



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 259**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01) **C07D 403/12** (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) **A61K 31/513** (2006.01)
A61K 31/54 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) **A61P 9/00** (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) **A61P 19/00** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) **C07D 407/12** (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01) **C07D 417/12** (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07760833 .9**

96 Fecha de presentación : **18.04.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2021335**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.02.2009**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos como inhibidores de C-FMS quinasa.**

30 Prioridad: **20.04.2006 US 793697 P**
05.01.2007 US 883539 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.09.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.09.2011

73 Titular/es: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es: **Illig, Carl R.;**
Ballentine, Shelley K.;
Chen, Jinsheng;
Desjarlais, Renee Louise;
Meegalla, Sanath K.;
Wall, Mark y
Wilson, Kenneth

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 365 259 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos como inhibidores de C-FMS quinasa

Antecedentes de la invención

5 La invención se refiere a nuevos compuestos que actúan como inhibidores de proteína tirosina quinasa. Más particularmente, la invención se refiere a nuevos compuestos que actúan como inhibidores de c-fms quinasa.

10 Las proteínas quinasas son enzimas que sirven como componentes clave de la ruta de transducción de señal catalizando la transferencia del fosfato terminal de adenosin 5'-trifosfato (ATP) al grupo hidroxilo de restos de tirosina, serina y treonina de proteínas. Como consecuencia, los inhibidores de proteína quinasa y sustratos son herramientas valiosas para evaluar las consecuencias fisiológicas de la activación de proteína quinasa. Se ha demostrado que la sobreexpresión o expresión inapropiada de proteínas quinasas normales o mutantes en mamíferos desempeña papeles significativos en el desarrollo de muchas enfermedades, incluyendo cáncer y diabetes.

15 Las proteínas quinasas pueden dividirse en dos clases: las que preferentemente fosforilan restos de tiorcina (proteínas tirosina quinasas) y las que preferentemente fosforilan restos de serina y/o treonina (proteína serina/treonina quinasas). Las proteínas tirosina quinasas realizan diversas funciones que varían de estimulación del crecimiento celular y diferenciación a detención de la proliferación celular. Pueden clasificarse como proteínas tirosina quinasas receptoras o proteínas tirosina quinasas intracelulares. Las proteínas tirosina quinasas receptoras, que poseen un dominio de unión a ligando extracelular y un dominio catalítico intracelular con actividad tirosina quinasa intrínseca, se distribuyen entre 20 subfamilias.

20 Las tirosina quinasas receptoras de la familia del factor de crecimiento epidérmico ("EGF"), que incluye receptores HER-1, HER-2/neu y HER-3, contienen un dominio de unión extracelular, un dominio transmembrana y un dominio catalítico citoplásmico intracelular. La unión al receptor conduce al inicio de múltiples procesos de fosforilación dependientes de tirosina quinasa intracelular, que da como resultado en última instancia transcripción de oncogenes. Se han ligado cánceres de mama, colorrectales y de próstata a esta familia de receptores.

25 El receptor de insulina ("IR") y el receptor del factor de crecimiento de tipo insulina I ("IGF-1R") están estructural y funcionalmente relacionados pero ejercen efectos biológicos distintos. La sobreexpresión de IGF-1R se ha asociado con cáncer de mama.

30 Los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas ("PDGF") median respuestas celulares que incluyen proliferación, migración y supervivencia e incluyen PDGFR, el receptor del factor de células madre (c-kit) y c-fms. Estos receptores se han ligado a enfermedades tales como aterosclerosis, fibrosis y vitreoretinopatía proliferativa.

Los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos ("FGR") consisten en cuatro receptores que son responsables de la producción de vasos sanguíneos, del crecimiento de extremidades y del crecimiento y diferenciación de numerosos tipos celulares.

35 El factor de crecimiento endotelial vascular ("VEGF"), un potente mitógeno de células endoteliales, se produce en cantidades elevadas por muchos tumores, incluyendo carcinomas ováricos. Los receptores conocidos para VEGF se designan VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR), VEGFR-3 (Flt-4). Un grupo relacionado de receptores, quinasas tie-1 y tie-2, se han identificado en endotelio vascular y células hematopoyéticas. Se han ligado los receptores de VEGF a vasculogénesis y angiogénesis.

40 Las proteínas tirosina quinasas intracelulares también se conocen como proteínas tirosina quinasas no receptoras. Más de 24 de tales quinasas se han identificado y se han clasificado en 11 subfamilias. Las serina/treonina proteínas quinasas, tales como las proteínas tirosina quinasas celulares son predominantemente intracelulares.

45 Diabetes, angiogénesis, psoriasis, reestenosis, enfermedades oculares, esquizofrenia, artritis reumatoide, enfermedad cardiovascular y cáncer son ejemplos de afecciones patogénicas que se han ligado a la actividad de proteína tirosina quinasa anómala. Por lo tanto, existe una necesidad de moléculas pequeñas inhibitoras de proteína tirosina quinasa potentes y selectivas. Las Patentes de Estados Unidos N° 6.383.790; 6.346.625; 6.235.746; 6.100.254 y las Solicitudes Internacionales de PCT WO 01/47897, WO 00/27820 y WO 02/068406 son indicativas de intentos recientes para sintetizar tales inhibidores.

50 El documento US 2005/113566 desvela compuestos que actúan como inhibidores de proteína tirosina quinasa, más específicamente, inhibidores de c-fms quinasa. Los documentos WO 2006/047277, WO 2006/047504 y US 2006/148812, desvelan compuestos que actúan como inhibidores de proteína tirosina quinasa, más específicamente, inhibidores de c-fms quinasa y procedimientos para tratar enfermedades autoinmunes, enfermedades con un componente inflamatorio, metástasis, dolor, osteoporosis, enfermedad de Paget y enfermedades en las que la reabsorción de hueso media morbilidad.

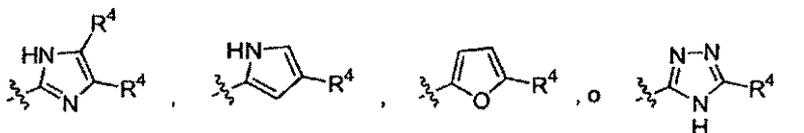
Sumario de la Invención

La invención se refiere a la necesidad actual de inhibidores de la proteína tirosina quinasa selectivos y potentes proporcionando inhibidores potentes de c-fms quinasa. La invención se refiere a lo nuevos compuestos de Fórmula I:



5 o a un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

W es



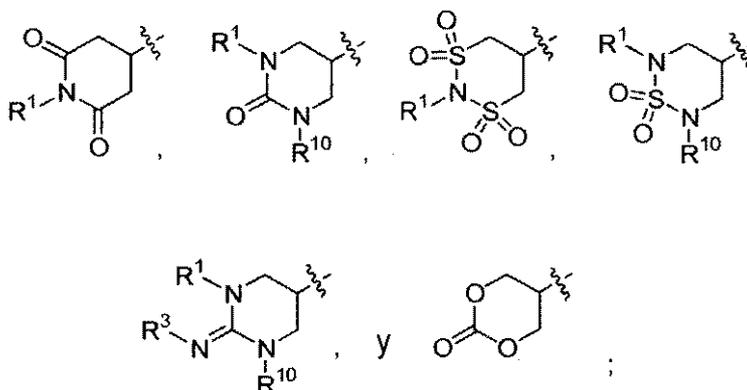
en las que R⁴ = H, F, Cl, Br, I, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, -alquilo C₍₁₋₃₎-, -CO₂R⁵, CONR⁶R⁷, C≡CR⁸ o CN;

en las que

- 10 R⁵ = H o -alquilo C₍₁₋₃₎;
 R⁶ = H o -alquilo C₍₁₋₃₎;
 R⁷ = H o -alquilo C₍₁₋₃₎; y
 R⁸ = H, -CH₂OH, o -CH₂CH₂OH;

- 15 R² es cicloalquilo (incluyendo ciclohexenilo y cicloheptenilo), cicloalqueno espiro-sustituido (incluyendo espiro[2.5]oct-5-enilo, espiro[3.5]non-6-enilo, espiro[4.5]dec-7-enilo y espiro[5.5]undec-2-enilo), heterocicilo (incluyendo piperidinilo), piperidinilo espiro-sustituido (incluyendo 3-aza-espiro[5.5]undecanilo y 8-aza-espiro[4.5]decanilo), tiofenilo, dihidrosulfonopiranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo o dihidropiranilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido independientemente con uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, flúor, hidroxialquilo C₍₁₋₃₎ y alquilo C₍₁₋₄₎ (incluyendo dichos cicloalquilos sustituidos 4,4-dimetilciclohexenilo, 4,4-dietilciclohexenilo, 4-metilciclohexenilo, 4-etilciclohexenilo, 4-n-propilciclohexenilo, 4-isopropilciclohexenilo y 4-terc-butilciclohexenilo; incluyendo dichos piperidinilos sustituidos 4-metilpiperidinilo, 4-etilpiperidinilo, 4-(1-hidroxiet-2-il)piperidinilo y 4,4 dimetilpiperidinilo);
- 20

X está seleccionado entre el grupo que consiste en:



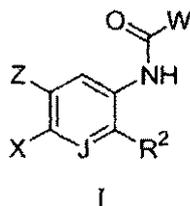
- 25 en las que R¹ y R¹⁰ son independientemente H, -CH₃, o -alquilo de C₂ a C₅ opcionalmente sustituido con uno o dos de: Me, Et, OH, NH₂, NHMe, NMe₂, NHEt, NEt₂, pirrolidinilo, piridilo, morfolino, CONH₂ o COOH y de tal forma que cuando dos heteroátomos cualesquiera están unidos a dicho grupo alquilo de C₂ a C₅, existen al menos dos átomos de carbono entre ellos, y
 R³ es -SO₂Me, SO₂Et, -CO₂R⁹, -NO₂ o -CN;

en el que $R^9 = H$ o alquilo $C_{(1-3)}$;
 Z es H, F, Cl, Br, alquilo C_1-C_3 o $-CH_2OH$; y
 J es CH o N.

5 en el presente documento y a lo largo de la presente solicitud, los términos "Me", "Et", "Pr" y "Bu" se refieren a metilo, etilo, propilo y butilo, respectivamente.

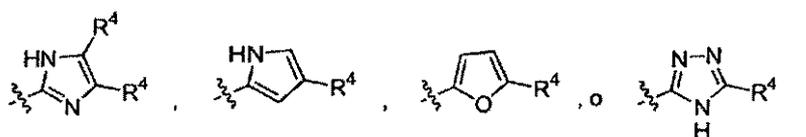
Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a los nuevos compuestos de Fórmula I:



o a un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

10 W es



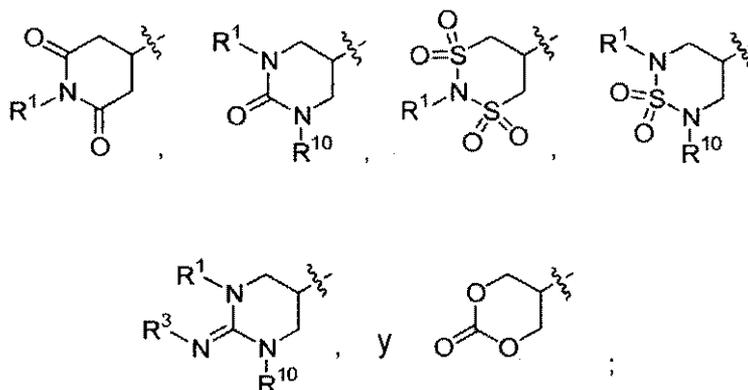
en las que $R^4 = H, F, Cl, Br, I, OH, OCH_3, OCH_2CH_3, -alquilo C_{(1-3)}, -CO_2R^5, CONR^6R^7, C\equiv CR^8$ o CN;

en las que

15 $R^5 = H$ o $-alquilo C_{(1-3)}$;
 $R^6 = H$ o $-alquilo C_{(1-3)}$;
 $R^7 = H$ o $-alquilo C_{(1-3)}$; y
 $R^8 = H, -CH_2OH$ o $-CH_2CH_2OH$;

20 R^2 es cicloalquilo (incluyendo ciclohexenilo y cicloheptenilo), cicloalqueno espiro-sustituido (incluyendo espiro[2.5]oct-5-eno, espiro[3.5]non-6-eno, espiro[4.5]dec-7-eno y espiro[5.5]undec-2-eno), heterociclilo (incluyendo piperidinilo), piperidinilo espiro-sustituido (incluyendo 3-aza-espiro[5.5]undecano y 8-aza-espiro[4.5]decano), tiofenilo, dihidrosulfonopiranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo o dihidropiranilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido independientemente con uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, flúor, hidroxialquilo $C_{(1-3)}$ y alquilo $C_{(1-4)}$ (incluyendo dichos cicloalquilos sustituidos 4,4-dimetilciclohexenilo, 4,4-dietilciclohexenilo, 4-metilciclohexenilo, 4-etilciclohexenilo, 4-n-propilciclohexenilo, 4-isopropilciclohexenilo y 4-*terc*-butilciclohexenilo; incluyendo dichos piperidinilos sustituidos 4-metilpiperidinilo, 4-etilpiperidinilo, 4-(1-hidroxiet-2-il)piperidinilo y 4,4-dimetilpiperidinilo);

X está seleccionado entre el grupo que consiste en:



en las que R¹ y R¹⁰ son independientemente H, -CH₃ o -alquilo de C₂ a C₅ opcionalmente sustituido con uno o dos de: Me, Et, OH, NH₂, NHMe, NMe₂, NHEt, NEt₂, pirrolidinilo, piridilo, morfolino, CONH₂ o COOH y de tal forma que cuando dos heteroátomos cualesquiera están unidos a dicho grupo alquilo de C₂ a C₅, existen al menos dos átomos de carbono entre ellos, y

5 R³ es -SO₂Me, SO₂Et, -CO₂R⁹, -NO₂, o -CN;

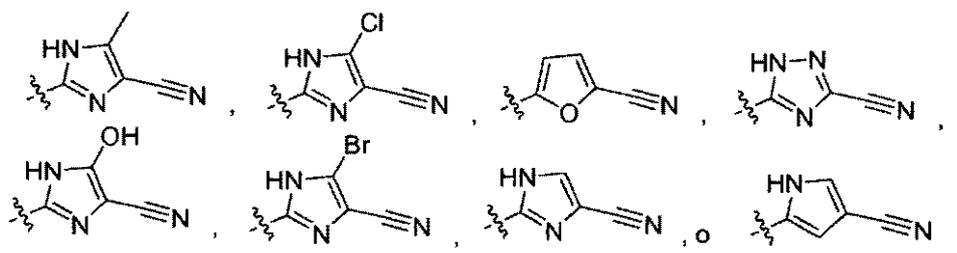
en el que R⁹ = H o alquilo C₍₁₋₃₎;

Z es H, F, Cl, Br, alquilo C₁-C₃ o -CH₂OH; y

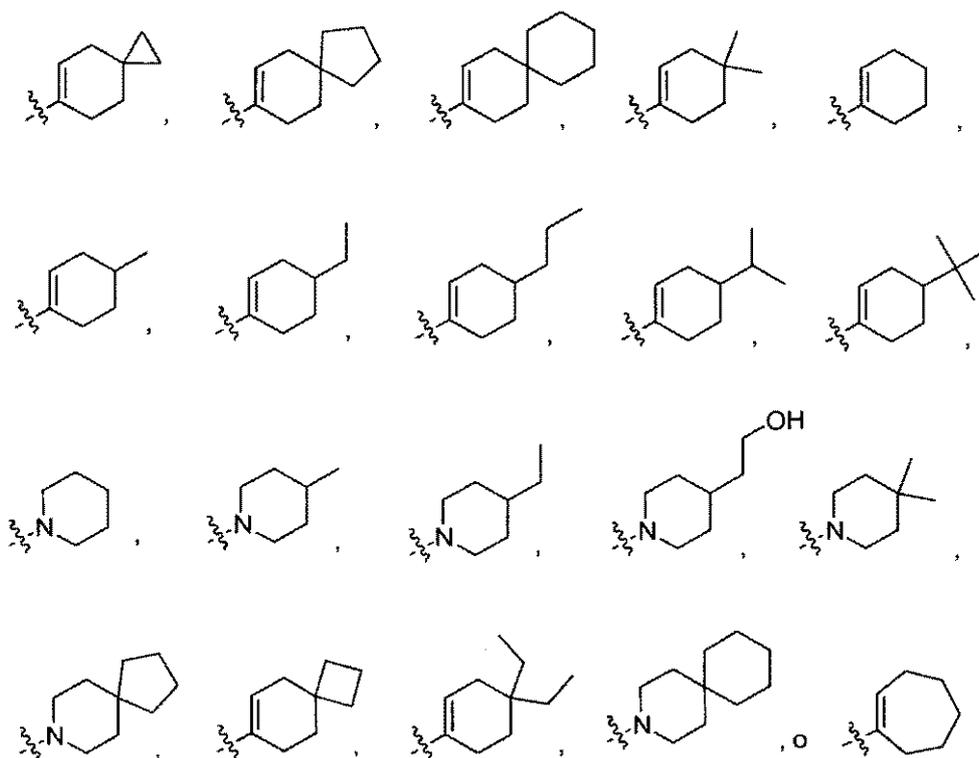
J es CH o N.

En una realización preferida de la invención:

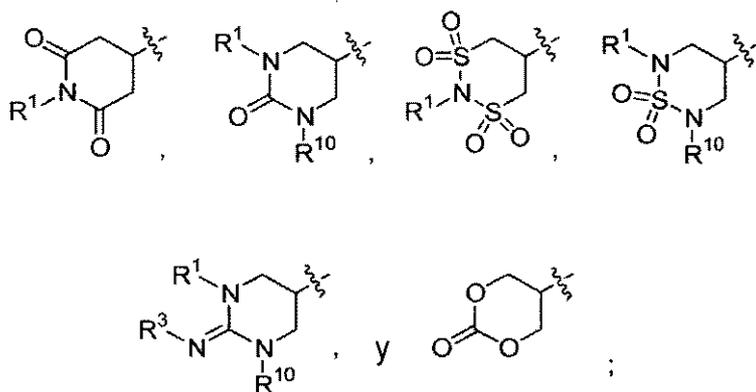
10 W es



R² es



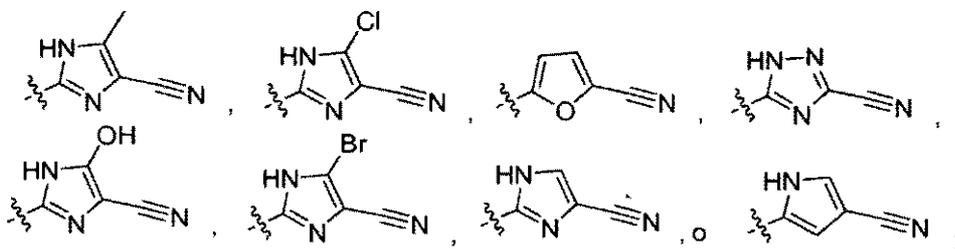
X está seleccionado entre el grupo que consiste en:



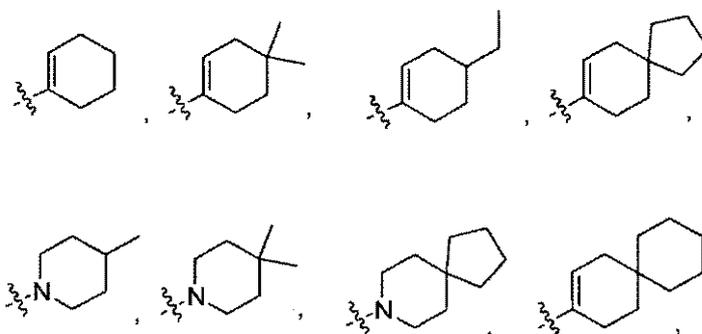
- 5 en las que R^1 y R^{10} son independientemente H, $-CH_3$ o -alquilo de C_2 a C_5 opcionalmente sustituido con uno o dos de: Me, Et, OH, NH_2 , NHMe, NMe₂, NHEt, NEt₂, pirrolidinilo, piridilo, morfolino, $CONH_2$ o $COOH$ y de tal forma que cuando dos heteroátomos cualesquiera están unidos a dicho grupo alquilo de C_2 a C_5 , existen al menos dos átomos de carbono entre ellos, y
- R^3 es $-SO_2Me$, SO_2Et , $-CO_2R^9$, $-NO_2$ o $-CN$;
- en los que R^9 = H o alquilo $C_{(1-3)}$;
- Z es H, F, Cl, Br, alquilo C_1-C_3 o $-CH_2OH$; y
- J es CH o N.
- 10 así como solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización de la invención:

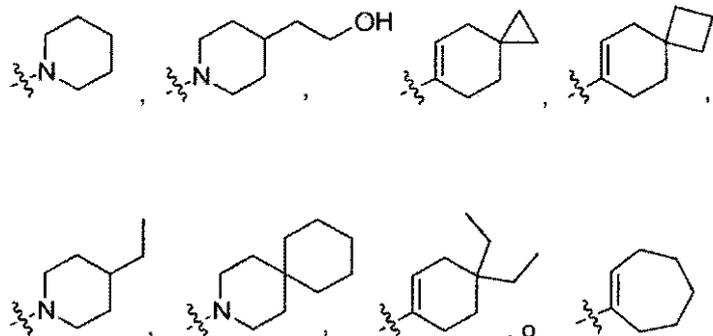
W es



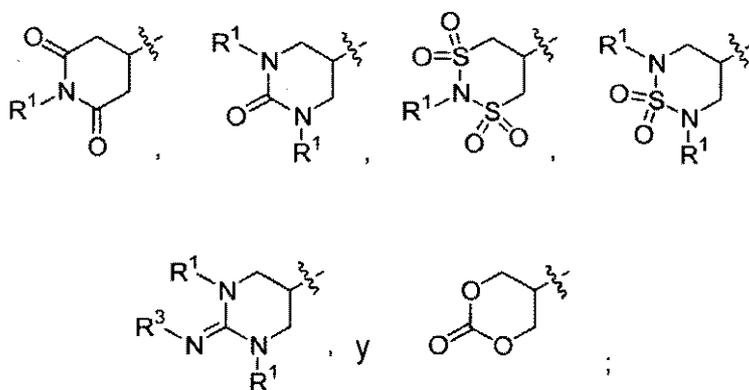
R^2 es



15



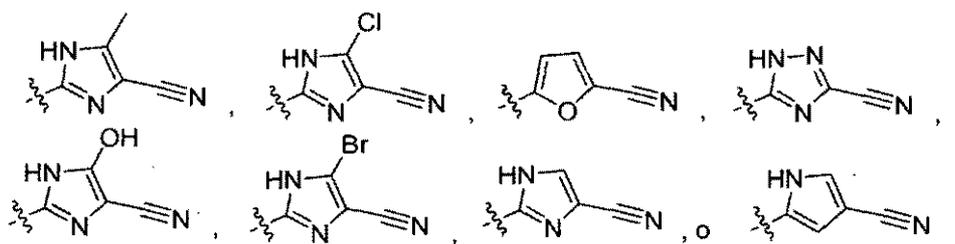
X está seleccionado entre el grupo que consiste en:



- 5 en las que R¹ es independientemente H, -CH₃ o -alquilo de C₂ a C₅ opcionalmente sustituido con uno o dos de: Me, Et, OH, NH₂, NHMe, NMe₂, NHEt, NEt₂, pirrolidinilo, piridilo, morfolino, CONH₂ o COOH y de tal forma que cuando dos heteroátomos cualesquiera están unidos a dicho grupo alquilo de C₂ a C₅, existen al menos dos átomos de carbono entre ellos, y
- R³ es -SO₂Me, SO₂Et, -CO₂R⁹, -NO₂ o -CN;
- 10 en el que R⁹ = H o alquilo C₍₁₋₃₎;
- Z es H, alquilo C₁₋₃ o -CH₂OH; y
- J es CH o N.
- y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

