^6 é opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^{14} ; e em que, se o dito heterociclila contiver uma fração de -NH-, esse nitrogênio é opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{15} ;

5 R^9 é hidrogênio ou halo;

R^{14} é selecionado de halo, alquila C_{1-6} , carbociclo, N,N-(alquil C_{1-6})₂amino, heterociclila e alcóxi C_{1-6} ; em que R^{14} é opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^{20} ;

10 R^{15} é alquila C_{1-4} ou carbociclo; em que R^{15} é opcionalmente substituído no carbono por um ou mais R^{27} ; e

R^{20} e R^{27} são independentemente selecionados de halo, metóxi, etóxi, e fenila.

30. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que,

15 R^1 é um grupo $-R^5-R^6$;

pelo menos um de X^1 , X^2 , X^3 e X^4 é selecionado de N, os outros três X^1 , X^2 , X^3 ou X^4 são independentemente selecionados de N ou C(R^9), desde que não mais que dois de X^1 , X^2 , X^3 ou X^4 sejam selecionados de N;

20 R^2 é halo;

R^3 é 4-tetraidropiranila;

R^4 é alquila C_{1-3} ;

R^5 é -C(O) ou -S(O)_r- e -SO₂N(R^{12})-; e r é 2;

25 R^6 é alquila C_{1-6} ou heterociclila; em que, se o dito heterociclila contiver uma fração de -NH-, esse nitrogênio é opcionalmente substituído por um grupo selecionado de R^{15} ;

R^9 é hidrogênio; e

R^{15} é alquila C_{1-4} .

31. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado de:

cloridrato de 5-fluoro-*N*-[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]-4-[2-metil-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

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

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

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

10 cloridrato de *N*-[5-cloro-6-(piperidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-5-fluoro-4-[1-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina; e

cloridrato de *N*-[5-cloro-6-(piperidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-5-fluoro-4-[1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

15 ou outros sais farmacêuticamente aceitáveis ou bases livres destes.

32. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado de:

5-fluoro-*N*-[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]-4-[2-metil-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

20 5-fluoro-*N*-{5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]piridin-2-il}-4-[2-metil-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

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

25 *N*-[6-(azetidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-5-fluoro-4-[2-metil-1-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina;

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

{5-fluoro-4-[2-metil-3-(tetraidro-piran-4-il)-3*H*-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-(2-metóxi-pirimidin-5-il)-amina;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

20 [5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridin-2-il]-(4-propan-2-ilpiperazin-1-il)metanona;

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

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

25 5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]-*N,N*-dipropil-piridina-2-carboxamida;

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

N-etil-5-[[5-fluoro-4-[2-metil-3-(oxan-4-il)imidazol-4-

il]pirimidin-2-il]amino]-*N*-metil-piridina-2-carboxamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

20 (6-etanossulfonil-piridin-3-il)-{5-fluoro-4-[2-metil-3-(tetraidro-piran-4-il)-3*H*-imidazol-4-il]pirimidin-2-il}-amina;

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

25 *N,N*-dimetil-5-[[4-[2-metil-3-(oxan-4-il)-2,4-diidroimidazol-4-il]pirimidin-2-il]amino]piridina-2-sulfonamida;

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

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

cloridrato de N-[5-cloro-6-(piperidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-5-fluoro-4-[1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]pirimidin-2-amina; e

{5-fluoro-4-[2-metil-3-(tetraidro-piran-4-il)-3H-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-[6-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-piridin-3-il]-amina; como uma base livre ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

33. Formulação farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende como ingrediente ativo uma quantidade terapeuticamente eficaz de composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32 em associação com excipientes, veículos ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis.

34. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 32, caracterizado pelo fato de que é para uso em terapia.

35. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32, caracterizado pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para prevenção e/ou tratamento de condições associadas com glicogênio sintase quinase-3.

36. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32, caracterizado pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para prevenção e/ou tratamento de distúrbios cognitivos.

37. Uso de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que o distúrbio cognitivo é demência, déficit cognitivo em esquizofrenia (CDS), Dano cognitivo brando (MCI), Dano da memória associado com a idade (AAMI), declínio cognitivo relacionado a idade (ARCD) ou dano cognitivo sem demência (CIND).

38. Uso de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que a doença é déficit cognitivo em esquizofrenia.

39. Uso de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo

fato de que a demência é associada com patologias de trança neurofibrilar.

40. Uso de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que a demência é demência frontotemporal (FTD), demência frontotemporal tipo Parkinson (FTDP), paralisia supranuclear progressiva (PSP), doença de Pick, doença de Niemann-Pick, degeneração corticobasal, lesão cerebral traumática (TBI) ou demência pugilística.