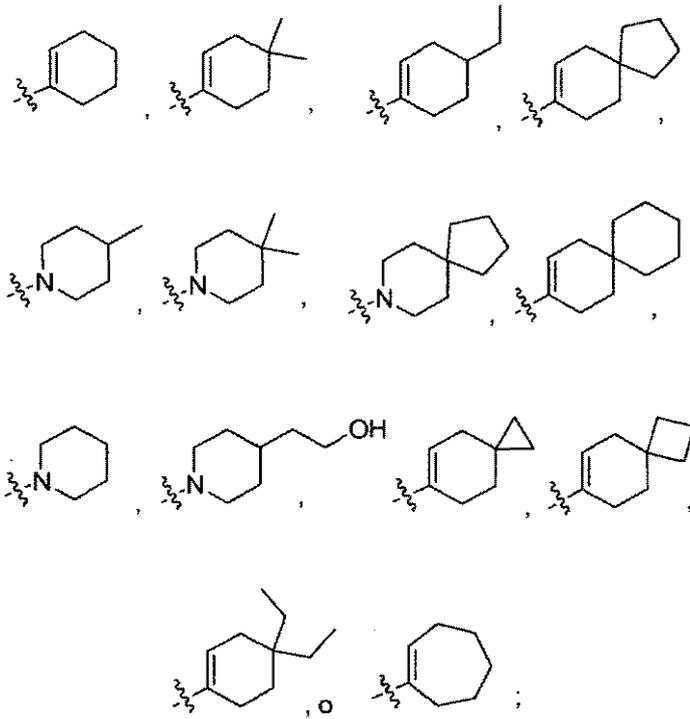
En otra realización de la invención:

W es



15

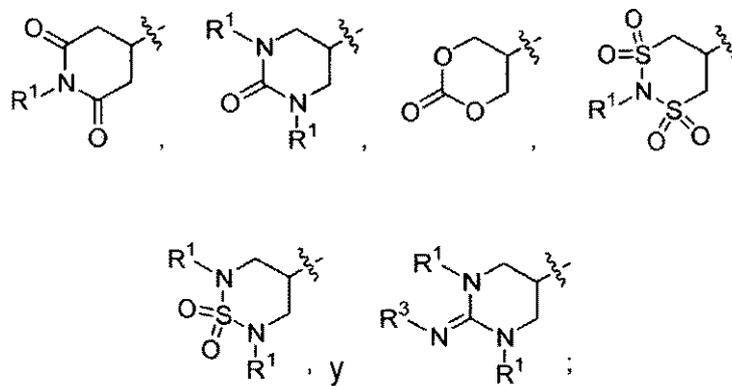
R² es



Z es H o -CH₂OH;

J es CH;

X está seleccionado entre el grupo que consiste en



5

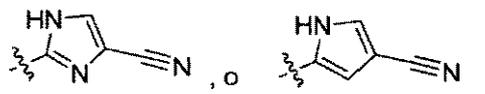
en las que R¹ es H, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH o -CH₃; y

R³ es -SO₂CH₃, -CO₂CH₃, -NO₂ o -CN;

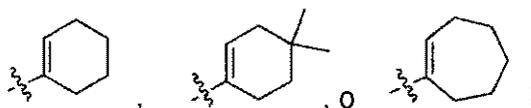
y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización de la invención:

10 W es



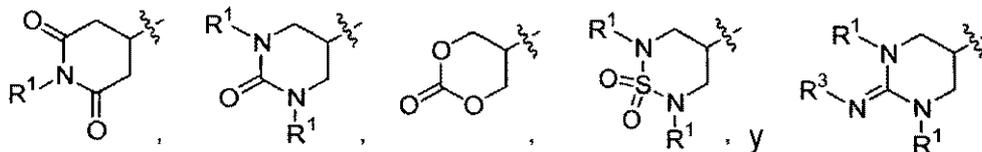
R² es



Z es H o -CH₂OH;

J es CH;

X está seleccionado entre el grupo que consiste en



5

en los que R¹ es H o -CH₃; y

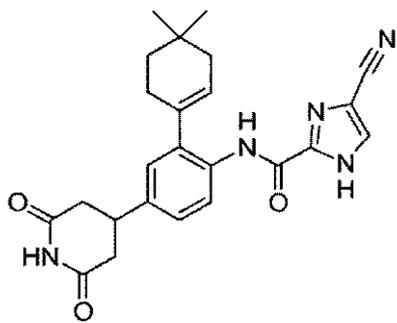
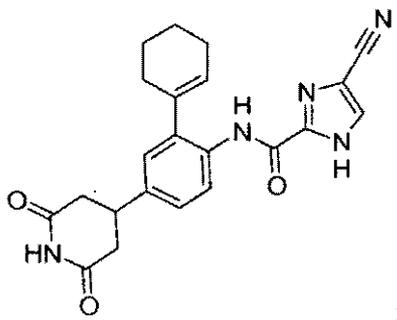
R³ es -SO₂CH₃ o -CN;

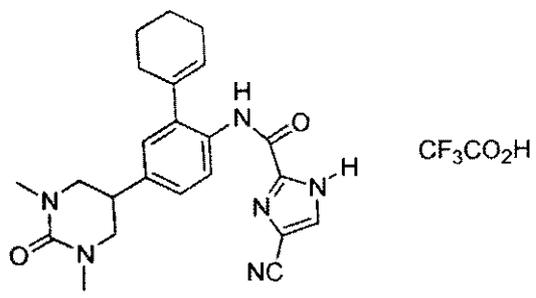
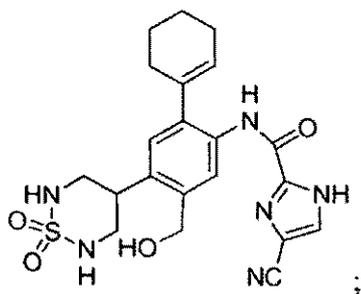
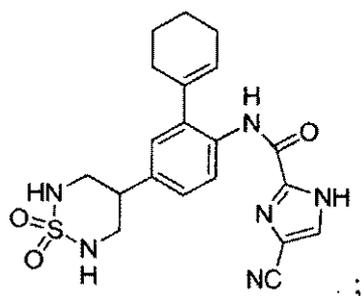
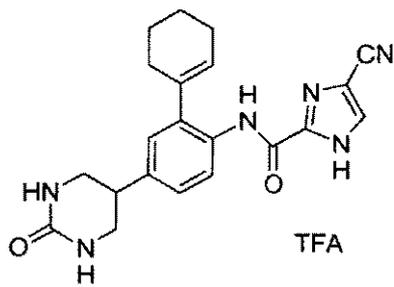
y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

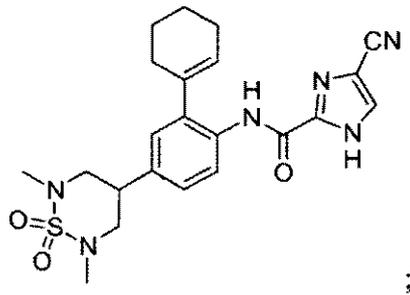
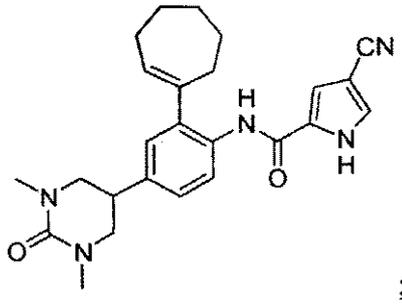
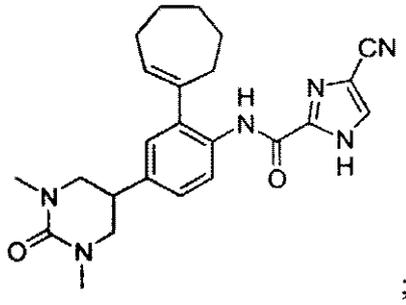
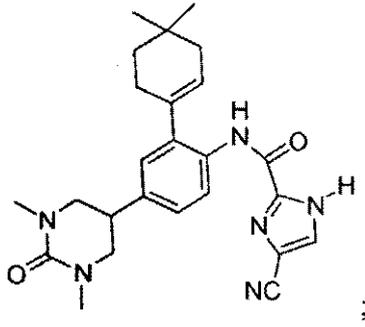
10

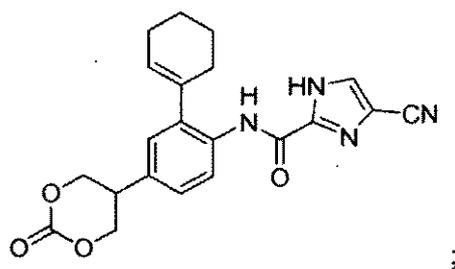
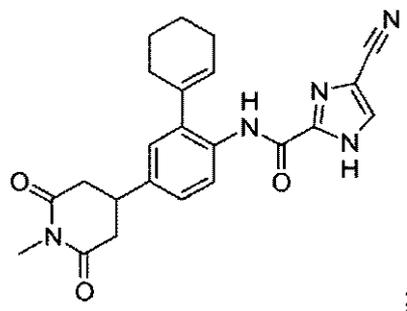
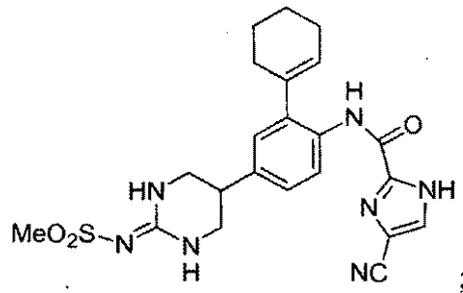
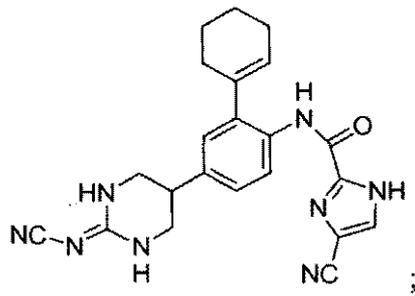
Una realización de la invención son compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en los compuestos de los Ejemplos 1 y 3 a 53, solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos y cualquier combinación de los mismos.

Otra realización más son compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en:



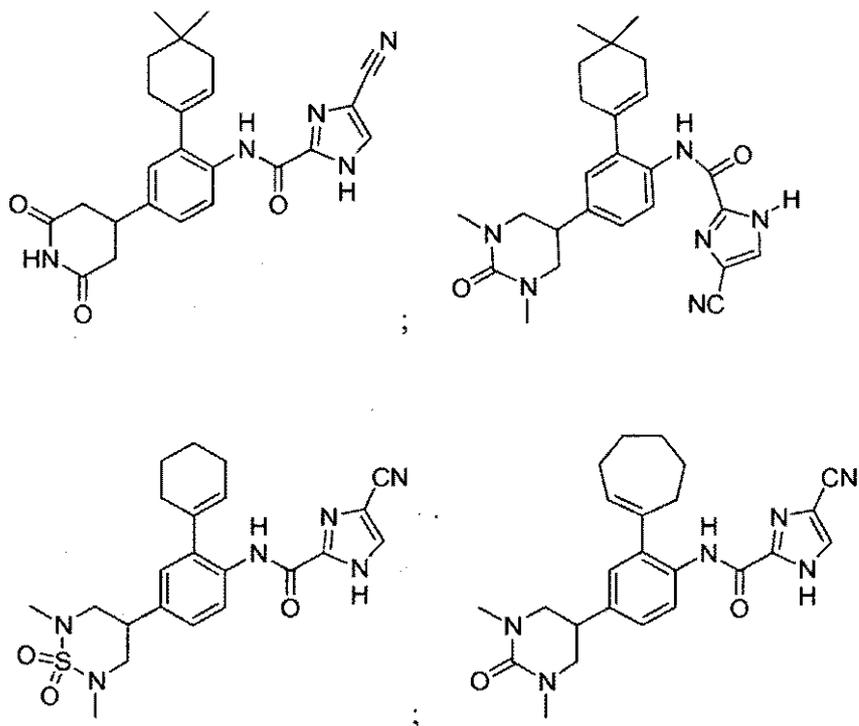






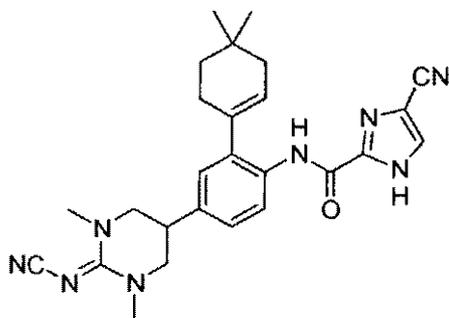
y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de esta realización están en los Ejemplos 1-15.

Otra realización más es un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de esta realización están en los Ejemplos 3, 8, 9 y 11.

Otra realización es el compuesto



5

y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. El compuesto de esta realización es el Ejemplo 54.

La invención también se refiere a compuestos de fórmula I para su uso en procedimientos para inhibir la actividad de la proteína tirosina quinasa en un mamífero mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I. Una tirosina quinasa preferida es c-fms.

Se considera que la invención incluye las formas enantioméricas, diastereoméricas y tautoméricas de todos los compuestos de Fórmula I así como sus mezclas racémicas. Además, algunos de los compuestos representados por la Fórmula I pueden ser profármacos, es decir, derivados de un fármaco de acción que posee capacidades de liberación y valor terapéutico superiores en comparación con el fármaco de acción. Los profármacos se transforman en los fármacos activos por procesos enzimáticos o químicos *in vivo*.

Definiciones

El término "alquilo" se refiere a radicales de cadena lineal y ramificada de hasta 12 átomos de carbono, preferentemente hasta 6 átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario, e incluye, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo.

20

El término "hidroxialquilo" se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono, en los que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo OH.

5 El término "hidroxialquilamino" se refiere a un grupo hidroxialquilo en el que un átomo de hidrógeno de la cadena de carbono se ha reemplazado por un grupo amino, en el que el nitrógeno es el punto de unión con el resto de la molécula.

El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado comprendido por 3 a 8 átomos de carbono. Pueden estar presentes hasta cuatro sustituyentes alquilo en el anillo. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, 1,1-dimetilciclobutilo, 1,2,3-trimetilciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y 4,4-dimetilciclohexenilo.

10 El término "aminoalquilo" se refiere a al menos un grupo amino primario o secundario unido a cualquier átomo de carbono a lo largo de una cadena alquilo, en el que un grupo alquilo es el punto de unión con el resto de la molécula.

El término "alquilamino" se refiere a un amino con un sustituyente alquilo, en el que el grupo amino es el punto de unión con el resto de la molécula.

El término "dialquilamino" se refiere a un amino con dos sustituyentes alquilo, en el que el grupo amino es el punto de unión con el resto de la molécula.

15 El término "heteroaromático" o "heteroarilo" se refiere a sistemas de anillos aromáticos monocíclicos de 5 a 7 miembros o bicíclicos de 8 a 10 miembros, pudiendo constar cualquiera de estos anillos de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre N, O o S donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden existir en cualquier estado de oxidación permitido. Los ejemplos incluyen bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, furilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, piracinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, tiazolilo y tienilo.

20 El término "heteroátomo" se refiere a un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden existir en cualquier estado de oxidación permitido.

25 El término "alcoxí" se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de hasta 12 átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario, unidos a un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi.

El término "arilo" se refiere a sistemas de anillos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 12 carbonos en el anillo. Puede haber opcionalmente sustituyentes alquilo presentes en el anillo. Los ejemplos incluyen benceno, bifenilo y naftaleno.

30 El término "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ que contiene un sustituyente arilo. Los ejemplos incluyen bencilo, feniletilo o 2-naftilmetilo.

El término "sulfonilo" se refiere al grupo -S(O)₂R_a, en el que R_a es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo. Un "agente de sulfonilación" añade el grupo -S(O)₂R_a a una molécula.

El término "cicloalquenilo espiro-sustituido" se refiere a un par de anillos de cicloalquilo que comparten un solo átomo de carbono y en el que al menos uno de los anillos está parcialmente insaturado, por ejemplo:



El término "heterociclilo espiro-sustituido" se refiere a un anillo de heterociclilo y cicloalquilo que comparten un solo átomo de carbono, por ejemplo:



Usos terapéuticos

40 Los compuestos de Fórmula I representan nuevos inhibidores potentes de proteínas tirosina quinasas, tales como c-fms y pueden ser útiles en la prevención y tratamiento de trastornos que resultan de acciones de estas quinasas.

45 La invención también proporciona compuestos de Fórmula I para su uso en procedimientos para inhibir una proteína tirosina quinasa que comprende poner en contacto la proteína tirosina quinasa con una cantidad inhibitoria eficaz de al menos uno de los compuestos de Fórmula I. Una tirosina quinasa preferida es c-fms. Los compuestos de la presente invención también son inhibidores de actividad FLT3 tirosina quinasa. En una realización para inhibir una proteína tirosina quinasa, al menos uno de los compuestos de Fórmula I se combina con un inhibidor de tirosina

quinasa conocido.

En diversas realizaciones de la invención, las proteínas tirosina quinasa inhibidas por los compuestos de Fórmula I se localizan en células, en un mamífero o *in vitro*. En el caso de mamíferos, que incluye seres humanos, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma farmacéuticamente aceptable de al menos uno de los compuestos de Fórmula I.

La invención proporciona adicionalmente compuestos de Fórmula I para su uso en procedimientos para tratar cáncer en mamíferos, incluyendo seres humanos, por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéuticamente aceptable de al menos un compuesto de Fórmula I. Los cánceres ejemplares incluyen, pero sin limitación, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de estómago y tricoleucemia. La invención también proporciona procedimientos para tratar ciertas lesiones precancerosas incluyendo mielofibrosis. En una realización de la invención, una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I se administra en combinación con una cantidad eficaz de un agente quimioterapéutico.

La invención proporciona adicionalmente compuestos de Fórmula I para su uso en procedimientos para tratar y prevenir metástasis que surge de cánceres que incluyen, pero sin limitación, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de estómago y tricoleucemia.

La invención proporciona adicionalmente compuestos de Fórmula I para su uso en procedimientos para el tratamiento de osteoporosis, enfermedad de Paget y otras enfermedades en las que la reabsorción de hueso media morbilidad incluyendo artritis reumatoide y otras formas de artritis inflamatoria, osteoartritis, insuficiencia prostética, sarcoma osteolítico, mieloma y metástasis tumoral a hueso como sucede frecuentemente en cánceres incluyendo, pero sin limitación, cáncer de mama, cáncer de próstata y cáncer de colon.

La invención también proporciona compuestos de Fórmula I para su uso en procedimientos para tratar el dolor, en particular dolor esquelético causado por metástasis tumoral u osteoartritis, así como dolor visceral, inflamatorio y neurogénico.

La invención también proporciona compuestos de Fórmula I para su uso en procedimientos para tratar enfermedades cardiovasculares, inflamatorias y autoinmunes en mamíferos, incluyendo seres humanos, por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma farmacéuticamente aceptable de al menos uno de los compuestos de Fórmula I. Los ejemplos de enfermedades con un componente inflamatorio incluyen glomerulonefritis, enfermedad inflamatoria del intestino, insuficiencia prostética, sarcoidosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar idiopática, asma, pancreatitis, infección por VIH, psoriasis, diabetes, angiogénesis relacionada con tumores, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, reestenosis, esquizofrenia o demencia de Alzheimer. Estas pueden tratarse eficazmente con compuestos de la presente invención. Otras enfermedades que pueden tratarse eficazmente incluyen, pero sin limitación, aterosclerosis e hipertrofia cardíaca.

Enfermedades autoinmunes tales como lupus sistémico eritematoso, artritis reumatoide y otras formas de artritis inflamatoria, psoriasis, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple o uveítis también pueden tratarse con compuestos de la presente invención.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que induce la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, animal o ser humano que se busca por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro especialista clínico, que incluye alivio, prevención, tratamiento o retardo de la aparición o progresión de los síntomas de la enfermedad o trastorno a tratar.

Cuando se emplean como inhibidores de proteína tirosina quinasa, los compuestos de la invención pueden administrarse en una cantidad eficaz dentro del intervalo de dosificación de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 g, preferentemente entre aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 g en dosis diarias sencillas o divididas. La dosificación administrada estará afectada por factores tales como la vía de administración, la salud, peso y edad del receptor, la frecuencia del tratamiento y la presencia de tratamientos simultáneos y no relacionados.

También resulta evidente para un experto en la materia que la dosis terapéuticamente eficaz para compuestos de la presente invención o una composición farmacéutica de los mismos variará de acuerdo con el efecto deseado. Por lo tanto, las dosificaciones óptimas a administrar pueden determinarse fácilmente por un experto en la materia y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la fuerza de la preparación y el avance de la enfermedad. Además, factores asociados con el sujeto particular que se trata, incluyendo la edad del sujeto, peso, dieta y momento de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico apropiado. Las dosificaciones anteriores son por lo tanto ejemplares del caso medio. Puede, por supuesto, haber casos individuales en los que se requieran intervalos de dosificación mayores o menores y estos están dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de Fórmula I pueden formularse en composiciones farmacéuticas que comprenden cualquier vehículo farmacéuticamente aceptable conocido. Los vehículos ejemplares incluyen, pero sin limitación, cualquier disolvente adecuado, medio de dispersión, revestimiento, agente antibacteriano y antifúngico y agentes isotónicos. Los excipientes ejemplares que pueden ser también componentes de la formulación incluyen cargas, aglutinantes, agentes disgregantes y lubricantes.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario que se forman a partir de ácidos o bases orgánicos o inorgánicos. Los ejemplos de tales sales de adición de ácidos incluyen acetato, adipato, benzoato, bencenosulfonato, citrato, canforato, dodecilsulfato, clorhidrato, bromhidrato, lactato, maleato, metanosulfonato, nitrato, oxalato, pivalato, propionato, succinato, sulfato y tartrato. Las sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como sales de dicitohexilamino y sales con aminoácidos tales como arginina. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con, por ejemplo, alquilhaluros.

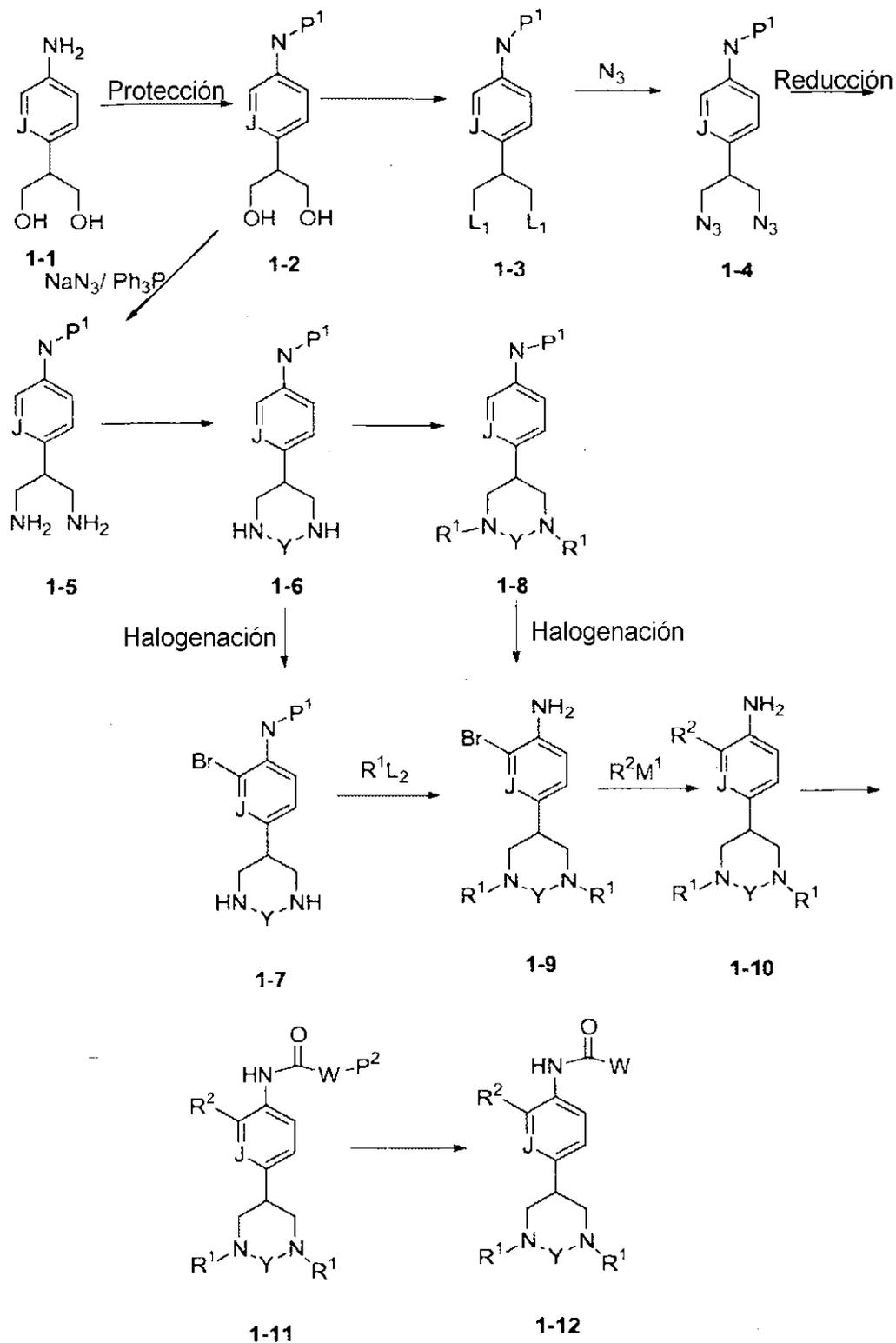
Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse por cualquier medio que consiga su fin pretendido. Los ejemplos incluyen administración por vías parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, bucal u ocular. Como alternativa o de forma simultánea, la administración puede ser por la vía oral. Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua, por ejemplo, sales solubles en agua, soluciones ácidas, soluciones alcalinas, soluciones de dextrosa-agua, soluciones de carbohidrato isotónico y complejos de inclusión de ciclodextrina.

La presente invención también abarca un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar un vehículo farmacéuticamente aceptable con cualquiera de los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas preparadas mezclando un vehículo farmacéuticamente aceptable con cualquiera de los compuestos de la presente invención. Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

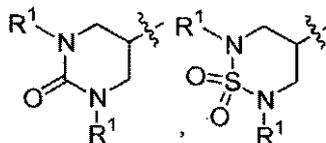
Polimorfos y Solvatos

Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas polimorfas o amorfas cristalinas y, por lo tanto, pretenden incluirse en el alcance de la invención. Además, los compuestos pueden formar solvatos, por ejemplo con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes. Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o más moléculas disolventes. Esta asociación física incluye grados variables de unión iónica y covalente, incluyendo unión hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas disolventes en la estructura cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" pretende incluir solvatos en fase de solución y solvatos aislables. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares.

Se pretende que la presente invención incluya dentro de su alcance solvatos de los compuestos de la presente invención. Por lo tanto, en los procedimientos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" incluirá el significado para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad descrita en el presente documento con los compuestos de la presente invención o un solvato de los mismos, que podría incluirse obviamente dentro del alcance de la invención aunque no se divulgue específicamente.

Procedimientos de Preparación**Esquema 1**

El Esquema 1 describe la síntesis de compuestos de Fórmula 1 en la que X es



(Y es CO y SO₂ en el Esquema 1).

Puede convertirse 2-fenil-propano-1,2-diol disponible en el mercado en el aminodiol **1-1** en el que J es CH de acuerdo con el procedimiento descrito en Journal of Medicinal Chemistry 40(25), 4030-4052, (1997). Se entiende que cuando J es N, puede usarse un procedimiento similar, partiendo de (2-piridil)propanodiol (Tetrahedron: Asymmetry 8(13), 2175-2187, (1997)).

La conversión del aminodiol **1-1** en el compuesto **1-2** se realiza usando química de grupos protectores convencional. Los ejemplos de grupos P¹ protectores de N adecuados pueden encontrarse en "Protective Groups in Organic Synthesis," por Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts, John Wiley y Sons, Inc, NY, (1999). El grupo protector preferido es *tert*-butiloxicarbonilo (BOC) que puede introducirse haciendo reaccionar el aminodiol **1-1** con bicarbonato de di-*tert*-butilo ((BOC)₂O) en tetrahidrofurano (THF) y Na₂CO₃ ac. La conversión del diol **1-2** en la diamina **1-5** puede realizarse a través de la diazida **1-4** que puede prepararse por el desplazamiento de grupos salientes L¹ del intermedio **1-3** con anión azida y reducción para dar la diamina **1-5** con procedimientos conocidos tales como Ph₃P o preferentemente hidrogenación catalítica. Son ejemplos de grupos salientes L¹ adecuados mesilatos, tosilatos, triflatos y halógenos tal como Br o I. El L¹ en el intermedio **1-3** puede introducirse por conversión de la función diol del intermedio **1-2** usando procedimientos bibliográficos conocidos. El grupo saliente preferente es mesilato que puede prepararse por la reacción del diol **1-2** con cloruro de mesilo (MsCl) y una base de amina terciaria tal como trietilamina (Et₃N) en DCM. Como alternativa, el intermedio **1-2** puede convertirse en **1-5** en una etapa que usa protocolos sintéticos conocidos tales como Ph₃P/NaN₃ (*Synthetic Communications* 30(12), 2233, (2000)) o una modificación adecuada de dichos protocolos.

La transformación de la diamina **1-5** en la urea cíclica **1-6** (en la que Y es CO) puede realizarse por reacción de la diamina con agentes de carbonización ("equivalentes de fosgeno"), tales como ditiocarbonato de *S,S*-dimetilo (DMDTC) (*J. Org. Chem.*, 61, 4175, (1996)), bis(4-nitrofenil)carbonato (*Helvetica Chimica Acta* 82(8), 1195, (1999)), urea (*J. Chem. Soc., Perkin Trans2*, 317, (1981)), succinimidocarbonato de bencilo (*Bull. Chem. Soc., Jpn.*, 71, 699, (1998)), hexacloroacetona (*Liebigs Annalen/Recueil*, (5), 925, (1997)), trifosgeno (*Tett. Lett.*, 32, 4185, (1991)) y carbodiimidazol (*J. Med. Chem.*, 40, 1707, (1997)) a temperaturas apropiadas y en disolventes apropiados o usando complejos de metales de transición tales como tungsteno (*J. Org. Chem.*, 67, 4086, (2002)), Ni (*J. Organomet. Chem.*, 419, 251, (1991)), Pd (*Macromolecules*, 26, 1784, (1993)), Ru (*J. Mol. Catal. A: Chem.*, 122, 103, (1997)), Mn (*Inorg. Chem.*, 4, 293, (1965), y *J. Organomet. Chem.*, 134, 203, (1977)) o Co (*J. Mol. Catal.*, 60, 41, (1990)). Los elementos del grupo principal tales como S (*J. Org. Chem.*, 26, 3306 y 3309, (1961,)) y Se (*Bull. Chem. Soc., Jpn.*, 60, 1793, (1987)) también pueden usarse para catalizar esta transformación.

El procedimiento preferido de la síntesis de urea cíclica **1-6** (Y es CO) es la reacción de la diamina **1-5** con bis(4-nitrofenil) carbonato en 1,2-dicloroetano. La sulfonilurea **1-6** (Y es SO₂) puede producirse de manera análoga reemplazando el agente de carbonilación por agentes de sulfonilación tales como cloruro sulfurilo (*Acta. Chem. Scand*, 17, 2141, (1963)) y sulfamida (*Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 13, 755, (2005)). Por lo tanto, una reacción de la diamina **1-5** con sulfamida en piridina puede usarse una reacción para producir la sulfonilurea **1-6**.

Las sulfonilureas y ureas **1-6** pueden alquilarse con N usando procedimiento bibliográficos conocidos (*Synthetic Communications*, 18(5), 487-494 (1988)), documentos WO 9600708, DE 4028040). Los procedimientos de alquilación preferidos incluyen, pero sin limitación, reacción térmica con agentes de alquilación, tales como haluros de alquilo R¹L² (L² es halógeno) y sulfatos (R¹OSO₂OR¹) en presencia de un catalizador de transferencia de fase adecuado tal como sales de tetrabutilamonio, en disolventes tales como tolueno y dioxano para producir el intermedio **1-8** en el que Y es CO o SO₂, y R¹ es alquilo.

El grupo protector P¹ del intermedio **1-8** (en el que Y es CO, SO₂) puede retirarse en condiciones apropiadas para enmascarar la función amina. Para la retiradas de un grupo BOC en el intermedio **1-8** (en el que Y es CO, SO₂), puede usarse TFA y la anilina resultante puede aislarse en forma de su sal TFA o base libre.

Los compuestos de Fórmula **1-10**, en la que Y es CO o SO₂, pueden obtenerse por *orto*-halogenación, preferentemente bromación, del compuesto amino desprotegido, seguido de reacciones de acoplamiento catalizadas con metales del intermedio de bromoamino **1-9** con ácidos borónicos o ésteres boronato (reacciones de Suzuki, en las que R²M¹ es R²B(OH)₂ o un éster borónico) o reactivos de estaño (reacciones de Stille, en las que R²M¹ es R²Sn(alquilo)₃) (para recapitulaciones, véase N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, 95: 2457 (1995), J. K. Stille, *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.*, 25: 508024 (1986) y A. Suzuki in *Metal-Catalyzed Coupling Reactions*, F. Deiderich, P. Stang, Eds., Wiley-VCH, Weinheim (1988)). Análogamente, el intermedio protegido con BOC **1-6** puede *orto*-halogenarse para obtener el intermedio **1-7** que después puede desprotegerse en condiciones ácidas para producir el intermedio **1-9** en el que R¹ es H, e Y es CO o SO₂.

Las condiciones preferidas para la bromación anterior son N-bromosuccinimida (NBS) en un disolvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida (DMF), diclorometano (DCM) o preferentemente acetonitrilo. Los acoplamientos catalizados con metales, preferentemente reacciones de Suzuki, pueden realizarse de acuerdo con la metodología convencional descrita anteriormente, preferentemente en presencia de un catalizador de paladio tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), una base acuosa tal como Na_2CO_3 ac., y un disolvente adecuado tal como tolueno, etanol, dimetoxietano (DME) o DMF.

5

10

15

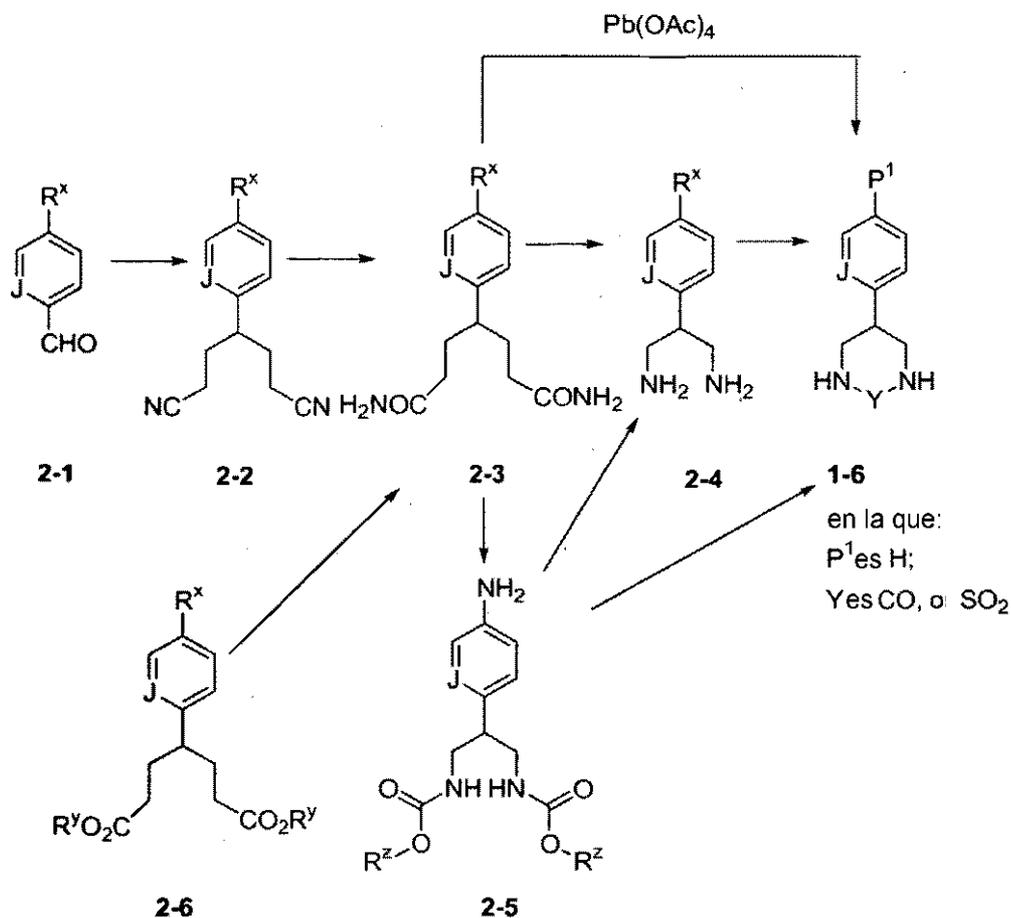
El grupo amino del compuesto **1-10** puede acoplarse después con un ácido heterocíclico $\text{P}^2\text{-WCOOH}$ (o una sal correspondiente del mismo $\text{P}^2\text{-WCOOM}^2$, M^2 es Li, Na o K), de acuerdo con procedimientos convencionales para la formación de enlaces amida (para una recapitulación, véase: M. Bodansky y A. Bodansky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, NY (1984)) o por reacción con cloruros ácidos WCOC1 o ésteres activados WCO_2Rq (en los que Rq es un grupo saliente, tal como pentafluorofenilo o N-succinimida) para formar el producto **1-11**. Las condiciones de reacción preferidas para el acoplamiento con $\text{P}^2\text{-WCOOH}$ o $\text{P}^2\text{-WCOOM}^2$ son: cuando W es un furano (grupo protector opcional P^2 no presente), cloruro de oxalilo en diclorometano (DCM) con DMF como catalizador para formar el cloruro de ácido WCOC1 y después acoplamiento en presencia de una trialkilamina tal como N,N-diisopropiletilamina (DIEA); cuando W es un pirrol, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) y clorhidrato de 1-hidroxibenzotriazol-6-sulfonamidometilo (HOBT); y cuando W es un imidazol o triazol, las condiciones preferidas son hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBrOP) y DIEA en un disolvente, tal como DCM o DMF.

20

25

Cuando W en el compuesto **1-11** contiene un grupo protector P^2 como se ha mencionado previamente, puede retirarse en este punto. Por ejemplo, cuando W es imidazol opcionalmente protegido en el nitrógeno con 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), el grupo SEM puede retirarse con reactivos ácidos tales como ácido trifluoroacético TFA o fuentes de fluoruro tales como fluoruro de *tert*-butilamonio (TBAF) para obtener el producto final deseado **1-12** (Y es CO, SO_2). Las condiciones de reacción preferidas para esta desprotección son el tratamiento del sustrato con TBAF en presencia o ausencia de etilendiamina en un disolvente adecuado, tal como DMF para producir el producto final **1-12**.

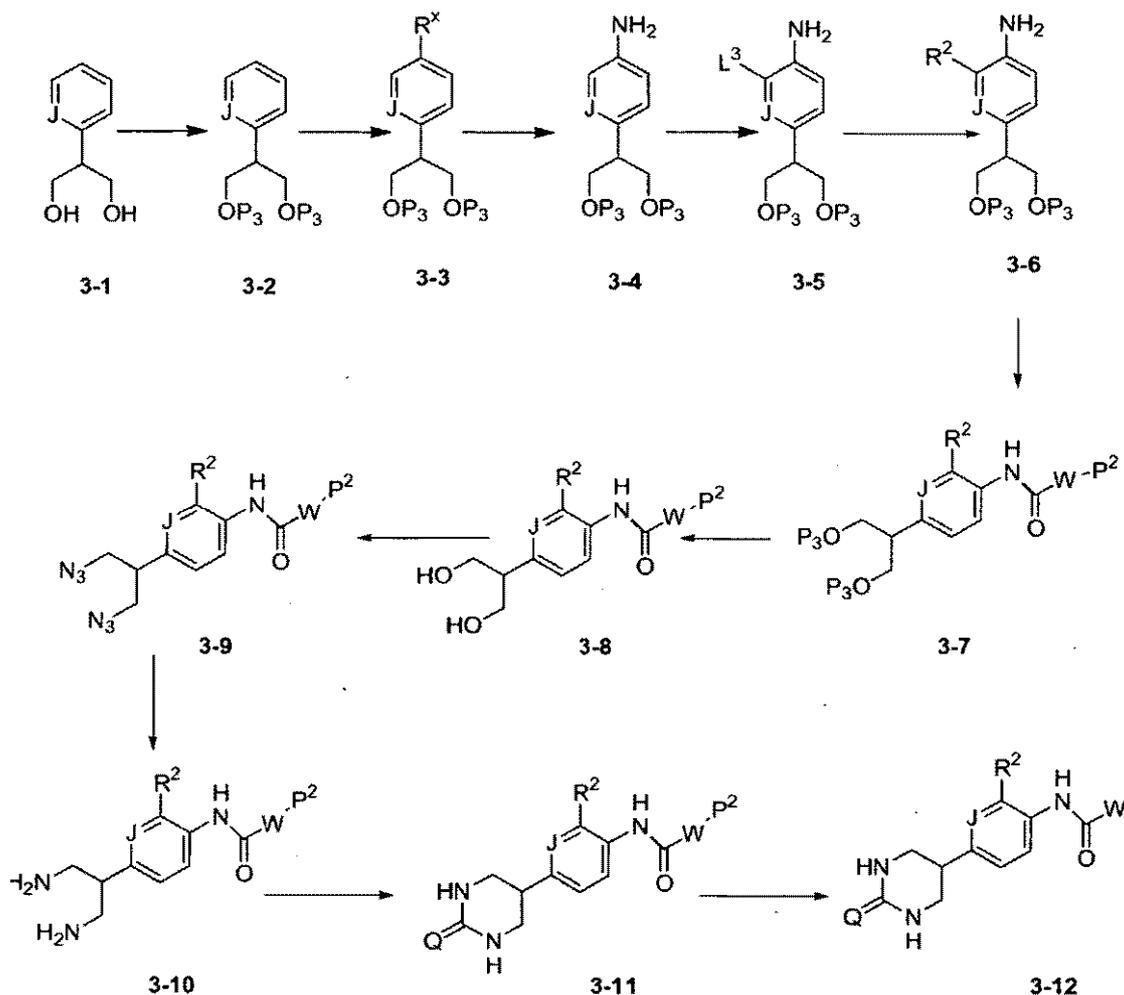
Esquema 2



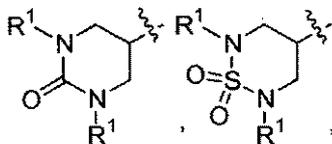
Una ruta sintética alternativa para la preparación de intermedios de fórmula 1-6 en la que Y es CO o SO₂ se muestra en el Esquema 2. El intermedio clave en esta ruta sintética es fenil glutaronitrilo 4-sustituido **2-2** que puede prepararse a partir del compuesto **2-1** de 4-formilo correspondiente de acuerdo con los procedimientos bibliográficos (documento EP 24776). Se entiende que R^x en esta ruta sintética puede ser una amina apropiadamente protegida o un grupo funcional que puede convertirse en una amina tal como NO₂. R^x puede estar presente en el material de partida o puede introducirse en una etapa apropiada como se ha descrito en el Esquema 1. Las funciones nitrilo del fenilglutaronitrilo **2-2** pueden hidrolizarse para obtener la fenilglutaramida **2-3** de acuerdo con procedimientos bibliográficos apropiados (Para referencia, véase "Comprehensive Organic Transformations", por Richard C. Larock, John Wiley y Sons, Inc, NY, (1999). Además, el intermedio de diéster **2-6** (R^y es alquilo), que puede prepararse usando procedimientos análogos a procedimientos bibliográficos (Journal of the Indian Chemical Society, 55(9), 897-901, (1978)), también puede convertirse en la fenilglutaramida **2-3** de acuerdo con procedimientos bibliográficos (*Synthesis*, (11), 973-4, (1982)).

La fenilglutaramida **2-3** puede convertirse en la urea cíclica deseada **1-6** (Y es CO) por medio de transposición de Hoffman a través del intermedio de carbamato **2-5** con o sin aislamiento (documento US 6022968). Además, también se entiende que la urea cíclica **1-6** (Y es CO) puede obtenerse directamente a partir del intermedio **2-3** cuando se inicia la transposición de Hoffman con reactivos tales como Pb(OAc)₄ implementando modificaciones minoritarias (documento WO 9943659). Es evidente para los expertos en la materia que R^x puede manipularse en la etapa adecuada para instalar la función amino en el intermedio **1-6** (Y es CO, SO₂). Además, el carbamato **2-5** (R^z es t-Bu) también puede convertirse en la diamina **2-4** en condiciones ácidas, preferentemente TFA. Después, la diamina **2-4** puede usarse como un precursor para la síntesis de ureas cíclicas y sulfonilureas cíclicas **1-6** mediante los diversos procedimientos descritos para la formación de 1-6 en el Esquema 1.

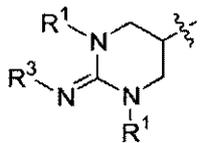
Esquema 3



El Esquema 3 ilustra otra ruta sintética para la preparación de ureas cíclicas, sulfonilureas cíclicas, en las que X es



y guanidinas cíclicas de Fórmula 1 en la que X es



Para la ilustración de la estrategia sintética en este esquema, se definen reactivos y condiciones para el sustrato en los que J es CH. Como se ha mencionado anteriormente en el Esquema 1, se entiende que pueden usarse procedimientos sintéticos similares con modificación menor cuando J es N.

Puede emplearse 2-fenil-propano-1,2-diol **3-1** disponible en el mercado como el material de partida en esta secuencia sintética que se protege para dar **3-2**. Los ejemplos de grupos protectores de O adecuados pueden encontrarse en "Protective Groups in Organic Synthesis", por Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc, NY, (1999). La protección preferente del diol es la conversión en el diacetato **3-2** correspondiente, en el que P³ es Ac (Tetrahedron, 46 (20), 7081, (1990)).

La conversión del intermedio **3-2** en la amina **3-4** puede realizarse por dos procedimientos. En un procedimiento, puede emplearse halogenación, preferentemente bromación, de **3-2** seguido de aminación catalizada por metal del intermedio halo **3-3** (en el que R^x es halógeno) (para revisiones, véase: S. L. Buchwald, y col, Top. Curr. Chem., 219:131-209 (2001) y J. F. Hartwig en "Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis," Wiley Interscience, NY (2002)). En el otro procedimiento, el compuesto **3-2** puede nitrarse y después se reduce el intermedio nitro **3-3** (en el que R^x es NO₂) (Para referencias véase; *The Nitro Group in Organic Synthesis* por Noboru Ono, John Wiley & Sons, Inc.). El procedimiento preferido para esta transformación es la nitración del intermedio **3-2** con HNO₃ conc. para obtener el compuesto **3-3** (R^x es NO₂), seguido de la hidrogenación catalítica para convertir el grupo nitro el grupo amino correspondiente en **3-4**.