41. Uso de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que a demência é mal de Alzheimer (AD), síndrome de Down, demência vascular, mal de Parkinson (PD), parkinsonismo pós encefalite, demência com corpos Lewy, demência de HIV, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica (ALS), doenças do neurônio motor (MND), doença de Creutzfeld-Jacob ou doenças de príon.

42. Uso de acordo com a reivindicação 41 caracterizado pelo fato de que a demência é mal de Alzheimer.

43. Uso de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que o uso é no atraso da progressão da doença de mal de Alzheimer.

44. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32, caracterizado pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para prevenção e/ou tratamento de distúrbio do déficit de atenção (ADD), distúrbio da hiperatividade do déficit de atenção (ADHD) ou distúrbios efetivos.

45. Uso de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que os distúrbios efetivos são distúrbios bipolares incluindo mania aguda, depressão bipolar, manutenção bipolar, distúrbios depressivos agudos (MDD) incluindo depressão, depressão aguda, estabilização do humor, distúrbios esquizoafetivos incluindo esquizofrenia, ou distímia.

46. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32, caracterizado pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para prevenção e/ou tratamento de diabetes Tipo I, diabetes

Tipo II, neuropatia diabética, alopecia, doenças inflamatórias ou câncer.

47. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32, caracterizado pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para prevenção e/ou tratamento de distúrbios ou condições relacionados a osso em mamíferos.

48. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32, caracterizado pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para prevenção e/ou tratamento de osteoporose em mamíferos.

49. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32, caracterizado pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para aumentar a formação óssea em mamíferos.

50. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32, caracterizado pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para aumentar a formação óssea de estrutura esponjosa e/ou nova formação óssea em mamíferos.

51. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32, caracterizado pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para aumentar a densidade mineral óssea em um mamífero.

52. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32, caracterizado pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para reduzir a incidência de fratura em um mamífero.

53. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32, caracterizado pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para melhorar a cicatrização de fratura em um mamífero.

54. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 53, caracterizado pelo fato de que o dito mamífero é um humano.

55. Método para prevenir e/ou tratar condição, dita condição sendo condições associadas com glicogênio sintase quinase-3, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um mamífero, incluindo humano

que necessita de tal prevenção e/ou tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32.

5 56. Método para prevenir e/ou tratar distúrbio, o dito distúrbio sendo distúrbios cognitivos, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um mamífero, incluindo humano que necessita de tal prevenção e/ou tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32.

10 57. Método de acordo com a reivindicação 56, caracterizado pelo fato de que o distúrbio cognitivo é demência, déficit cognitivo em esquizofrenia (CDS), dano cognitivo brando (MCI), dano da memória associado com a idade (AAMI), declínio cognitivo relacionado a idade (ARCD) ou dano cognitivo sem demência (CIND).

15 58. Método de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato de que a doenças é déficit cognitivo em esquizofrenia.

59. Método de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato de que a demência é associada com patologias de trança neurofibrillar.

20 60. Método de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pelo fato de que a demência é demência frontotemporal (FTD), demência frontotemporal tipo Parkinson (FTDP), paralisia supranuclear progressiva (PSP), doença de Pick, doença de Niemann-Pick, degeneração corticobasal, lesão cerebral traumática (TBI) ou demência pugilística.

25 61. Método de acordo com a reivindicação 60, caracterizado pelo fato de que a demência é mal de Alzheimer (AD), síndrome de Down, demência vascular, mal de Parkinson (PD), parkinsonismo pós encefalite, demência com corpos Lewy, demência de HIV, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica (ALS), doenças do neurônio motor (MND), doença de Creutzfeld-Jacob ou doenças de príon.

62. Método de acordo com a reivindicação 61, caracterizado pelo fato de que a demência é mal de Alzheimer.

63. Método de acordo com a reivindicação 61, caracterizado pelo fato de que o tratamento é no atraso da progressão da doença de mal de Alzheimer.

5 64. Método para prevenir e/ou tratar distúrbio, dito distúrbio sendo distúrbio do déficit de atenção (ADD), distúrbio da hiperatividade do déficit de atenção (ADHD) ou distúrbios efetivos, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um mamífero, incluindo humano que necessita de tal prevenção e/ou tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de
10 um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32.

 65. Método de acordo com a reivindicação 64, caracterizado pelo fato de que os distúrbios efetivos são distúrbios bipolares incluindo mania aguda, depressão bipolar, manutenção bipolar, distúrbios depressivos agudos (MDD) incluindo depressão, depressão aguda, estabilização do
15 humor, distúrbios esquizoafetivos incluindo esquizofrenia, ou distímia.