Los compuestos de fórmula **3-6** pueden obtenerse por orto-halogenación, preferentemente bromación, de estrato de anilina **3-4** para obtener el intermedio **3-5** (L³ es halógeno), seguido de reacción de complemento catalizada con metal del último con un compañero adecuado como se ha descrito previamente en el Esquema 1 para introducir R². Las condiciones preferidas para la bromación del intermedio **3-4** son NBS en un disolvente adecuado tal como DMF, DCM o acetonitrilo. Los acoplamientos catalizados con metales, preferentemente reacciones de Suzuki, pueden realizarse de acuerdo con metodología convencional como se ha descrito en el Esquema 1, preferentemente en presencia de un catalizador de paladio (0) tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (Pd₂(dba)₃) en presencia de una base no acuosa tal como K₃PO₄ y un ligando de fosfina, tal como 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (S-Phos) en disolventes adecuados tales como tolueno, DME o dioxano.

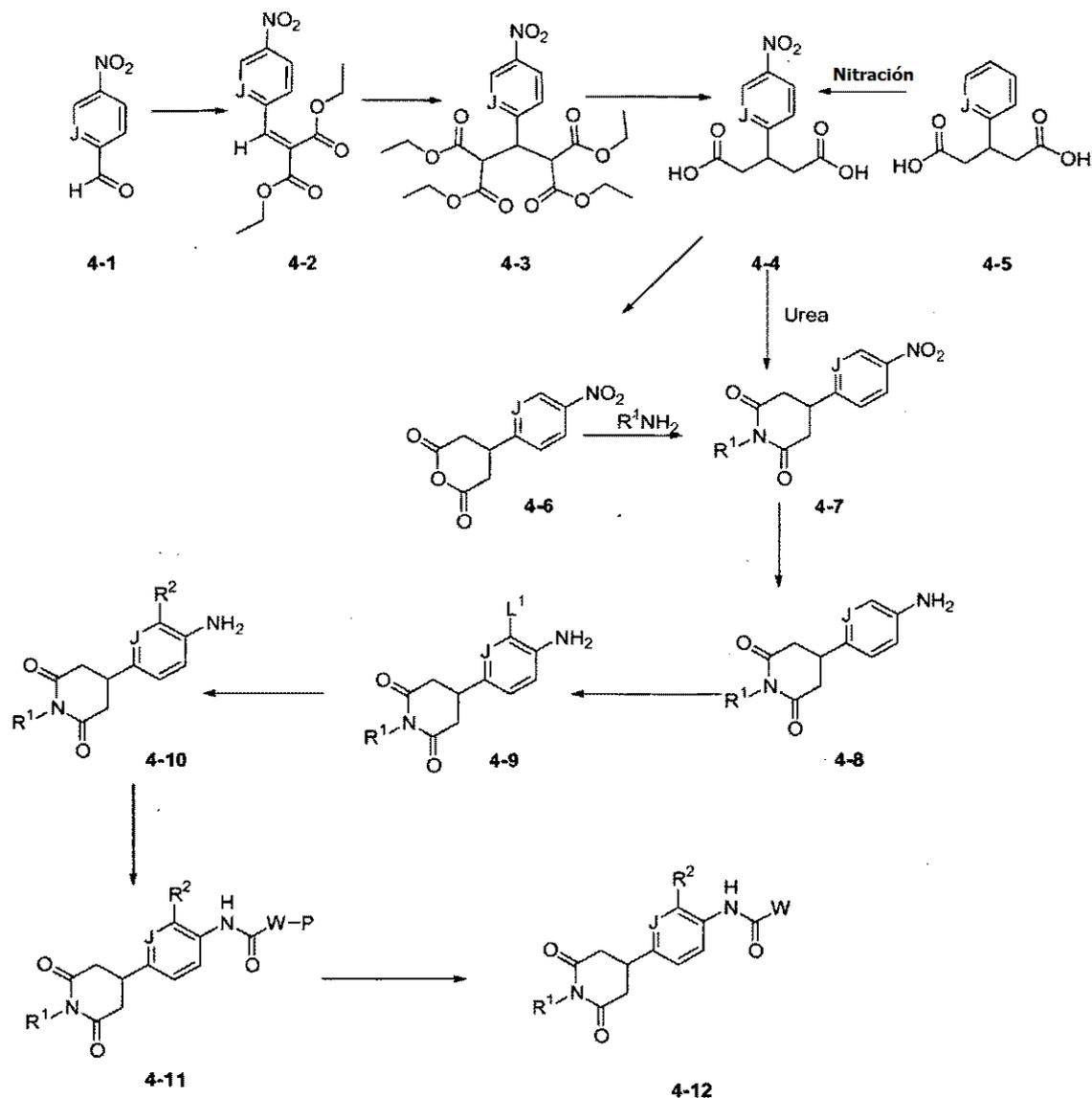
Los compuestos de fórmula **3-7** pueden prepararse por reacción de compuestos de Fórmula **3-6** con ácidos carboxílicos P²-WCOOH como ha descrito previamente. El grupo protector P³ en el intermedio **3-7** puede retirarse después para desenmascarar la función diol. El procedimiento preferido de desprotección implica la saponificación del diacetato **3-7** (P³ es Ac) con bases inorgánicas tales como KOH en disolventes adecuados tales como alcohol etílico (EtOH). La función diol del intermedio **3-8** puede transformarse en la diamina **3-10** como se ha descrito previamente en el Esquema 1, a través de la diazida **3-9**, reemplazando la hidrogenación catalítica por un procedimiento de reducción apropiado que no reduce una olefina, tal como Zn/NH₄Cl.

Cuando X es una guanidina cíclica, la diamina puede hacerse reaccionar con reactivos de guanidinilación apropiados, tales como ciandoditiomidocarbonato de S,S'-dimetilo, N-[bis(metil)metileno]metanosulfonamida y N-nitroimidoditiocarbonato de dimetilo (Australian Journal of Chemistry, 46(6), 873, (1993), N-nitroimidoditiocarbonato de dimetilo (documento WO 9204329) y [bis(metil)metileno]carbomato de metilo (documento US 3839416) para proporcionar el compuesto **3-11** (Q es NR³).

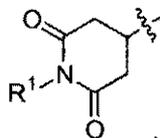
Cuando W en el compuesto **3-11** contiene un grupo protector opcional P² como se ha mencionado previamente, puede retirarse en este punto como se ha descrito previamente en el Esquema 1, para obtener el producto final **3-12**.

Cuando Q es una urea cíclica o sulfonilurea, la diamina **3-10** también puede hacerse reaccionar con reactivos de carbonización y reactivos de sulfonilación como se ha descrito en el Esquema 1 seguido nuevamente de la retirada de P² si está presente.

Esquema 4



Una ruta sintética para la preparación de imidas cíclicas de Fórmula 1 en la que X es

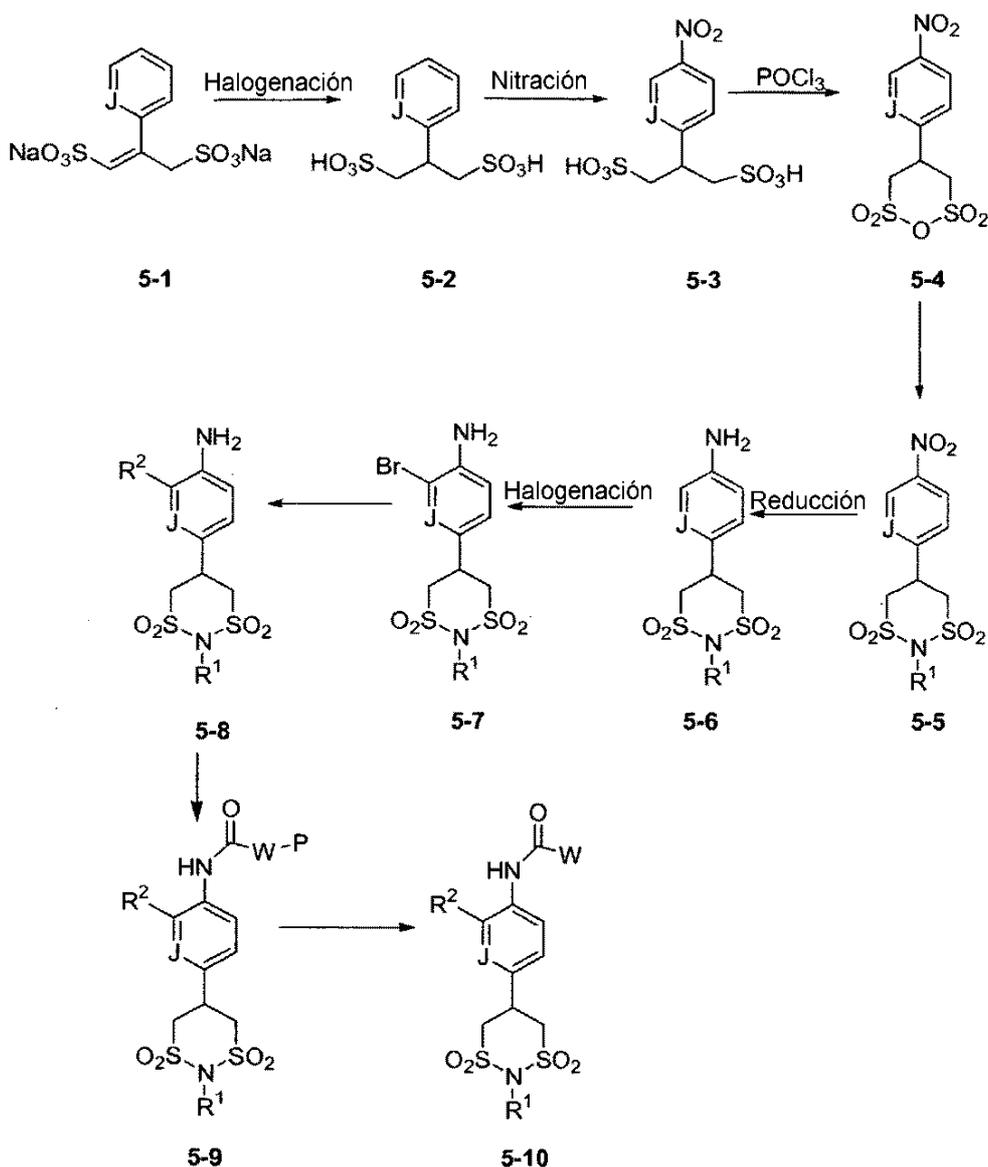


- 5 se muestra en el Esquema 4. Está claro para los expertos en la materia que, aunque los reactivos y condiciones están definidos para el sustrato en el que J es CH con el fin de ilustrar la metodología sintética, pueden usarse procedimientos sintéticos similares con modificaciones de poca importancia cuando J es N.

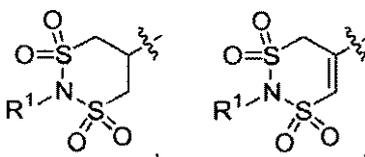
- 10 El ácido 4-nitrofenilglutárico 4-4 puede emplearse como intermedio clave en esta ruta sintética. Este material puede prepararse por nitración directa del ácido fenilglutárico 4-5. La condición preferida para esta transformación es el tratamiento del ácido fenilglutárico 4-5 con HNO₃ conc. (documento WO 9923063). Como alternativa, este sustrato puede prepararse partiendo del 4-nitrobenzaldehído 4-1 a través de los intermedios 4-2 y 4-3, usando procedimientos preparativos descritos en la bibliografía para la síntesis de ácido fenilglutárico (Journal of Medicinal Chemistry, 47(8), 1900, (2004)). La construcción de la estructura de anillo imida puede realizarse por conversión del

- ácido nitrofenilglutárico **4-4** en el anhídrido **4-6** correspondiente seguido de apertura del anillo con una amina R^1NH_2 y posterior cierre del anillo del intermedio ácido de amida resultante para dar **4-7**. El ácido 4-nitrofenilglutárico **4-4** también puede convertirse directamente en la imida **4-7** (R^1 es H) por fusión del mismo con urea (Chemistry-A European Journal, 7(20), 4512, (2001)). En algunos casos, R^1 es el grupo deseado en el producto final. Cuando la amina R^1NH_2 empleada en esta reacción contiene un grupo protector tal como p-metoxibencilo (PMB), la imida no sustituida **4-7** (R^1 es H) puede obtenerse por retirada del grupo p-metoxibencilo por procedimientos bibliográficos conocidos (para ejemplos de procedimientos de desprotección véase: Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts, John Wiley y Sons, Inc., NY (1991)). El procedimiento preferido para esta transformación es tratar el intermedio **4-7** (R^1 es p-metoxibencilo) con nitrato de amonio y cerio (IV) (CAN) (Bull. Chem. Soc. Jpn. 58, 1413, (1985)).
- 10 La conversión del grupo nitro de intermedio **4-7** para obtener el compuesto amino **4-8** puede realizarse por procedimientos bibliográficos conocidos como se ha descrito previamente en el Esquema 2. El procedimiento preferido para esta transformación es hidrogenación catalítica. El sustituyente R^2 puede introducirse por orto-halogenación del intermedio **4-8** y reacciones de acoplamiento catalizadas con metal del producto resultante **4-9** (en el que L^1 es halógeno, preferentemente Br) como se ha descrito previamente para dar **4-10**.
- 15 El compuesto **4-11** puede prepararse por reacción del compuesto **4-10** con ácidos carboxílicos $P^2-WCOOH$ como se ha descrito previamente en el Esquema 1. Cuando W en el compuesto **4-11** contiene protección opcional de P^2 como se ha mencionado previamente, puede retirarse como se ha descrito en el Esquema 1 para obtener el producto final **4-12**.

Esquema 5



Una ruta sintética para la preparación de compuestos de Fórmula 1 en la que X es



se muestra en el Esquema 5. Está claro para los expertos en la materia que, aunque los reactivos y condiciones están definidos para el sustrato en el que J es H, con el fin de ilustrar la metodología sintética, pueden usarse en procedimientos sintéticos similares con modificaciones de menor importancia cuando J es N.

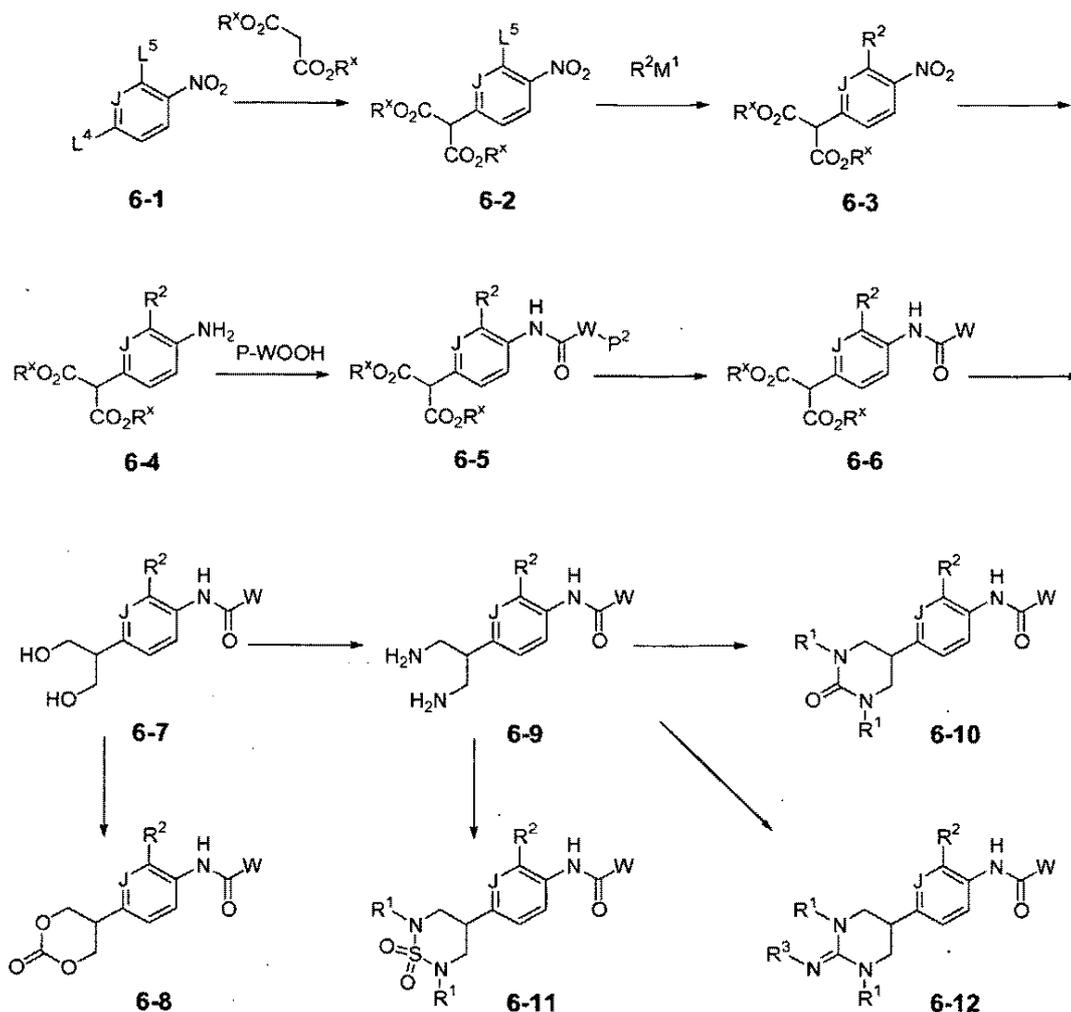
5

10

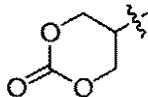
15

El ácido 2-Fenil-1-propeno-1,3-disulfónico **5-1** (J. Amer. Chem. Soc., 66, 1105-9, (1944)) puede emplearse como material de partida en esta síntesis (J es CH). Este material puede someterse a hidrogenación catalítica para obtener **5-2** que después puede nitrarse como se ha descrito en el Esquema 4 para obtener el intermedio **5-3**. El intermedio **5-3** puede convertirse en anhídrido **5-4** de acuerdo con el procedimiento bibliográfico (Chem. Ber. 91, 1512-15, (1958)). Las sulfonamida cíclica **5-5** puede obtenerse a partir del intermedio **5-4** usando la metodología sintética descrita en el Esquema 4 para la conversión del anhídrido **4-6** en la imida cíclica **4-7**. En algunos casos, la ciclación de un intermedio de ácido sulfonamidossulfónico puede requerir el uso de procedimientos descritos en la bibliografía (Ann., 657, 86-94 (1962)), preferentemente usando POCl_3 . El grupo nitro del intermedio **5-5** puede reducirse para dar un grupo amino para obtener el intermedio **5-6** que puede llevarse a través de las siguientes 4 etapas empleando la química descrita para la conversión del intermedio **4-8** en **4-12** como se ha descrito en el Esquema 4.

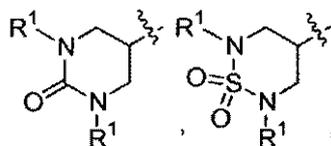
Esquema 6



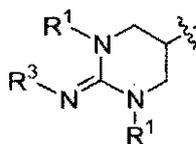
El Esquema 6 ilustra la ruta sintética para la preparación de carbonatos cíclicos de Fórmula 1 en la que X es



y rutas alternativas para la preparación de ureas cíclicas y sulfonilureas cíclicas de Fórmula 1 en la que X es



5 (R¹ es H), respectivamente, y para guanidinas cíclicas de Fórmula 1 en la que X es



10 (R¹ es H). El material de partida **6-1** es un compuesto de dihalonitrilo en el que el grupo saliente L⁴ es cloro o preferentemente flúor y en el que L⁵ es bromo o yodo. El compuesto **6-1** puede hacerse reaccionar con un malonato de dialquilo, por ejemplo malonato de dietilo (R^x es Et) o preferentemente malonato de dimetilo (R^x es Me), en un disolvente aprótico polar, tal como N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO) o preferentemente N,N-dimetilformamida (DMF), en presencia de una base, tal como KH, LiH, KOtBu o preferentemente NaH para proporcionar el compuesto **6-2**.

15 El segundo haluro L^{5*} en el compuesto **6-2** puede experimentar después una reacción de complemento catalizada con metal con un ácido borónico o un éster boronato (reacciones de Suzuki en las que R²M¹ es R²B(OH)₂, por ejemplo, ácido ciclohexano-1-enilborónico o R²B(OR)₂ donde (OR)₂ es pinacolato, respectivamente) o con reactivos de estaño (reacciones de Stille, en las que R²M¹ es R²Sn(alquilo)₃) en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como Pd(Ph₃P)₄ o preferentemente dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (Pd(dppf)Cl₂) y una base apropiada, tal como Cs₂CO₃ o preferentemente K₃PO₄ para dar el compuesto **6-3**. Para recapitulaciones de estas reacciones de acoplamiento, véase N. Miyaura, A. Suzuki, Chem. Rev., 95, 2457 (1995), J. K. Stille, Angew. Chem, Int. Ed. Engl., 25, 508-24 (1986) y A. Suzuki in Metal-Catalyzed Coupling Reactions, F. Deiderich, P. Stang, Eds., Wiley-VCH, Weinheim (1988).

El grupo nitro del compuesto **6-3** puede reducirse para dar un grupo amino con un agente reductor que no reducirá una olefina, tal como polvo de hierro en presencia de NH₄Cl en un disolvente tal como etanol acuoso, para formar la amina **6-4**.

25 El grupo amino en el compuesto **6-4** puede acoplarse después con un ácido heterocíclico P²-WCOOH (o una sal correspondiente del mismo P²-WCOOM², M² es Li, Na o K), de acuerdo con los procedimientos para la formación de enlaces amida como se ha descrito en el Esquema 1 para formar el producto de amida **6-5** (P² es un grupo protector opcional como se ha definido en el Esquema 1). El grupo protector opcional en W, si está presente, en el compuesto **6-5**, tal como 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM) opcionalmente usado para proteger un nitrógeno cuando W contiene un imidazol o triazol, puede retirarse en las condiciones descritas en el Esquema 1, preferentemente condiciones ácidas y lo más preferentemente ácido trifluoroacético, para dar el compuesto **6-6**. Como alternativa, el grupo protector opcional P² puede retirarse con un reactivo de fluoruro, preferentemente fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente adecuado tal como DMF o THF.

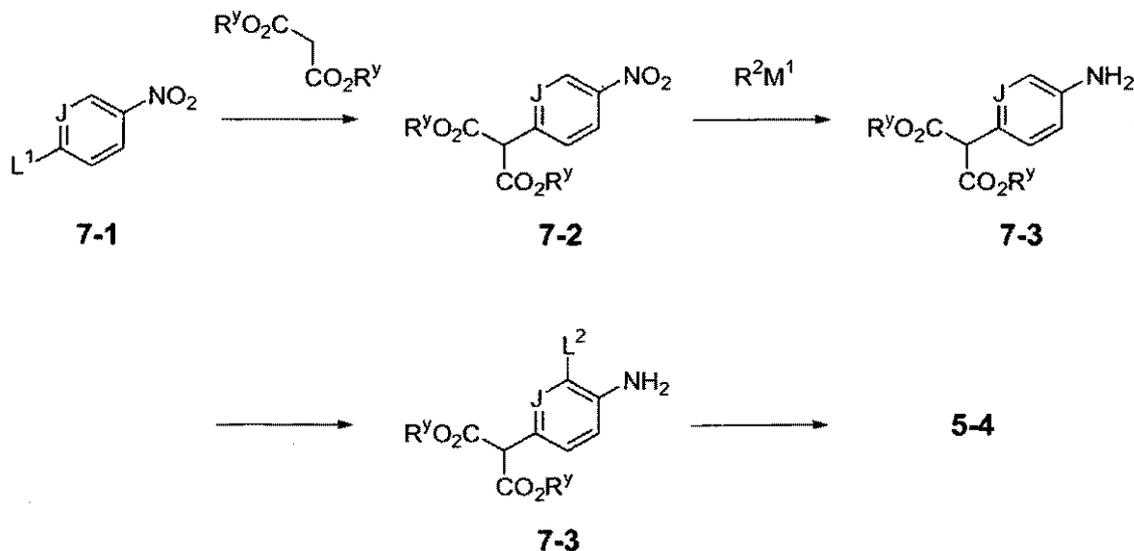
35 Los dos grupos éster del compuesto **6-6** pueden reducirse selectivamente con un agente reductor apropiado, tal como borohidruro sódico en presencia de disolventes adecuados, tales como una mezcla de metanol y *tert*-butanol, para formar el compuesto **6-7**.

El diol **6-7** puede hacerse reaccionar con un agente de carbonilación apropiado, tal como fosgeno, carbonildiimidazol, bis carbonato de (4-nitrofenilo) o preferentemente trifosgeno, en presencia de una base, tal como piridina o lutidina, en un disolvente orgánico, tal como THF, para dar el compuesto **6-8**.

40 El diol **6-7** también puede servir como precursor para la diamina **6-9** por la metodología descrita en el Esquema 3 para la conversión del diol **3-8** en la diamina **3-10**. La diamina **6-9** es útil para la síntesis de urea cíclica **6-10** (R¹ es H) y sulfonilureas cíclicas **6-11** (R¹ es H) como se ha descrito para la síntesis del compuesto **1-6** en el Esquema 1 y

para la síntesis de las guanidinas cíclicas **6-12** (R^1 es H) como se ha descrito para la síntesis del compuesto **3-10** en el Esquema 3).

Esquema 7



- 5 Una ruta alternativa para el intermedio **6-4** del Esquema 6 se ilustra en el Esquema 7 y es particularmente útil para la síntesis de los compuestos **6-8**, **6-10**, **6-11** y **6-12** como se muestra en el Esquema 6 en el que J es N.

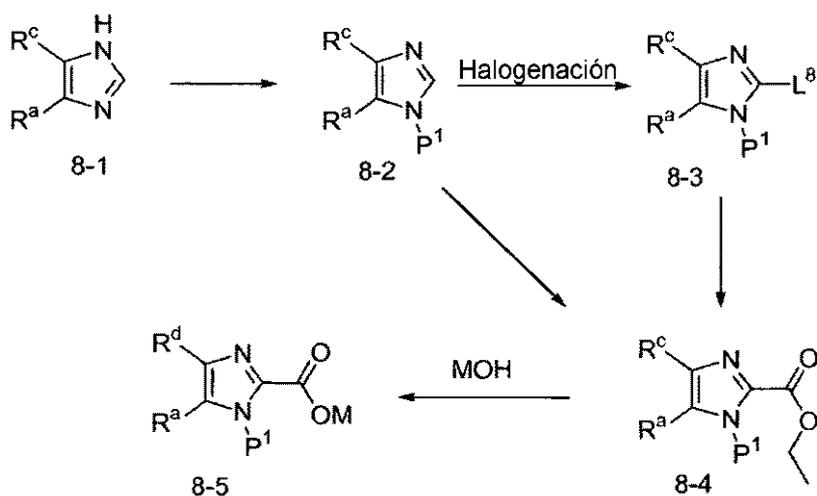
El compuesto **7-1** puede servir como material de partida en el que L^1 es cloro o preferentemente flúor y puede estar sustituido con un éster de malonato como se ha descrito en el Esquema 6 para dar el compuesto **7-2**. La reducción del compuesto nitro **7-2** en la amina **7-3** puede realizarse por cualquiera de numerosos procedimientos de reducción convencionales (como se recapitula en M. Hudlicky, "Reductions in Organic Chemistry," Wiley, NY (1984)), preferentemente con hidrógeno sobre un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbono en un disolvente apropiado, tal como etanol.

- 10

La halogenación, preferentemente bromación, de la amina **7-3** para introducir L^2 puede realizarse como se ha descrito en el Esquema 1 para la preparación del compuesto **1-9**. El acoplamiento de Suzuki con un ácido borónico o éster borónico R^2M^1 como se ha descrito en el Esquema 6 puede proporcionar después el intermedio **6-4** que se lleva a los compuestos finales como también se ha descrito en el Esquema 6.

- 15

Esquema 8



- 20 El Esquema 8 ilustra una ruta para la preparación de carboxilatos de 2-imidazol de la Fórmula **8-5** en la que R^a es H o alquilo $C_{(1-4)}$, y R^d es H, alquilo, $-CN$ o $-CONH_2$, que se usan como intermedios en la síntesis de compuestos de la

Fórmula I en la que W es imidazol.

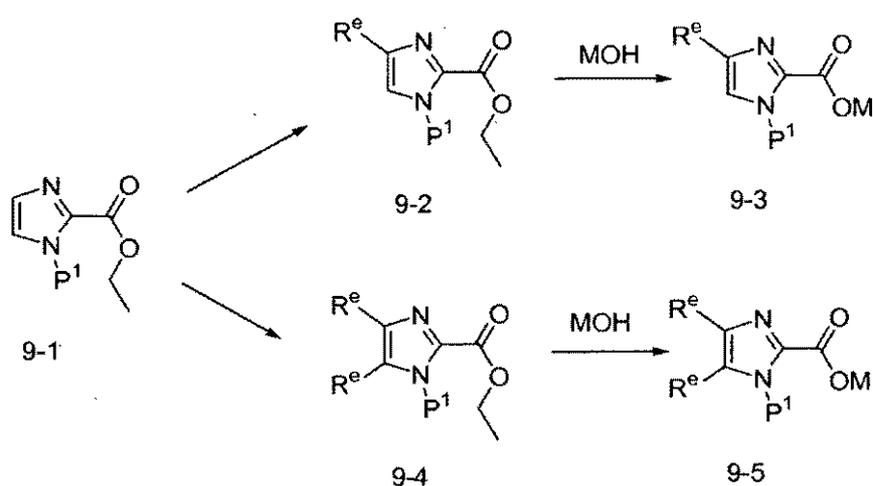
Los imidazoles de Fórmula 8-1, en la que R^a es H o alquilo $C_{(1-4)}$, y R^c es H, alquilo $C_{(1-4)}$ o $-CN$ están disponibles en el mercado o, en caso en el que R^c es $-CN$, están fácilmente disponibles a partir de aldehídos disponibles en el mercado (8-1 en el que R^c es CHO) por reacción con hidroxilaminas seguido de deshidratación con un reactivo adecuado tal como oxícloruro de fósforo o anhídrido acético (*Synthesis*, 677, 2003). Los imidazoles de Fórmula 8-1 se protegen con un grupo adecuado (P^1) tal como una metoximetilamina (MOM) o preferentemente un grupo SEM para dar compuestos de Fórmula 8-2 (véase Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Inc., NY (1991)).

Los imidazoles de Fórmula 8-2, en la que R^c es $-CN$, se halogenan con un reactivo adecuado, tal como N-bromosuccinimida o N-yodosuccinimida en condiciones electrófilas en un disolvente tal como DCM o CH_3CN o en condiciones radicales en presencia de un iniciador tal como azobis(isobutironitrilo) (AIBN) en un disolvente tal como CCl_4 para dar compuestos de Fórmula 8-3 en la que L^8 es un grupo saliente (preferentemente bromo o yodo). El intercambio de halógeno-magnesio en los compuestos de Fórmula 8-3 proporciona la especie de órganomagnesio, que después se hace reaccionar con un electrófilo para proporcionar compuestos de Fórmula 8-4. Las condiciones preferidas para el intercambio de halógeno-magnesio son usar un reactivo de alquil-magnesio, preferentemente cloruro de isopropilmagnesio en un disolvente adecuado tal como THF a temperaturas comprendidas entre $-78\text{ }^\circ\text{C}$ - $0\text{ }^\circ\text{C}$. Los electrófilos preferidos son cloroformiato de etilo o cianoformiato de etilo. Para ejemplos de intercambio de halógeno-magnesio sobre cianoimidazoles véase *J. Org. Chem.* 65, 4618, (2000).

Para imidazoles de Fórmula 8-2, en la que R^c no es $-CN$, estos pueden convertirse directamente en imidazoles de Fórmula 8-4 por desprotonación con una base adecuada, tal como un alquil-litio seguido de reacción con un electrófilo como se ha descrito anteriormente para la especie de órganomagnesio. Las condiciones preferidas son tratar el imidazol con n-butil-litio en THF a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ e inactivar la especie de órganolitio resultante con cloroformiato de etilo (para ejemplos, véase *Tetrahedron Lett.*, 29, 3411-3414, (1988)).

Los ésteres de Fórmula 8-4 pueden hidrolizarse después para dar ácidos carboxílicos (M es H) o sales carboxilato (M es Li, Na, o K,) de Fórmula 8-5 usando un equivalente de una solución acuosa de hidróxido de metal (MOH), preferentemente hidróxido potásico en un disolvente adecuado, tal como etanol o metanol. La síntesis de compuestos de Fórmula 8-5 en la que R^d es $-CONH_2$ se realiza tratando primero compuestos de Fórmula 8-4, en la que R^c es $-CN$, con un alcóxido apropiado, tal como etóxido potásico para convertir el grupo ciano en un grupo imidato (reacción de Pinner) seguido de hidrólisis de los grupos éster e imidato con dos equivalentes de una solución acuosa de hidróxido de metal.

Esquema 9



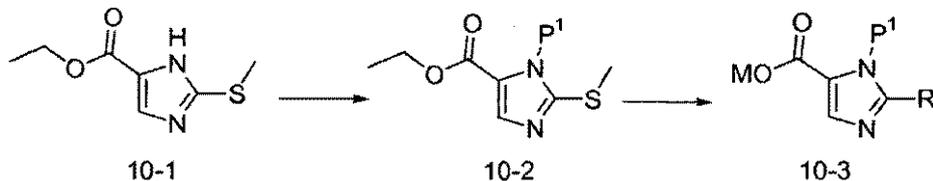
El Esquema 9 ilustra una ruta para dar 2-imidazolcarboxilatos de Fórmula 9-3 ó 9-5 en las que R^e es cloro o bromo, y M es H, Li, K o Na, que se usan como intermedios en la síntesis de compuestos de Fórmula I, en la que W es imidazol.

Los compuestos de Fórmula 9-1 se preparan primero por protección de imidazolcarboxilato de etilo disponible en el mercado de acuerdo con los procedimientos resumidos en el Esquema 8, preferentemente con un grupo SEM.

Los compuestos de Fórmula 9-2 se prepara por reacción de compuestos de Fórmula 9-1 con un equivalente de un reactivo de halogenación apropiado, tal como NBS o N-clorosuccinimida (NCS) en un disolvente adecuado tal como CH_3CN , DCM o DMF a $25\text{ }^\circ\text{C}$. Los compuestos de Fórmula 9-4 se preparan por reacción de compuestos de Fórmula 9-1 con dos equivalentes de un reactivo de halogenación apropiado, tal como NBS o NCS en un disolvente

adecuado tal como CH₃CN o DMF a temperaturas comprendidas entre 30 °C a 80 °C. Los imidazoles de Fórmula 9-3 y 9-5 se obtienen después a partir de los ésteres respectivos por hidrólisis como se ha descrito en el Esquema 8.

Esquema 10



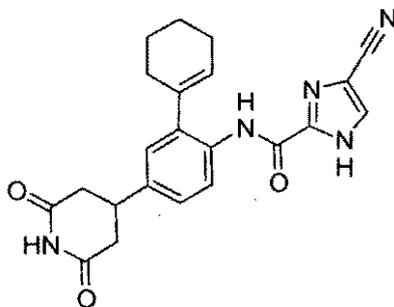
- 5 El Esquema 10 ilustra un procedimiento para la preparación de imidazoles de Fórmula 10-3 en la que R^f es -SCH₃, -SOCH₃ o -SO₂CH₃, M es H, Li, K o Na que se usan como intermedios en la síntesis de compuestos de Fórmula I en la que W es imidazol. El imidazol 10-1 (documento WO 1996011932) se protege de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 8, preferentemente con un grupo protector de SEM para dar compuestos de Fórmula 10-2.
- 10 La hidrólisis del éster de acuerdo con el procedimiento del Esquema 8 da compuestos de Fórmula 10-3 en la que R^f es -SCH₃. La oxidación de 2-metilimidazoles de Fórmula 10-2 con un equivalente de un oxidante apropiado, seguido de hidrólisis del éster de acuerdo con el procedimiento en el Esquema 8 da los compuestos de Fórmula 10-3, en la que R^f es -SOCH₃. La oxidación con dos equivalentes de un oxidante apropiado, seguida de hidrólisis del éster de acuerdo con el procedimiento del Esquema 8 da los compuestos de Fórmula 10-3 en la que R^f es -SO₂CH₃.
- 15 El reactivo preferido para la oxidación es MCPBA en DCM. Cuando los compuestos de Fórmula I contienen un sulfuro, acíclico o cíclico, el sulfuro puede oxidarse adicionalmente para dar los sulfóxidos o sulfotas correspondientes. Pueden obtenerse sulfóxidos por oxidación usando un oxidante apropiado, tal como un equivalente de ácido metacloroperbenzóico (MCPBA) o por tratamiento con NaIO₄ (véase, por ejemplo, J. Med. Chem., 46: 4676-86 (2003)) y pueden obtenerse sulfonas usando dos equivalentes de MCPBA o por tratamiento con N-óxido de 4-metilmorfolina y tetraóxido de osmio catalítico (véase, por ejemplo, la solicitud PCT WO 01/47919).
- 20 Además, tanto los sulfóxidos como las sulfotas pueden prepararse usando un equivalente y dos equivalentes de H₂O₂ respectivamente, en presencia de isopropóxido de titanio (IV) (véase, por ejemplo, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1039-1051 (2002)).

Ejemplos

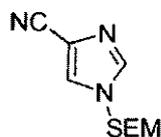
- 25 Los siguientes ejemplos son únicamente para propósitos ejemplares y no pretenden limitar la invención de ningún modo.

Ejemplo 1

[2-Ciclohex-1-enil-4-(2,6-dioxo-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



a) 1-(2-Trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo

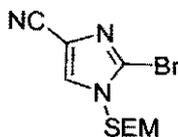


30

Un matraz cargado con imidazol-4-carbonitrilo (0,50 g, 5,2 mmol) (*Synthesis*, 677, 2003), cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEMCI) (0,95 ml, 5,3 mmol), K₂CO₃ (1,40 g, 10,4 mmol) y acetona (5 ml) se agitó durante 10 h a TA. La

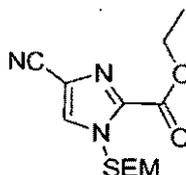
mezcla se diluyó con acetato de etilo (EtOAc) (20 ml) y se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml) y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄. El producto en bruto se eluyó en un cartucho SPE de 20-g (sílice) con EtOAc al 30%/hexano, dando 0,80 g (70%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro: Espectro de masas (CI (CH₄), m/z) Calc. para C₁₀H₁₇N₃OSi, 224,1 (M+H), encontrado 224,1.

5 **b) 2-Bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo**



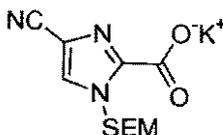
10 A una solución de 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo (0,70 g, 3,1 mmol) (como se ha preparado en la etapa anterior) en CCl₄ (10 ml) se le añadieron N-bromosuccinimida (NBS) (0,61 g, 3,4 mmol) y azobis(isobutironitrilo) (AIBN, catalítico) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h. La reacción se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con NaHCO₃ (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml) y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y después se concentró. El compuesto del título se eluyó en un cartucho de SPE de 20-g (sílice) con EtOAc al 30%/hexano, dando 0,73 g (77%) de un sólido de color amarillo: Espectro de masas (CI (CH₄), m/z) Calc. Para C₁₀H₁₆BrN₃OSi, 302,0/304,0 (M+H), encontrado 302,1/304,1.

c) Éster etílico del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico



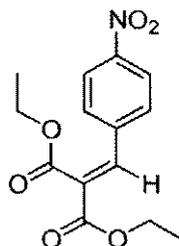
15 A una solución de 2-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo (0,55 g, 1,8 mmol) (como se ha preparado en la etapa anterior) en tetrahidrofurano (THF) (6 ml) a -40 °C se le añadió gota a gota una solución de cloruro de isopropilmagnesio 2 M (i-PrMgCl) en THF (1 ml). La reacción se dejó en agitación durante 10 min a -40 °C, después se enfrió a -78 °C y se añadió cloroformiato de etilo (0,30 g, 3,0 mmol). Se dejó que la reacción alcanzara la TA y se agitó durante 1 h. La reacción se interrumpió con NH₄Cl ac. sat. se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con salmuera (2 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y después se concentró. El compuesto del título se eluyó en un cartucho SPE de 20-g SPE (sílice) con EtOAc al 30%/hexano, dando 0,40 g (74%) de un aceite incoloro: Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para C₁₃H₂₁N₃O₃Si, 296,1 (M+H), encontrado 296,1.

d) Sal potásica de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato



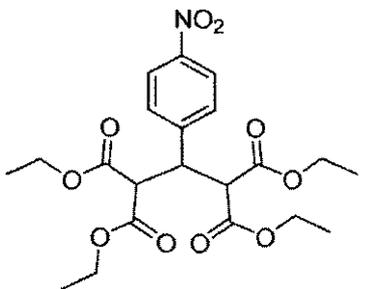
25 A una solución de éster etílico del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (0,40 g, 1,3 mmol) (como se ha preparado en la etapa anterior) en etanol (3 ml) se le añadió una solución de KOH 6 M (0,2 ml), la reacción se agitó durante 10 min y después se concentró, dando 0,40 g (100%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo: RMN ¹H (CD₃OD; 400 MHz): δ 7,98 (s, 1H), 5,92 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 0,94 (m, 2H), 0,00 (s, 9H). Espectro de masas (IEN neg, m/z): Calc. para C₁₁H₁₆KN₃O₃Si, 266,1 (M-K), encontrado 266,0.

e) Éster dietílico del ácido 2-(4-nitro-bencilidin)-malónico



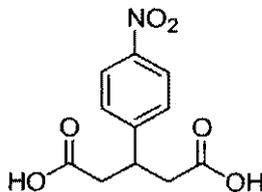
5 Una solución de 3,00 g (19,9 mmol) de 4-nitro-benzaldehído en tolueno (30 ml) se trató con 3,62 ml (23,8 mmol) de éster dietílico del ácido malónico y 0,5 ml de piperidina. La mezcla se calentó a 100 °C durante 24 h, se enfrió a temperatura ambiente (TA), se diluyó con tolueno (80 ml) y se lavó con agua (1 x 100 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 100 ml) y HCl acuoso 1,0 M (1 x 100 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice del residuo con EtOAc al 25%-hexano proporcionó 5,09 g (87%) del compuesto del título: RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ 8,25 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,77 (s 1H), 7,63 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,35 (cd, 4H, J = 7,2, 2,0 Hz), 1,30 (t, 6H, J = 7,2 Hz).

f) Éster dietílico del ácido 2,4-bis-etoxicarbonil-3-(4-nitro-fenil)-pentanodióico



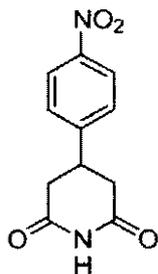
10 Una solución de 1,42 g (20,8 mmol) de NaOEt sólido en EtOH (30 ml) se trató con 3,43 ml (22,6 mmol) de éster dietílico del ácido malónico a TA durante 20 min. Esta mezcla se trató con una solución de 5,09 g (17,4 mmol) de éster dietílico del ácido 2-(4-nitro-bencilidino)-malónico (como se ha preparado en la etapa anterior) a TA durante 6 h. Se añadió AcOH (5 ml) y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla se repartió entre agua (50 ml) y CH₂Cl₂ (125 ml). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío, proporcionando 7,32 g (93%) del compuesto del título: RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ 8,12 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,58 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 5,30 (s, 1H), 4,34-4,28 (m, 1H), 4,26-4,11 (m, 9H), 1,32-1,20 (m, 12H).

g) Ácido 3-(4-nitro-fenil)-pentanodióico



20 Una suspensión de 7,32 g (16,1 mmol) de éster dietílico del ácido 2,4-bis-etoxicarbonil-3-(4-nitro-fenil)-pentanodióico (como se ha preparado en la etapa anterior) en HCl concentrado (15 ml) se calentó a 100 °C durante 22 h. La mezcla se enfrió a TA y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua fría y se secó al aire, proporcionando 3,58 g (88%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (CD₃OD; 400 MHz): δ 8,12 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,58 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 3,77-3,68 (m, 1H), 2,87-2,66 (m, 4H).

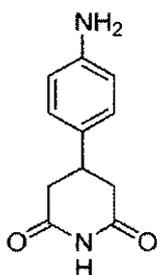
h) 4-(4-Nitro-fenil)-piperidin-2,6-diona



Una mezcla de 250 mg (0,987 mmol) de ácido 3-(4-nitro-fenil)-pentanodióico (como se ha preparado en la etapa anterior) y 119 mg (1,98 mmol) de urea se calentó a 150 °C durante 40 min (hasta que se fundió todo el sólido y se interrumpió el desprendimiento de gas). La mezcla se enfrió a TA, se recogió en EtOAc (70 ml), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 40 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío, proporcionando 52,0 mg (22%) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo: RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ 8,28 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,44 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 3,64-3,54 (m, 1H), 3,04-2,96 (m, 2H), 2,86-2,76 (m, 2H).

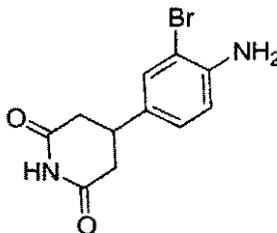
Como alternativa, el compuesto del título puede obtenerse de la siguiente manera: una solución de 500 mg (1,97 mmol) del ácido 3-(4-nitro-fenil) pentanodióico (como se ha preparado en la etapa anterior) en 50 ml de dioxano se enfrió a 10 °C y se trató con 229 µl (2,96 mmol) de cloroforniato de metilo y 936 µl (6,71 mmol) de trietilamina durante 7,2 h. Se añadió una solución de amoníaco 0,5 M en dioxano (15,8 ml, 7,90 mmol) a 10 °C y la mezcla se agitó a TA durante 72 h. La mezcla se filtró a través de Celite, la torta de filtro se lavó con EtOAc y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se trató con 1,30 g (15,8 mmol) de NaOAc sólido y anhídrido acético (4 ml) y se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA y se concentró hasta alcanzar la mitad del volumen original. El residuo se recogió en EtOAc (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 75 ml), salmuera (1 x 75 ml), y agua (1 x 75 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice del residuo sobre una columna SPE Varian MegaBond Elut de 50 g con EtOAc al 50-60%-hexano proporcionó 197 mg (43%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (véase el espectro anterior).

i) 4-(4-Amino-fenil)-piperidin-2,6-diona



Una solución de 197 mg (0,841 mmol) de 4-(4-nitro-fenil)-piperidin-2,6-diona (como se ha preparado en la etapa anterior) en alcohol metílico (MeOH) (15 ml) se hidrogenó sobre Pd al 10%/C a 0,14 MPa (20 psi) durante 5 h a TA. La mezcla se filtró a través de Celite, la torta de filtro se lavó con MeOH y los disolventes se evaporaron al vacío, proporcionando 106 mg (62%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino: Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para C₁₁H₁₂N₂O₂, 205,1 (M+H), encontrado 205,1.