 66. Método para prevenir e/ou tratar doença, a dito doença sendo diabetes Tipo I, diabetes Tipo II, neuropatia diabética, alopecia, doenças inflamatórias ou câncer, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um mamífero, incluindo humano que necessita de tal prevenção
20 e/ou tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um sal do composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32.

 67. Método para prevenir e/ou tratar distúrbio ou condição, o(a) dito(a) distúrbio ou condição sendo distúrbios ou condições relacionados a osso, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um mamífero
25 que necessita de tal prevenção e/ou tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de sal como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32.

 68. Método para prevenir e/ou tratar doença, a dita doença sendo osteoporose, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a

um mamífero que necessita de tal prevenção e/ou tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32.

5 69. Método para aumentar a formação óssea, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um mamífero que necessita de tal prevenção e/ou tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32.

10 70. Método para aumentar a formação óssea de estrutura esponjosa e/ou nova formação óssea, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um mamífero que necessita de tal prevenção e/ou tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32.

15 71. Método para aumentar a densidade mineral óssea, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um mamífero que necessita de tal prevenção e/ou tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32.

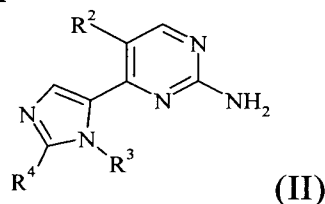
20 72. Método para reduzir a incidência de fratura, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um mamífero que necessita de tal prevenção e/ou tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32.

25 73. Método para melhorar a cicatrização de fratura, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um mamífero que necessita de tal prevenção e/ou tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 32.

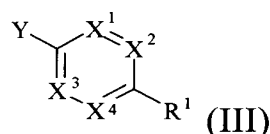
74. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 73, caracterizado pelo fato de que o dito mamífero é um humano.

75. Processo para preparar um composto da fórmula (I), ou um sal farmacologicamente aceitável ou um éster hidrolisável *in vivo* deste, caracterizado pelo fato de que compreende:

a) reagir um pirimidina da fórmula (II):



com um composto da fórmula (III):



em que

Y é um grupo deslocável; e

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , X^3 e X^4 são, a menos que de outra forma especificada, definidos como na reivindicação 1;

e em seguida opcionalmente:

b) converter um composto da fórmula (I) em um outro composto da fórmula (I);

c) remover quaisquer grupos de proteção; e

d) formar um sal farmacologicamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo*.

76. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado de:

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

Azetidin-1-il-(3,5-dicloropiridin-2-il)metanona;

(3,5-dicloropiridin-2-il)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona;

ácido 5-bromo-piridina-2-sulfônico (2,2,2-trifluoro-etil)-amida;

1-(5-bromo-piridina-2-sulfonil)-4-metil-piperazina;

ácido 5-bromo-piridina-2-sulfônico dimetilamida; e

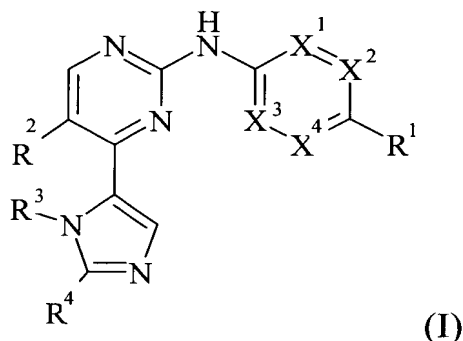
3,5-dicloro-2-(piperidin-1-ilcarbonil)piridina.

77. Uso de composto como definido na reivindicação 76, caracterizado pelo fato de ser na forma de um intermediário para fabricação de composto como definido na reivindicação 1.

RESUMO

“COMPOSTO, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO, E, MÉTODOS PARA PREVENIR E/OU TRATAR CONDIÇÃO, DISTÚRPIO E DOENÇA, PARA AUMENTAR A FORMAÇÃO ÓSSEA, PARA AUMENTAR A FORMAÇÃO ÓSSEA DE ESTRUTURA ESPONJOSA E/OU NOVA FORMAÇÃO ÓSSEA, PARA AUMENTAR A DENSIDADE MINERAL ÓSSEA, PARA REDUZIR A INCIDÊNCIA DE FRATURA E PARA MELHORAR A CICATRIZAÇÃO DE FRATURA, E, PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO”

A presente invenção diz respeito a um composto da fórmula (I):



como uma base livre ou um sal farmaceuticamente aceitável deste. A presente invenção também diz respeito a formulações farmacêuticas contendo o dito composto e ao uso do dito composto em terapia. A presente invenção diz respeito adicionalmente a um processo para a preparação de composto da fórmula (I) e a intermediários inéditos usados neles.