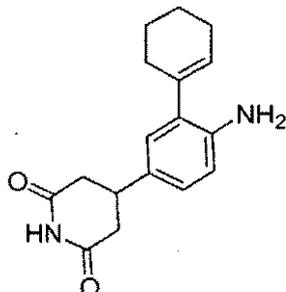
j) 4-(4-Amino-3-bromo-fenil)-piperidin-2,6-diona



Una solución de 106 mg (0,519 mmol) de 4-(4-amino-fenil)-piperidin-2,6-diona (como se ha preparado en la etapa anterior) en CH₂Cl₂ (20 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con 92,4 mg (0,519 mmol) de NBS durante 35 min. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 40 ml) y agua (1 x 40 ml). La fase orgánica

se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío, proporcionando 138 mg (94%) del compuesto del título en forma de un sólido de color castaño: Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para C₁₁H₁₁N₂O₂Br, 283,0/285,0 (M+H), encontrado 283,1/285,1.

k) 4-(4-Amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidin-2,6-diona



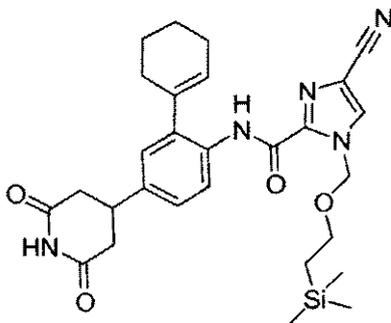
5

Una solución de 69,0 mg (0,244 mmol) de 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-piperidin-2,6-diona (como se ha preparado en la etapa anterior) en tolueno (10 ml) y dioxano (10 ml) se trató con 30,7 mg (0,244 mmol) de ácido ciclohex-1-enilborónico, 104 mg (0,487 mmol) de K₃PO₄, y 34,2 mg (0,0975 mmol) de 2-(díciclohexilfosfino)bifenilo. La mezcla se desgasificó por sonicación, se puso en una atmósfera de Ar, se trató con 5,50 mg (0,0244 mmol) de Pd(OAc)₂ y se calentó a 90 °C durante 5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío, proporcionando 73,5 mg (106%, algo de disolvente atrapado) del compuesto del título en forma de un sólido de color castaño: Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para C₁₇H₂₀N₂O₂, 285,2 (M+H), encontrado 285,2.

10

l) [2-Ciclohex-1-enil-4-(2,6-di-oxo-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico

15



20

Una solución de 73,5 mg (0,259 mmol) de 4-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidina-2,6-diona (como se ha preparado en la etapa anterior) en CH₂Cl₂ (20 ml) se trató con 64,4 mg (0,388 mmol) de PyBroP, 86,8 mg (0,284 mmol) de sal potásica de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato (como se ha preparado en este Ejemplo, etapa (d)) y 135 μl (0,775 mmol) de DIEA a TA durante 2 h. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 30 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío, proporcionando 70,0 mg (51%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino: Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para C₂₈H₃₅N₅O₄Si, 534,3 (M+H), encontrado 534,2.

m) [2-Ciclohex-1-enil-4-(2,6-dioxo-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

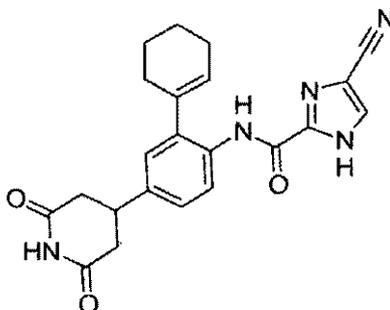
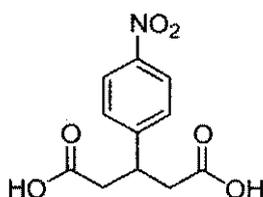
25

Una solución de 70,0 mg (0,131 mmol) de [2-ciclohex-1-enil-4-(2,6-dioxo-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en la etapa anterior) en CH₂Cl₂ (10 ml) se trató con EtOH (2 gotas) y TFA (3 ml) a TA durante 1,5 h. Los disolventes se retiraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía líquida a alta presión de fase inversa (RP-HPLC) (C18) con CH₃CN al 10-80% en TFA al 0,1%/H₂O durante 30 min proporcionó 5,3 mg (8%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CD₃OD; 400 MHz): δ 8,18 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 5,85-5,78 (m, 1H), 3,48-3,38 (m, 1H), 2,90-2,7 (m, 4H), 2,32-2,22 (m, 4H), 1,90-1,73 (m, 4H). Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para C₂₂H₂₁N₅O₃, 404,2 (M+H), encontrado 404,0.

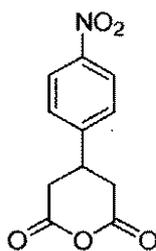
30

Ejemplo 2

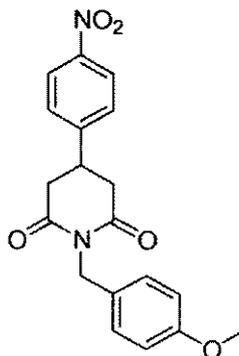
Otro procedimiento para la preparación de [2-ciclohex-1-enil-4-(2,6-di-oxo-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico a partir del Ejemplo 1

5 **a) Ácido 3-(4-nitro-fenil)-pentanodióico**

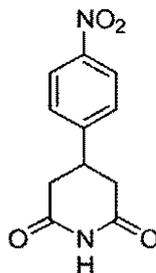
Un matraz cargado con H₂SO₄ concentrado (400 ml) se enfrió a 0 °C y se trató en porciones con 50,0 g (240 mmol) de ácido 3-fenil-pentanodióico durante 20 min y con HNO₃ fumante (10 ml) gota a gota durante 20 min. La mezcla se agitó a TA durante 3 h, se vertió sobre hielo (cantidad equivalente a 1000 ml) y el precipitado se filtró, se lavó con agua fría, se secó al aire y se secó en un desecador de vacío. El sólido se trituroó con una cantidad mínima de CH₃CN, se filtró y se secó al aire. El filtrado se concentró y se trituroó de nuevo con una cantidad mínima de CH₃CN, se filtró y se secó al aire, proporcionando un segundo lote. Los dos lotes se combinaron, proporcionando 56,9 g (94%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (DMSO-d₆; 400 MHz): δ 8,15 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,58 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 3,62-3,50 (m, 1H), 2,79-2,57 (m, 4H).

15 **b) 4-(4-Nitro-fenil)-dihidro-piran-2,6-diona**

Un matraz se cargó con 20,0 g (79,0 mmol) de ácido 3-(4-nitro-fenil)-pentanodióico (como se ha preparado en la etapa anterior) y 22,4 ml (237 mmol) de anhídrido acético. La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h, se enfrió a TA y se trató lentamente con éter hasta que el producto comenzó a precipitar. Después de dejar que el sólido precipitara completamente, el sólido se filtró, se lavó con éter y se secó al aire proporcionando 13,0 g (70%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ 8,28 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,41 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 3,64-3,53 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 2H), 2,96-2,85 (m, 2H).

c) 1-(4-Metoxi-bencil)-4-(4-nitro-fenil)-piperidin-2,6-diona

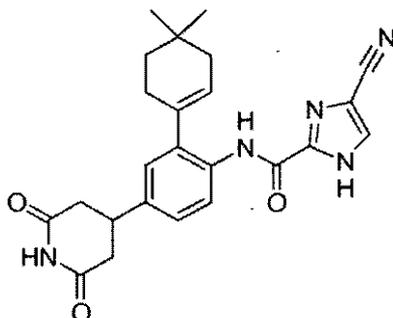
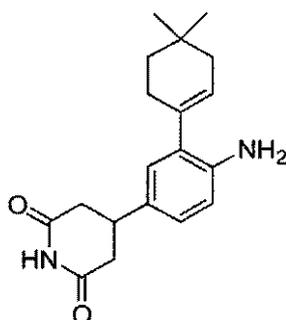
Una solución de 12,6 g (53,6 mmol) de 4-(4-nitro-fenil)-dihidro-piran-2,6-diona (como se ha preparado en la etapa anterior) en THF (160 ml) se trató con 9,04 ml (6,96 mmol) de 4-metoxi-bencilamina a TA durante 2 h. Los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en HCl 1,0 N (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 200 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se trató con anhídrido acético (200 ml) y trietilamina (30 ml) y se calentó a 85 °C durante 1,5 h. La mezcla se concentró al vacío, se trató con HCl 1,0 N (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 200 ml) y agua (1 x 200 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El sólido se trituroó con hexano usando sonicación, se filtró y se secó al aire, proporcionando 16,5 g (87%) del compuesto del título en forma de un sólido de color castaño claro: Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para C₁₉H₂₁N₂O, 325,1 (M-OCH₃+2H), encontrado 325,0.

d) 4-(4-Nitro-fenil)-piperidin-2,6-diona

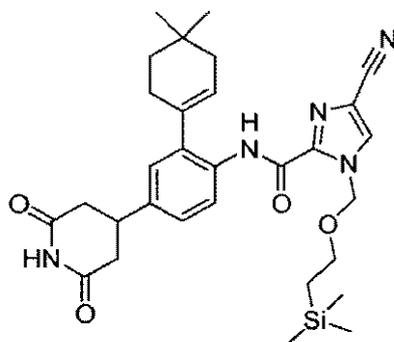
Una suspensión de 22,8 g (64,2 mmol) de 1-(4-metoxi-bencil)-4-(4-nitro-fenil)-piperidin-2,6-diona (como se ha preparado en la etapa anterior) en CH₃CN (150 ml) se trató con 70,4 g (128 mmol) de nitrato de amónico de cerio (CAN) en forma de una solución en agua (100 ml). La mezcla se agitó a TA durante 5 h, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 100 ml) y agua (1 x 100 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (1 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo sólido se trituroó con una cantidad mínima de CH₃CN, se filtró y se secó al aire. El filtrado se concentró y se trituroó de nuevo con una cantidad mínima de CH₃CN, se filtró y se secó al aire en forma de un segundo lote. Los dos lotes se combinaron proporcionando 7,00 g (47%) en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ 8,26 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,97 (s a, 1H), 7,42 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 3,62-3,52 (m, 1H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,84-2,74 (m, 2H).

e) [2-Ciclohex-1-enil-4-(2,6-dioxo-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-nitro-fenil)-piperidin-2,6-diona (como se ha preparado en la etapa anterior) usando los mismos procedimientos que se encuentran en el Ejemplo 1, etapas (i)-(m). Los espectros son idénticos a los espectros del Ejemplo 1, etapa (m).

Ejemplo 3**[2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(2,6-dioxo-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico****5 a) 4-[4-Amino-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-piperidin-2,6-diona**

Una solución de 600 mg (2,12 mmol) de 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-piperidin-2,6-diona (como se ha preparado en el Ejemplo 1, etapa (j)) en tolueno (20 ml) y dioxano (20 ml) se trató con 900 mg (4,24 mmol) de K_3PO_4 , 424 mg (2,76 mmol) de ácido de 4,4-dimetil-ciclohex-1-enilborónico y 297 mg (0,848 mmol) de 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo. La mezcla se desgasificó por sonicación, se puso en una atmósfera de Ar, se trató con 47,6 mg (0,212 mmol) de $Pd(OAc)_2$ y se calentó a 80 °C durante 2,5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (2 x 70 ml). La fase orgánica se extrajo con EtOAc (100 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice del residuo en una columna SPE Varian MegaBond Elut de 50 g con EtOAc al 25-50%-hexano proporcionó 140 mg (21%) del compuesto del título en forma de un sólido de color castaño: Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para $C_{19}H_{24}N_2O_2$, 313,2 (M+H), encontrado 313,1.

b) [2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(2,6-dioxo-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico

Una solución de 140 mg (0,448 mmol) de 4-[4-amino-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-piperidina-2,6-diona (como se ha preparado en la etapa anterior) en CH_2Cl_2 (10 ml) se trató con 313 mg (0,672 mmol) de PyBroP, 151 mg (0,493 mmol) de sal potásica de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato (como se ha preparado en el Ejemplo 1, etapa (d)) y 234 μ l (1,34 mmol) de DIEA a TA durante 30 min. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (30 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (1 x 30 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se

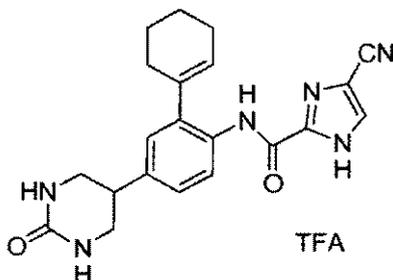
concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice del residuo con EtOAc al 10-42%-hexano proporcionó 192 mg (76%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino: Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para $C_{30}H_{39}N_5O_4Si$, 562,3 (M+H), encontrado 562,0.

5 **c) [2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(2,6-dioxo-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

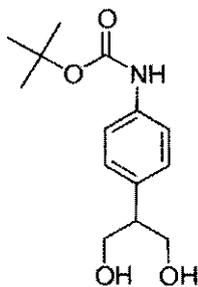
Una solución de 190 mg (0,338 mmol) de [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(2,6-dioxo-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en la etapa anterior) en CH_2Cl_2 (10 ml) se trató con MeOH (200 μ l) y TFA (3 ml) a TA durante 1,5 h. Se añadió MeOH (30 ml), la mezcla se concentró hasta alcanzar la mitad de su volumen, se añadió MeOH (15 ml) y los disolventes se retiraron completamente al vacío a <35 °C. La cromatografía sobre gel de sílice del residuo con EtOAc al 25-75%-hexano proporcionó 92,9 mg (64%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: RMN 1H (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8,22 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 5,79-5,75 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 1H), 2,93-2,76 (m, 4H), 2,37-2,30 (m, 2H), 2,12-2,07 (m, 2H), 1,62 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 1,10 (s, 6H). Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para $C_{24}H_{25}N_5O_3$, 432,2 (M+H), encontrado 432,1.

15 **Ejemplo 4**

Sal de ácido trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

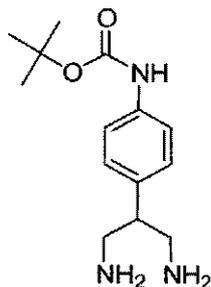


a) **Éster terc-butílico del ácido [4-(2-hidroxi-1-hidroximetiletil)-fenil]-carbámico**



20 Una mezcla de 2-(4-amino-fenil)-propano-1,3-diol (1,6 g, 9,6 mmol, J. Med. Chem., 40(25), 4030-4052, (1997)), dicarbonato de di-*terc*-butilo $(BOC)_2O$ (2,30 g, 10,5 mmol), THF (200 ml), agua (100 ml) y Na_2CO_3 (1,12 g, 10,5 mmol) se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y salmuera saturada (200 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo obtenido se purificó sobre sílice (EtOAc-hexano 20-100%), obteniendo el compuesto del título (1,2 g, 47%): Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para $C_{14}H_{21}NO_4$, 290,3 (M+Na), encontrado 290,0.

25 **b) Éster terc-butílico del ácido [4-(2-amino-1-aminometiletil)-fenil]-carbámico**

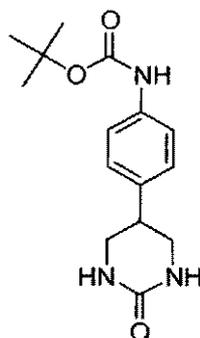


5 A una suspensión de éster *tert*-butílico del ácido [4-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-fenil]-carbámico (267 mg, 1,00 mmol, como se ha preparado en la etapa anterior) en DCM (10 ml) y Et₃N (0,35 ml, 2,5 mmol), se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (MsCl) (0,15 ml, 2,0 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min, se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (20 ml). La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró, proporcionando 2-(4-*tert*-butoxicarbonilamino-fenil)-3-metanosulfoniloxi-propil éster del ácido metanosulfónico, que se secó al vacío y se usó directamente en la siguiente etapa: Espectro de masas, (IEN, m/z): Calc. para C₁₆H₂₅NO₈S₂, 446,1 (M+Na), encontrado 446,0.

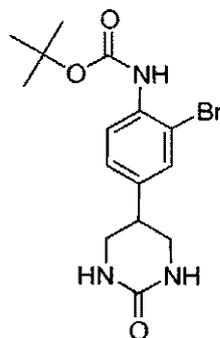
10 A una solución de 2-(4-*tert*-butoxicarbonilamino-fenil)-3-metanosulfoniloxi-propil éster del ácido metanosulfónico en bruto (como se ha preparado anteriormente) en DMF (10 ml), se le añadió NaN₃ (130 mg, 2,00 mmol). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA, se diluyó con éter (10 ml) y se lavó con agua (3 x10 ml). La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo obtenido se purificó sobre sílice (EtOAc al 10%-hexano), proporcionando éster *tert*-butílico del ácido [4-(2-azido-1-azidometil-etil)-fenil]-carbámico (206 mg, total 65%): RMN ¹H (CD₃OD; 400 MHz): δ 7,33 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,07 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 3,48 (m, 4H), 2,93 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

20 Se hidrogenó éster *tert*-butílico del ácido [4-(2-azido-1-azidometil-etil)-fenil]-carbámico (240 mg, 0,757 mmol, como se ha preparado anteriormente) con H₂ a 0,41 MPa (40 psi) sobre Pd al 10%/C (120 mg) durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una lecho corto de Celite, se concentró y se secó al vacío, proporcionando éster *tert*-butílico del ácido [4-(2-amino-1-aminometil-etil)-fenil]-carbámico (169 mg, 64%): RMN ¹H (CD₃O; 400 MHz): δ 7,35 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,12 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 2,90 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

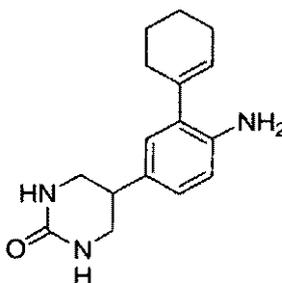
c) Éster *tert*-butílico del ácido [4-(2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-carbámico



25 Una solución de éster *tert*-butílico del ácido [4-(2-amino-1-aminometil-etil)-fenil]-carbámico (como se ha preparado en la etapa anterior, 739 mg, 2,78 mmol) y bis carbonato de 4-nitrofenilo (850 mg, 2,79 mmol) en 1,2-dicloroetano (250 ml) se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó sobre sílice (EtOAc al 50%-hexano-MeOH al 5%-EtOAc), proporcionando el compuesto del título (437 mg, 53%): Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para C₁₅H₂₁N₃O₃, 292,3 (M+H), encontrado 292,0.

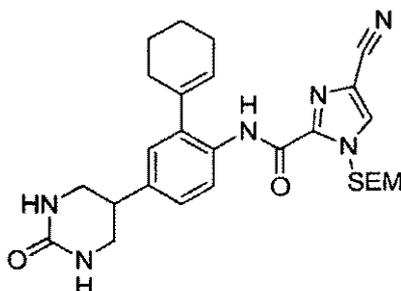
d) Éster *terc*-butílico del ácido [2-bromo-4-(2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-carbámico

5 A una solución de éster *terc*-butílico del ácido [4-(2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-carbámico (como se ha preparado en la etapa anterior, 29 mg, 0,10 mmol) en CH₃CN (1 ml), se le añadió NBS (19,5 mg, 0,100 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche y se concentró a la mitad del volumen. El precipitado resultante se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (12 mg, 32%): Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para C₁₅H₂₀BrN₃O₃ 370,0 y 372,0 (M+H), encontrado 370,1 y 372,1.

e) 5-(4-Amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-tetrahidro-pirimidin-2-ona

10 Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido [2-bromo-4-(2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-carbámico (99 mg, 0,26 mmol, como se ha preparado en la etapa anterior) en TFA (1 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min y se concentró al vacío. El residuo obtenido se secó al vacío durante 1 h y se disolvió en EtOH (0,5 ml) y tolueno (1 ml). A esta solución de ácido ciclohex-1-enil borónico se le añadieron (20,5 mg, 0,16 mmol), Na₂CO₃ 2 M (0,5 ml, 1 mmol) y Pd (PPh₃)₄ (30 mg, 0,025 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de
15 reacción se dejó enfriar a TA y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las fases de EtOAc se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó sobre sílice (MeOH al 2%-EtOAc), proporcionando el compuesto del título (31 mg) contaminado con Ph₃PO, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para C₁₆H₂₁N₃O, 272,1 (M+H), encontrado 272,1.

20 **f) [2-Ciclohex-1-enil-4-(2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico**



Se acopló 5-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-tetrahidro-pirimidin-2-ona (22 mg, como se ha preparado en la etapa anterior) al ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico, sal potásica (como se ha preparado en el Ejemplo 1, etapa (d), 27,2 mg, 0,0890 mmol) como se ha descrito en el Ejemplo 1, etapa (1) para obtener el

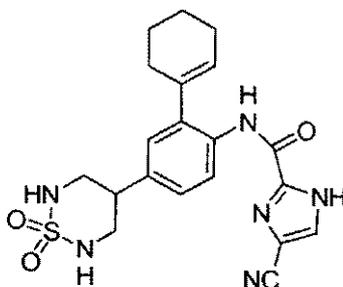
compuesto del título (14 mg, en dos etapas) después de la purificación sobre sílice (MeOH al 3%-EtOAc): Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para $C_{27}H_{36}N_6O_3Si$, 521,2 (M+H), encontrado 521,1.

g) Sal de ácido trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

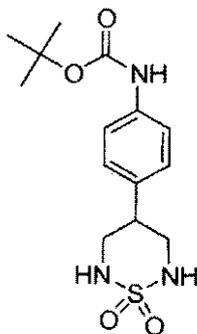
- 5 Se disolvió [2-ciclohex-1-enil-4-(2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en la etapa anterior, 14 mg, 0,026 mmol) en DCM (1 ml), EtOH (30 μ l) y TFA (0,3 ml). La mezcla resultante se agitó durante una noche y se concentró. El residuo obtenido se sometió a RP-HPLC eluyendo con CH_3CN del 20% al 100% en TFA al 0,1%/H₂O durante 20 min en una columna C18 para obtener el compuesto del título (1,1 mg, 8%): RMN ¹H (CD₃OD/CDCl₃; 400 MHz): δ 8,23 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,90 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H, J = 8,0, 2,2 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 5,75 (s a, 1H), 3,47 (4H, m), 3,17 (m, 1H), 2,22-2,33 (m, 4H), 1,72-1,83 (m, 4H). Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para $C_{21}H_{22}N_6O_2$, 391,3 (M+H), encontrado 391,2.

Ejemplo 5

- 15 **[2-ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-1 λ ⁶-[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

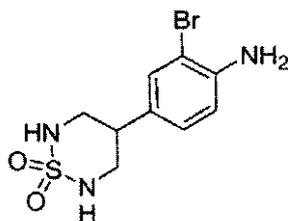


a) Éster *tert*-butílico del ácido [4-(1,1-dioxo-1 λ ⁶-[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-carbámico



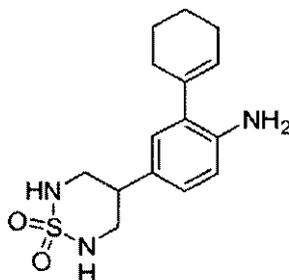
- 20 Se calentó a reflujo éster *tert*-butílico del ácido [4-(2-amino-1-aminometil-etil)-fenil]-carbámico (como se ha preparado en el Ejemplo 4, etapa (b), 30,4 mg, 0,114 mmol) y sulfamida (15,4 mg, 0,802 mmol) en piridina (0,7 ml) durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó sobre sílice (EtOAc al 20%-70%-hexano), obteniendo el compuesto del título (24 mg, 64%): RMN ¹H (DMSO-d₆; 400 MHz): δ 9,35 (s a, 1H); 7,45 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 6,73 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 1,52 (s, 9H).

b) 2-Bromo-4-(1,1-dioxo-1 λ ⁶-[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenilamina



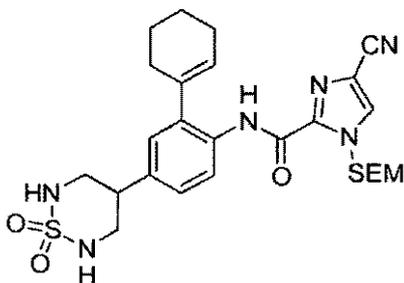
Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido [4-(1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-carbámico (como se ha preparado en la etapa anterior, 100 mg, 0,305 mmol) en TFA (1 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 30 min y se concentró al vacío. El residuo obtenido (74,3 mg) se secó al vacío durante 1 h y se disolvió en HOAc (2 ml).
 5 La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se añadió NBS (42,6 mg, 0,239 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min, se lavó con NaHCO₃ acuoso (2 ml) y se concentró. El residuo se purificó sobre sílice (EtOAc-hexano 20-100%) obteniendo el compuesto del título (49 mg, 52%): RMN ¹H (CD₃OD; 400 MHz): δ 7,23 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,93 (dd, 1H, J = 8,2, 2,0 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 3,63 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,82 (m, 1H).

c) 2-Ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenilamina



Se hizo reaccionar 2-bromo-4-(1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenilamina (como se ha preparado en la etapa anterior, 46,9 mg, 0,153 mmol) con el ácido ciclohexano-1-enil borónico (24,1 mg, 0,191 mmol) de acuerdo con el procedimiento de acoplamiento Suzuki del Ejemplo 4, etapa (e) y se purificó sobre sílice (EtOAc al 20-100%-hexano) proporcionando el compuesto del título (30,7 mg, 65%): Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para C₁₅H₂₁N₃O₂S, 308,1 (M+H), encontrado 308,1.
 15

d) [2-Ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico



Se acopló 2-ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenilamina (como se ha preparado en la etapa anterior, 30,7 mg, 0,100 mmol) a ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico, sal potásica (como se ha preparado en el Ejemplo 1, etapa (d), 33,6 mg, 0,260 mmol) como se ha descrito en el Ejemplo 1, etapa (1), obteniendo el compuesto del título (14 mg, 25%) después de la purificación sobre sílice (EtOAc al 20-50%-hexano): Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para C₂₆H₃₆N₆O₄SSi, 557,2 (M+H), encontrado 556,8.
 20

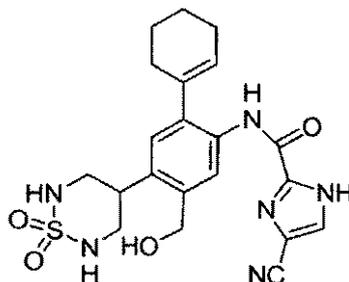
e) [2-ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

A una solución de [2-ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en la etapa anterior, 17,8 mg, 0,0320
 25

mmol) en DMF (35 μ l) y etilendiamina (13 μ l, 0,18 mmol), se añadió fluoruro de tetrabutilamonio sólido (TBAF) (25 mg, 0,090 mmol). La solución resultante se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante purificado sobre sílice (EtOAc al 20-100%-hexano) proporcionando el compuesto del título (9,3 mg, 68%): RMN ^1H (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8,19 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H, J = 8,7, 2,2 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 5,81 (s a, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 2,24-2,34 (m, 4H), 1,82-1,90 (m, 4H). Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$, 427,1 (M+H), encontrado 427,2.

Ejemplo 6

[2-Ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-5-hidroximetil-fenil-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



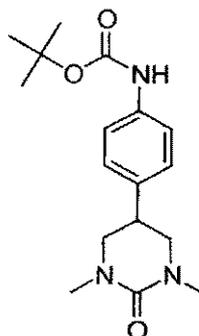
Se añadió TFA (0,3 ml) a una solución de [2-ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en el Ejemplo 5, etapa (d), 21 mg, 0,030 mmol) en DCM (1 ml) y EtOH (30 μ l). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó sobre sílice (EtOAc al 20-50%-hexano), obteniendo el compuesto del título (8,0 mg, 46%): RMN ^1H (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8,10 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,78 (s a, 1H), 4,7 (ABc, 1H, J = 16 Hz), 4,48 (ABc, 1H, J = 16 Hz), 4,3 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,62 (s a, 1H), 2,22-2,34 (m, 4H), 1,72-1,90 (m, 4H). Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$, 439,1 (M-H $_2\text{O}$ +H), encontrado 439,2.

Ejemplo 7

Sal del ácido [2-ciclohex-1-enil-4-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

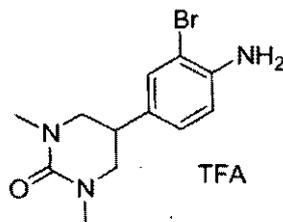


a) Éster terc-butílico del ácido [4-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-carbámico



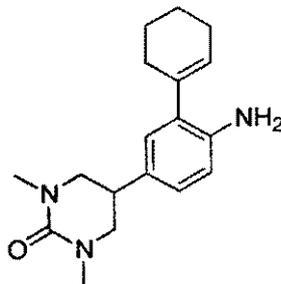
- Una mezcla de éster *tert*-butilico del ácido [4-(2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-carbámico (como se ha preparado en el Ejemplo 4, etapa (c), 376 mg, 1,29 mmol), K_2CO_3 en polvo (744 mg, 5,39 mmol), Bu_4NBr (41,9 mg, 0,130 mmol), 1,2-dicloroetano (8 ml) y Me_2SO_4 (0,5 ml) se calentó a 60 °C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y los sólidos inorgánicos se retiraron por filtración. La torta de filtro se lavó con dioxano 1:1/DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó sobre sílice (EtOAc-hexano 20-100%) proporcionando el compuesto del título (259 mg, 63%): Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para $C_{17}H_{25}N_3O_3$, 320,2 (M+H), encontrado 320,0.

b) Sal del ácido trifluoroacético 5-(4-amino-3-bromo-fenil)-1,3-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ona

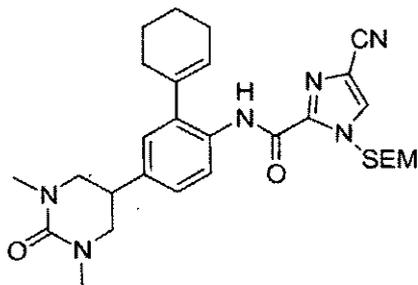


- Se disolvió éster *tert*-butilico del ácido [4-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-carbámico (como se ha preparado en la etapa anterior, 106 mg, 0,333 mmol) en TFA (2 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min y se concentró. El residuo obtenido se secó al vacío durante 30 min y se disolvió de nuevo en DCM (5 ml). La solución resultante se enfrió a 0 °C y se añadió NBS (64 mg, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min y se trató con DCM (20 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 ml). La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró proporcionando el compuesto del título (92 mg, 92%), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para $C_{12}H_{16}BrN_3O$, 298,0 y 300,0 (M+H), encontrado 298,2 y 300,2.

c) 5-(4-Amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-1,3-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ona



- Se hizo reaccionar sal de ácido trifluoroacético de 5-(4-amino-3-bromo-fenil)-1,3-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ona (como se ha preparado en la etapa anterior, 92 mg, 0,30 mmol) con ácido ciclohex-1-enil borónico (48,7 mg, 0,375 mmol) de acuerdo con el procedimiento de acoplamiento Suzuki del Ejemplo 4, etapa (e) y se purificó sobre sílice (MeOH al 2%-EtOAc) proporcionando el compuesto del título (35 mg, 38%): Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para $C_{18}H_{25}N_3O$, 300,2 (M+H), encontrado 300,3.
- d) [2-Ciclohex-1-enil-4-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico**



Se acopló [2-ciclohex-1-enil-4-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-

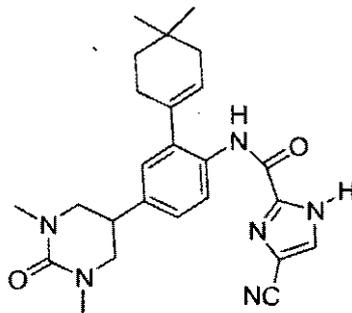
trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en la etapa anterior, 41 mg, 0,13 mmol) a la sal potásica del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en el Ejemplo 1, etapa (d), 50 mg, 0,16 mmol) como se describe en el Ejemplo 1, etapa (1) obteniendo el compuesto del título (66 mg, 87%) después de la purificación sobre sílice (EtOAc 50-100%-hexano): Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para $C_{29}H_{40}N_6O_3Si$, 549,2 (M+H), encontrado 549,2.

e) Sal del ácido trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

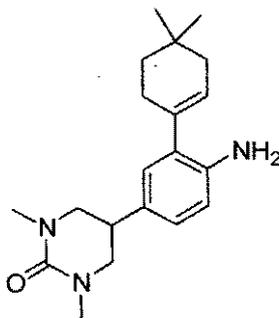
A una solución de [2-ciclohex-1-enil-4-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en la etapa anterior, 66 mg, 0,12 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió TBAF sólido (109 mg, 0,410 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 6 h. La DMF se retiró al vacío y el residuo resultante se purificó por RP-HPLC eluyendo con CH_3CN del 20% a 100% en TFA al 0,1%/H₂O durante 20 min en una columna C18, obteniendo el compuesto del título (26 mg, 52%): RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ 9,50 (s, 1H), 8,45 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,75 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 5,87 (s a, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,35 (m, 3H), 2,94 (s, 6H), 2,22-2,34 (m, 4H), 1,72-1,90 (m, 4H). Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para $C_{23}H_{26}N_6O_2$, 419,2 (M+H), encontrado 419,3.

Ejemplo 8

[2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

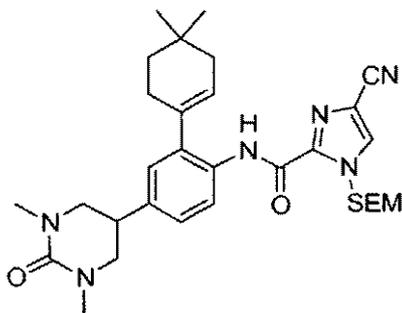


a) 5-[4-Amino-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-1,3-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de acoplamiento Suzuki del Ejemplo 4, etapa (e), usando ácido 4,4-dimetil-ciclohex-1-enil borónico en lugar de ácido ciclohex-1-enilborónico: Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para $C_{28}H_{29}N_3O$, 328,2 (M+H), encontrado 328,3.

b) [2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico



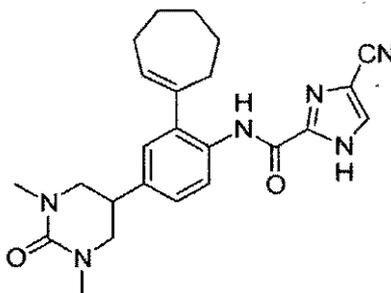
El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-[4-amino-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-1,3-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ona (como se ha preparado en la etapa anterior) como se ha descrito en el Ejemplo 1, etapa (1): Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para $C_{31}H_{44}N_6O_3Si$, 577,3 (M+H), encontrado 577,2.

5 **c) Sal de ácido trifluoroacético de [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

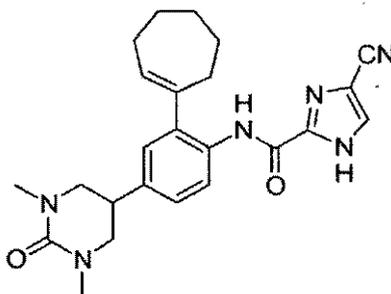
El compuesto del título se sintetizó a partir de [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en la etapa anterior) como se ha descrito en el Ejemplo 7, etapa (e). RMN 1H ($CDCl_3$; 400 MHz): δ 9,55 (s, 1H), 8,43 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,73 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,06 (s, 1H), 5,82 (s a, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,33 (m, 3H), 3,13 (s, 6H), 2,28-2,35 (m, 2H), 2,08-2,17 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,16 (s, 6H); Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para $C_{25}H_{30}N_6O_2$, 447,2 (M+H), encontrado 447,3.

Ejemplo 9

15 **[2-Ciclohept-1-enil-4-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**



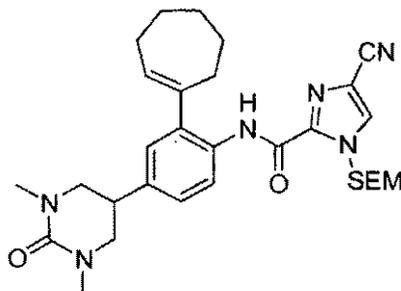
a) 5-(4-Amino-3-ciclohept-1-enil-fenil)-1,3-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ona



20 Una solución de sal del ácido trifluoroacético de 5-(4-amino-3-bromo-fenil)-1,3-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ona (como se ha preparado en el Ejemplo 7, etapa (b), 105 mg, 0,352 mmol), ácido ciclohepten-1-il borónico (74 mg, 0,52 mmol), K_3PO_4 (224 mg, 1,05 mmmol), tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0) ($Pd_2(dba)_3$) (32 mg, 0,034 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (S-Phos) (57,5 mg, 0,350 mmol) en tolueno (0,7 ml) se calentó a 100 °C en una atmósfera de Ar durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y se filtró. La torta de filtro se lavó

con DCM (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó sobre sílice (EtOAc al 20-100%-hexano), proporcionando el compuesto del título (95 mg, 86%): Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$, 314,2 (M+H), encontrado 314,3.

5 **b) [2-Ciclohept-1-enil-4-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico**



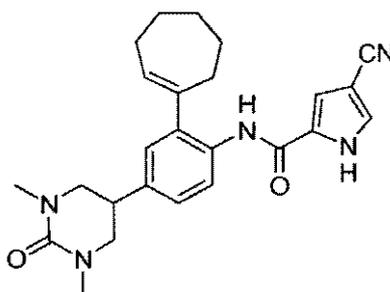
10 Se acopló 5-(4-amino-3-ciclohept-1-enil-fenil)-1,3-dimetil-tetrahydro-pirimidin-2-ona (como se ha preparado en la etapa anterior, 47,5 mg, 0,151 mmol) a ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H imidazol-2-carboxílico, sal potásica (como se ha preparado en el Ejemplo 1, etapa (d), 27,2 mg, 0,0890 mmol) como se ha descrito en el Ejemplo 1, etapa (1), obteniendo el compuesto del título (82 mg, 96%) después de la purificación sobre sílice (EtOAc al 20-100%-hexano): Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_3\text{Si}$, 563,3 (M+H), encontrado 563,1.

15 **c) Sal de ácido trifluoroacético de [2-ciclohept-1-enil-4-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

15 A una solución de [2-ciclohept-1-enil-4-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en la etapa anterior, 86 mg, 0,15 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió TBAF sólido (213 mg, 0,816 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 6 h. La DMF se retiró al vacío y el residuo resultante se purificó por RP-HPLC eluyendo con CH_3CN al 20-100% en TFA al 0,1%/H₂O durante 20 min en una columna C18 obteniendo el compuesto del título (39 mg, 47%): RMN ¹H (CD₃OD; 400 MHz): δ 8,15 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 5,98 (t, 1H, J = 6,4 Hz), 3,53-3,38 (m, 5H), 2,96 (m, 6H), 2,54 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,65-1,83 (m, 4H). Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$, 433,2 (M+H), encontrado 433,2.

Ejemplo 10

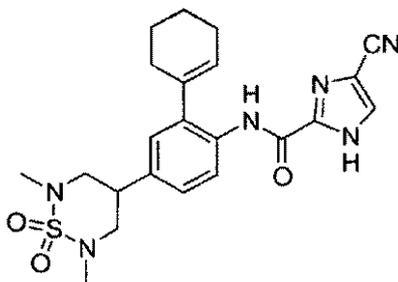
[2-Ciclohept-1-enil-4-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico



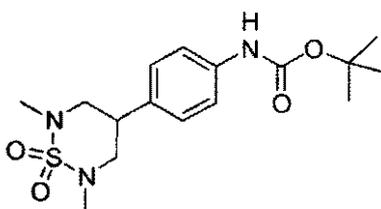
25 Una mezcla de 5-(4-amino-3-ciclohept-1-enil-fenil)-1,3-dimetil-tetrahydro-pirimidin-2-ona (como se ha preparado en el Ejemplo 9, etapa (a), 21 mg, 0,067 mmol), ácido 4-cianopirrolcarboxílico (Canadian J. Chum. 59: 2673 (1981)). (24,6 mg, 0,180 mmol), EDCI (19,4 mg, 0,101 mmol), HOBT (9,2 mg, 0,068 mmol), DIEA (35 μ l, 0,20 mmol) en DCM (0,5 ml) se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por RP-HPLC eluyendo con CH_3CN del 20% al 100% en TFA al 0,1%/H₂O durante 20 min en una columna C18, obteniendo el compuesto del título (4,2 mg, 14%): RMN ¹H (CD₃OD; 400 MHz): δ 7,58 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,15-7,24 (m, 3H), 5,93 (t, 1H, J = 6,5 Hz), 3,38-3,61 (m, 5H), 2,96 (m, 6H), 2,48 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,45-1,23 (m, 4H); Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2$, 432,2 (M+H), encontrado 432,2.

35 **Ejemplo 11**

[2-Ciclohex-1-enil-4-(2,6-dimetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



a) Éster *tert*-butílico del ácido [4-(2,6-dimetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-carbámico

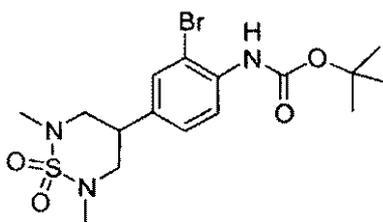


5

Una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido [4-(2,6-dimetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-carbámico (como se ha preparado en el Ejemplo 5, etapa (a)), 327 mg, 1,00 mmol), K₂CO₃ en polvo (1,88 g, 10,0 mmol) y MeI (0,64 ml, 15 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 50 °C durante 12 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y los sólidos orgánicos se retiraron por filtración. La torta de filtro se lavó con dioxano/DCM 1:1 (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó sobre sílice (EtOAc al 20-100%-hexano) proporcionando el compuesto del título (233 mg, 65,6%): Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para C₁₆H₂₅N₃O₄S, 356,1 (M+H), encontrado 356,1.

10

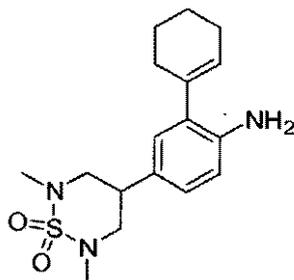
b) Éster *tert*-butílico del ácido [2-bromo-4-(2,6-dimetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-carbámico



15

El compuesto del título se preparó a partir del éster *tert*-butílico del ácido [4-(2,6-dimetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-carbámico (como se ha preparado en la etapa anterior) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, etapa (b): Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para C₁₁H₁₆BrN₃O₂S, 334,0 y 336,0 (M+H), encontrado 334,0 y 336,0.

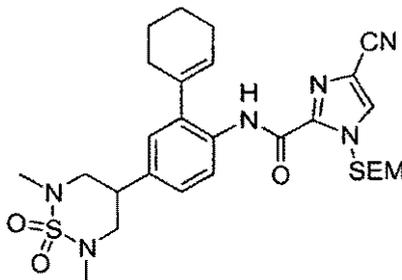
c) 2-Ciclohex-1-enil-4-(2,6-dimetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenilamina



20

El compuesto del título se preparó a partir del éster *tert*-butilico del ácido [2-bromo-4-(2,6-dimetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-carbámico (como se ha preparado en la etapa anterior) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, etapa (e): Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para C₁₇H₂₅N₃O₂S, 336, (M+H), encontrado 336,2.

- 5 **d) [2-Ciclohex-1-enil-4-(2,6-dimetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico**



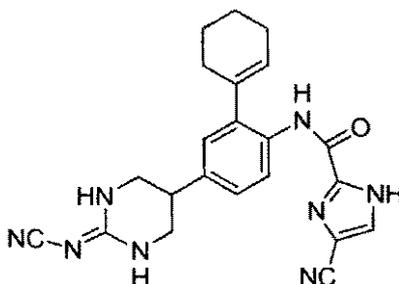
- 10 El compuesto del título se preparó a partir a partir de 2-ciclohex-1-enil-4-(2,6-dimetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenilamina (como se ha preparado en la etapa anterior) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, etapa (1): Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para C₂₈H₄₀N₆O₄SSi, 585,2 (M+H), encontrado 584,9.

e) Sal del ácido trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(2,6-dimetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

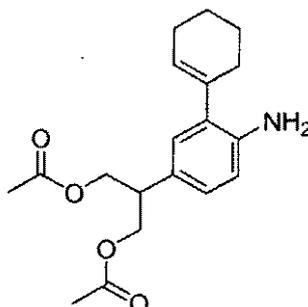
- 15 El compuesto del título se preparó a partir de [2-ciclohex-1-enil-4-(2,6-dimetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en la etapa anterior) de acuerdo con el procedimiento de desprotección SEM descrito en el Ejemplo 9, etapa (b): RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ 11,85 (s a, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,04 (s, 1H), 5,98 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,35-2,20 (m, 4H), 1,65-1,92 (m, 4H): Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para C₂₂H₂₆N₆O₂S, 455,1 (M+H), encontrado 455,2.

Ejemplo 12

- 20 **[4-(2-Cianoimino-hexahidro-pirimidin-5-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**



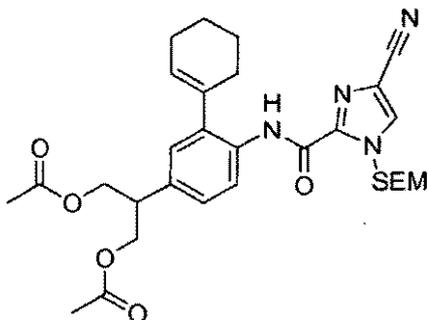
a) Éster 3-acetoxi-2-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-propílico del ácido acético



A una solución de éster 3-acetoxi-2-(4-amino-fenil)-propílico del ácido acético (Tetrahedron, 46(20), 7081, (1990), 1,2 g, 5,0 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió NBS (903 mg, 5,07 mol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h y se sometió al tratamiento habitual, obteniendo éster 3-acetoxi-2-(4-amino-3-bromo-fenil)-propílico del ácido acético (1,4 g, 89%) que se usó directamente en la siguiente etapa.

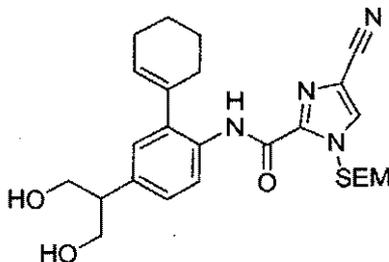
- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de acoplamiento Suzuki del Ejemplo 9, etapa (a) usando éster 3-acetoxi-2-(4-amino-3-bromo-fenil)-propílico del ácido acético (como se ha preparado anteriormente) y ácido ciclohex-1-enil borónico: Espectro de masas, (IEN, m/z): Calc. para $C_{19}H_{25}NO_4$, 332,1 (M+H), encontrado 332,1.

- 10 **b) Éster 3-acetoxi-2-(4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-ciclohex-1-enil-fenil)-propílico del ácido acético**



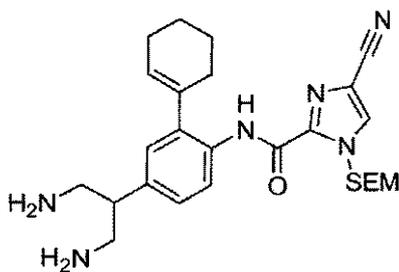
- 15 Se acopló éster 3-acetoxi-2-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-propílico del ácido acético (como se ha preparado en la etapa anterior) a ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico, sal potásica (como se ha preparado en el Ejemplo 1, etapa (d)) como se ha descrito en el Ejemplo 1, etapa (1), obteniendo el compuesto del título: Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para $C_{30}H_{40}N_4O_6Si$, 581,2 (M+H), encontrado 581,0.

- c) [2-Ciclohex-1-enil-4-(2-hidroxi-1-hidroxi-etil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico**



- 20 A una solución de éster 3-acetoxi-2-(4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-ciclohex-1-enil-fenil)-propílico del ácido acético (como se ha preparado en la etapa anterior, 580 mg, 1,00 mmol) en i-PrOH (15 ml), se le añadió NaOH 2 N (1 ml, 2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y se añadieron DCM (200 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó sobre sílice (EtOAc al 40%-hexano), obteniendo el compuesto del título (312 mg, 63%): Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para $C_{26}H_{36}N_4O_4Si$, 497,2 (M+H), encontrado 497,0.

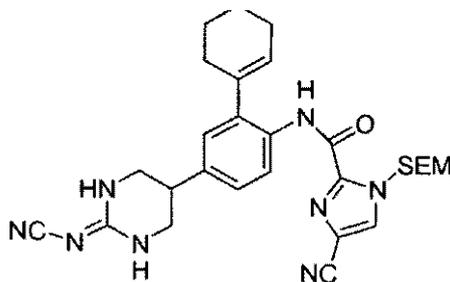
- 25 **d) [4-(2-Amino-1-aminometil-etil)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico**



5 Se convirtió [2-ciclohex-1-enil-4-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en la etapa anterior) en la diazida correspondiente, [4-(2-azido-1-azidometil-etil)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico como se ha descrito previamente en el Ejemplo 4, etapa (b), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Se disolvió [4-(2-azido-1-azidometil-etil)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado anteriormente, 546 mg, 1,00 mmol) en THF (1 ml), agua (2 ml) y MeOH (10 ml). A esta solución se le añadieron con refrigeración NH_4Cl (534 mg, 25,0 mmol) y Zn en polvo (653 mg, 10,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min y se filtró a través de un lecho corto de Celite. La torta de filtro se lavó con MeOH (2 x 10 ml). El filtrado se concentró, se disolvió en i-PrOH al 5%/DCM y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (20 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró, obteniendo el compuesto del título (207 mg, 42%): Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_2\text{Si}$, 495,3 (M+H), encontrado 495,2.

15 **e) [4-(2-Cianoimino-hexahidro-pirimidin-5-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico**



20 A una solución de [4-(2-amino-1-aminometil-etil)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en la etapa anterior, 15 mg, 0,030 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió carbonato de dimetil N-cianoditioimino (4,2 mg, 0,28 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó sobre sílice (EtOAc al 20-100%-hexano) obteniendo el compuesto del título (11 mg, 62%): Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_8\text{O}_2\text{Si}$, 545,3 (M+H), encontrado 545,1.

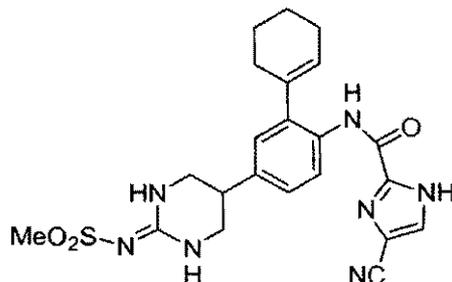
f) [4-(2-cianoimino-hexahidro-pirimidin-5-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

25 Se sometió [4-(2-cianoimino-hexahidro-pirimidin-5-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en la etapa anterior) a SEM desprotegido como se describe en el Ejemplo 9, etapa (c) obteniendo el compuesto del título: RMN ^1H ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$; 400 MHz): δ 8,25 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,73 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 5,85 (s a, 1H), 3,4-3,6 (m, 4H), 3,1-3,2 (m, 1H), 2,22-2,34 (m, 4H), 1,77-1,90 (m, 4H): Espectro de masas, (IEN, m/z): Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_2$, 415,2 (M+H), encontrado 415,2.

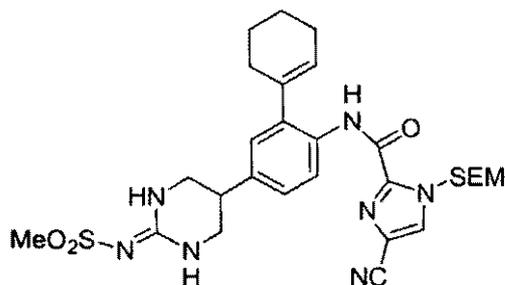
30

Ejemplo 13

[2-Ciclohex-1-enil-4-(2-metanosulfonilimino-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



5 **a) [2-Ciclohex-1-enil-4-(2-metanosulfonilimino-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico**



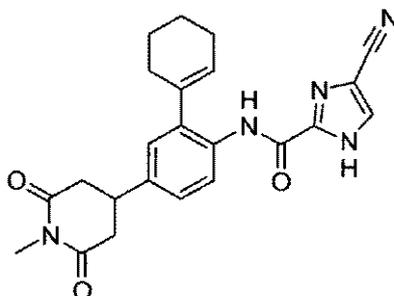
10 Una solución de [4-(2-amino-1-aminometil-etil)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en el Ejemplo 12, etapa (d), 250 mg, 0,506 mmol) y *N*-(bis-metilsulfanilmetileno)-metanosulfonamida (Australian Journal of Chemistry, 46(6), 873, (1993), 100 mg, 0,506 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó sobre sílice (EtOac al 20-100%-hexano), obteniendo el compuesto del título (117 mg, 39%): Espectro de masas, (IEN, m/z): Calc. para $C_{28}H_{39}N_7O_4SSi$, 598,2 (M+H), encontrado 598,2.

15 **b) [2-Ciclohex-1-enil-4-(2-metanosulfonilimino-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

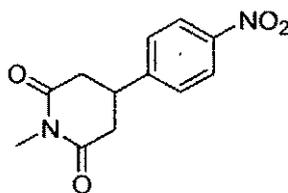
20 Se sometió [2-ciclohex-1-enil-4-(2-metanosulfonilimino-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en la etapa anterior) a desprotección SEM como se ha descrito en el Ejemplo 9, etapa (c), obteniendo el compuesto del título: RMN 1H (DMSO- d_6 ; 400 MHz): δ 14,2 (s a, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,44 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 5,65 (s a, 1H), 3,32-3,36 (m, 4H), 2,98-3,05 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,02-2,18 (m, 4H), 1,45-1,68 (m, 4H): Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para $C_{22}H_{25}N_7O_3S$, 468,2 (M+H), encontrado 468,3.

Ejemplo 14

[2-Ciclohex-1-enil-4-(1-metil-2,6-dioxo-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

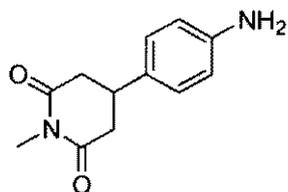


25 **a) 1-Metil-4-(4-nitro-fenil)-piperidina-2,6-diona**



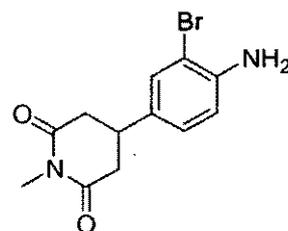
Una solución de 399 mg (1,70 mmol) de 4-(4-nitro-fenil)-dihidro-piran-2,6-diona (como se ha preparado en el Ejemplo 2, etapa (b)) en THF (8 ml) se trató con 1,10 ml (2,21 mmol) de metilamina 2,0 M en THF. La mezcla se agitó a TA durante 45 min, se concentró al vacío, se recogió en HCl acuoso 1 N (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se recogió en anhídrido acético (7 ml), se trató con trietilamina (1 ml) y se calentó a 80 °C durante 1 h. Los disolventes se retiraron al vacío. El residuo se recogió en EtOAc (20 ml) y se lavó sucesivamente con HCl acuoso 1 N, NaHCO₃ acuoso saturado y agua (1 x 10 ml cada uno). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice del residuo con EtOAc al 25-50%-hexano proporcionó 348 mg (83%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ 8,25 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,40 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 3,56-3,45 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,10-3,01 (m, 2H), 2,88-2,77 (m, 2H).

b) 4-(4-Amino-fenil)-1-metil-piperidina-2,6-diona



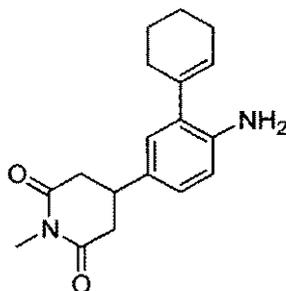
Una suspensión de 348 mg (1,40 mmol) de 1-metil-4-(4-nitro-fenil)-piperidina-2,6-diona (como se ha preparado en la etapa anterior) en MeOH (10 ml) se hidrogenó sobre Pd al 10%/C a 0,14 MPa (20 psi) durante 1 h a TA. La mezcla se filtró a través de Celite, la torta de filtro se lavó con MeOH y los disolventes se evaporaron al vacío, proporcionando 289 mg (94%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino: Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para C₁₂H₁₄N₂O₂, 219,1 (M+H), encontrado 219,1.

c) 4-(4-Amino-3-bromo-fenil)-1-metil-piperidina-2,6-diona



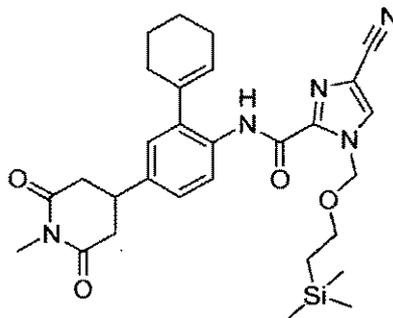
Una solución de 289 mg (1,32 mmol) de 4-(4-amino-fenil)-1-metil-piperidina-2,6-diona (como se ha preparado en la etapa anterior) en CH₂Cl₂ (15 ml) se trató en porciones con 224 mg (1,29 mmol) de NBS sólido durante 20 min. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 30 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice del residuo con EtOAc al 25-50%-hexano proporcionó 265 mg (67%) del compuesto del título en forma de un sólido de color castaño: Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para C₁₂H₁₃N₂O₂Br, 297,0/299,0 (M+H), encontrado 297,0/299,0.

d) 4-(4-Amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-1-metil-piperidina-2,6-diona



Una suspensión de 265 mg (0,892 mmol) de 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-1-metilpiperidina-2,6-diona (como se ha preparado en la etapa anterior) en tolueno (15 ml) y dioxano (15 ml) se trató con 379 mg (1,78 mmol) de K_3PO_4 , 146 mg (1,16 mmol) de ácido ciclohex-1-enilborónico y 125 mg (0,357 mmol) de 2-(diciclohexilfosfino)-bifenilo. La mezcla se desgasificó por sonicación, se colocó en una atmósfera de Ar, se trató con 20,0 mg (0,00892 mmol) de $Pd(OAc)_2$ y se calentó a 80 °C durante 2,5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (70 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice del residuo en una columna SPE Varian MegaBond Elut de 50 g con EtOAc al 25-50%-hexano proporcionó 266 mg (100%) del compuesto del título en forma de un sólido de color castaño: Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para $C_{18}H_{22}N_2O_2$, 299,2 (M+H), encontrado 299,1.

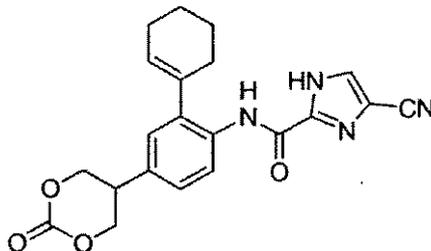
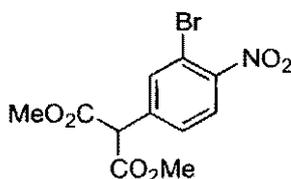
e) [2-Ciclohex-1-enil-4-(1-metil-2,6-dioxo-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico



Una solución de 266 mg (0,891 mmol) de 4-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-1-metil-piperidina-2,6-diona (como se ha preparado en la etapa anterior) en CH_2Cl_2 (10 ml) se trató con 623 mg (1,34 mmol) de PyBroP, 300 mg (0,981 mmol) de sal potásica de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato (como se ha preparado en el Ejemplo 1, etapa (d)) y 466 μ l (2,67 mmol) de DIEA a TA durante 16 h. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (30 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (1 x 30 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de Sílice del residuo en una columna SPE Varian MegaBond Elut de 50 g con EtOAc al 25%-hexano proporcionó 130 mg (27%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino: Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para $C_{29}H_{37}N_5O_4Si$, 548,3 (M+H), encontrado 547,9.

f) [2-Ciclohex-1-enil-4-(1-metil-2,6-dioxo-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

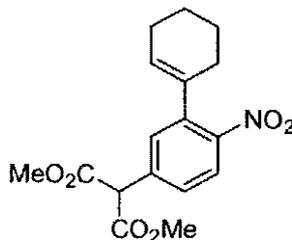
Una solución de 130 mg (0,237 mmol) de [2-ciclohex-1-enil-4-(1-metil-2,6-dioxo-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en la etapa anterior) en CH_2Cl_2 (10 ml) se trató con MeOH (200 μ l) y TFA (3 ml) a TA durante 1,25 h. Se añadió MeOH (30 ml), la mezcla se concentró a la mitad del volumen, se añadió MeOH (20 ml) y los disolventes se retiraron por completo al vacío a <35 °C. La cromatografía sobre gel de sílice del residuo en una columna SPE Varian MegaBond Elut de 50 g con EtOAc al 25-50%-hexano y por RP-HPLC (C18) con CH_3CN al 10-80% en TFA al 0,1%/H₂O durante 30 min proporcionó 8,0 mg (8%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: RMN 1H (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8,19 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,03 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 5,87-5,82 (m, 1H), 3,47-3,37 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,96-2,91 (m, 4H), 2,33-2,25 (m, 4H), 1,92-1,77 (m, 4H). Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para $C_{23}H_{23}N_5O_3$, 418,2 (M+H), encontrado 418,1.

Ejemplo 15**[2-Ciclohex-1-enil-4-(2-oxo-[1,3]dioxan-5-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico****a) Éster dimetílico del ácido 2-(3-bromo-4-nitro-fenil)-malónico**

5

A una suspensión de NaH (364 mg, 9,08 mmol) en 10 ml de DMF a 0 °C se le añadió éster dimetílico del ácido (519 μ l, 4,54 mmol). La mezcla resultante se calentó a TA y se agitó durante 0,5 h en una atmósfera de Ar. Se añadió 2-bromo-4-fluoro-1-nitro-benceno (500 mg, 2,27 mmol) a la mezcla y la reacción se agitó a TA durante 16 h en una atmósfera de Ar. Después, la mezcla se trató con 2 ml de NH_4Cl ac. sat. seguido de 10 ml de H_2O y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (5 ml), y se secaron (Na_2SO_4). La retirada del disolvente al vacío seguido de cromatografía ultrarrápida del residuo sobre gel de sílice (hexano-DCM 1:4) dio 604 mg (80%) de un aceite de color amarillo-verde que contenía el compuesto del título puro en forma de una mezcla de di-éster (A) y su tautómero enol (B): RMN ^1H (CD_3OD ; 400 MHz): A: δ 8,48 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,21 (dd, 1H, J = 8,8, 2,5 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,34 (s, 1H), 3,81 (s, 6H). B: δ 7,85 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,54 (dd, 1H, J = 8,4, 1,9 Hz), 4,68 (s, 1H), 3,80 (s, 6H).

15

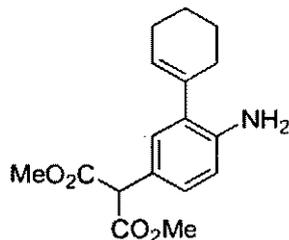
b) Éster dimetílico del ácido 2-(3-ciclohex-1-enil-4-nitro-fenil)-malónico

20

A una mezcla de éster dimetílico del ácido 2-(3-bromo-4-nitro-fenil)-malónico (como se ha preparado en la etapa anterior, 300 mg, 0,903 mmol), ácido ciclohexano-1-enil borónico (125 mg, 0,994 mmol) y aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$) (66,0 mg, 0,0903 mmol) en 5 ml de DMF se le añadió K_3PO_4 (765 mg, 3,61 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 9 h en una atmósfera de Ar. Después de enfriar a TA, la mezcla se trató con 50 ml de EtOAc, se lavó con H_2O (3 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con EtOAc al 10%-hexano, proporcionando 210 mg (70%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo: Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_6$, 334,1 (M+H), encontrado 334,0.

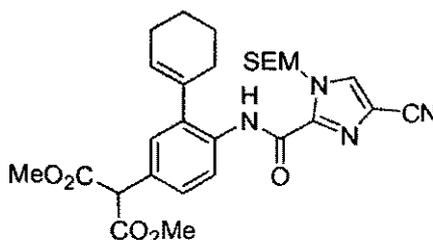
25

c) **Éster dimetílico del ácido 2-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-malónico**



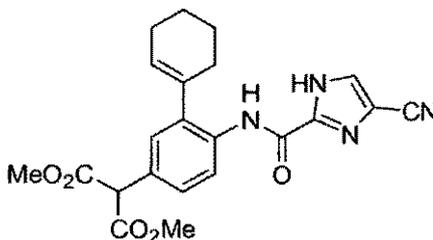
Una mezcla de éster dimetílico del ácido 2-(3-ciclohex-1-enil-4-nitro-fenil)-malónico (como se ha preparado en la etapa anterior, 200 mg, 0,600 mmol), polvo de hierro (168 mg, 3,00 mmol) y NH₄Cl (321 mg, 6,00 mmol) en 6 ml de etanol se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se trató con 30 ml de H₂O y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 30%-hexano), dando 129 mg (71%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido: Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para C₁₇H₂₁NO₄, 304,2 (M+H), encontrado 304,1.

d) **Éster dimetílico del ácido 1-(4-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-1-carbonil]-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil)-malónico**



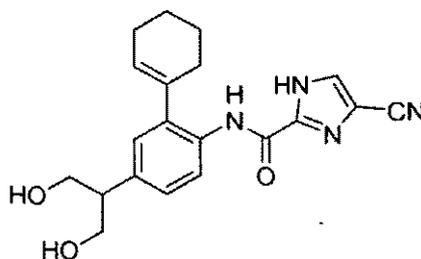
A una mezcla de éster dimetílico del ácido 2-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-malónico (como se ha preparado en la etapa anterior, 100 mg, 0,330 mmol), 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato potásico (como se ha preparado en el Ejemplo 1, etapa (d), 106 mg, 0,346 mmol) y hexafluorofosfato de bromotripirrolidino fosfonio (PyBroP) (154 mg, 0,330 mmol) en 3 ml de DMF se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) (0,172 ml, 0,990 mmol). Después de agitar a TA durante 16 h, la mezcla se trató con 50 ml de EtOAc, se lavó con H₂O (2 x 15 ml) y salmuera (15 ml) y se secó (Na₂SO₄). El disolvente orgánico se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 5-10%-hexano), dando 118 mg (85%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro: Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para C₂₈H₃₆N₄O₆Si, 553,2 (M+H), encontrado 552,6.

e) **Éster dimetílico del ácido 2-{4-[[4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-malónico**



A una solución de éster dimetílico del ácido 2-(4-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil)-malónico (como se ha preparado en la etapa anterior, 145 mg, 0,262 mmol) en 1,0 ml de DCM (CH₂Cl₂) se le añadió 1,0 ml de TFA. Después de agitar a TA durante 4 h, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 20-30% -hexano), dando 93 mg (84%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para C₂₂H₂₂N₄O₅, 423,1 (M+H), encontrado 422,8.

f) [2-Ciclohex-1-enil-4-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



5 A una mezcla de éster dimetílico del ácido 2-[4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil]-malónico (como se ha preparado en la etapa anterior, 30,0 mg, 0,0710 mmol) y NaBH₄ (13,4 mg, 0,355 mmol) en 1 ml de alcohol *terc*-butílico (t-BuOH) a 80 °C se le añadió MeOH (50 µl) durante 5 min. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h en una atmósfera de Ar. Después de enfriar a TA, la mezcla se trató con ácido cítrico ac. al 10% a un pH de 7. Después, la mezcla se trató con 30 ml de EtOAc, se lavó con H₂O (5 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con MeOH al 1-5%-DCM, proporcionando 14,1 mg (61%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CD₃OD; 400 MHz): δ 8,00 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,59 (m, 1H), 3,71-3,84 (m, 4H), 3,29 (m, 1H), 2,15-2,29 (m, 4H), 1,67-1,84 (m, 4H). Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para C₂₀H₂₂N₄O₃, 367,2 (M+H), encontrado 366,8.

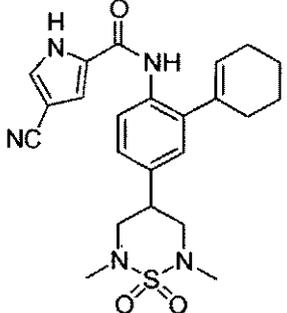
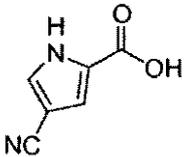
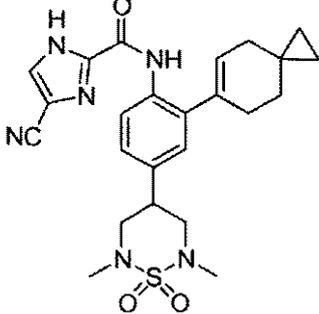
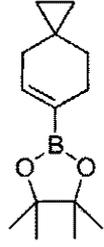
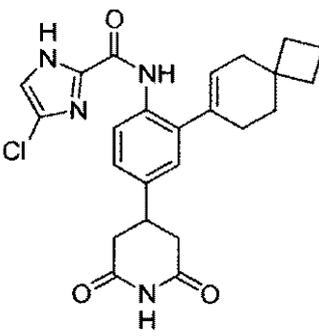
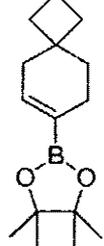
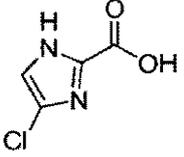
g) [2-Ciclohex-1-enil-4-(2-oxo-[1,3]dioxan-5-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

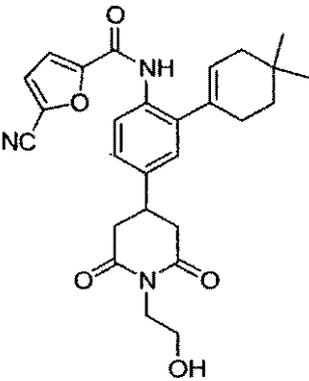
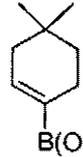
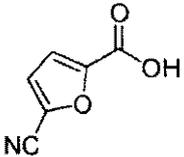
15 A una solución de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-ciclohex-1-enil-4-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-fenil]-amida (como se ha preparado en la etapa anterior, 5,4 mg, 0,015 mmol) y piridina (3,0 µl, 0,037 mmol) en 0,5 ml de THF a -78 °C se le añadió una solución de trifosgeno (1,8 mg, 0,0061 mmol) en 0,5 ml de DCM. La mezcla resultante se calentó a TA y se continuó agitando durante 1 h en una atmósfera de Ar. La retirada del disolvente a presión reducida seguido de cromatografía ultrarrápida del residuo sobre gel de sílice (MeOH al 1-2%-DCM) dio 2,8 mg (48%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (CD₃OD; 400 MHz): δ 8,01 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 5,66 (m, 1H), 4,65 (dd, 2H, J = 10,9, 10,9 Hz), 4,45 (dd, 2H, J = 10,9, 4,9 Hz), 3,72 (m, 1H), 2,24 (m, 4H), 1,70-1,88 (m, 4H). Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para C₂₁H₂₀N₄O₄, 393,2 (M+H), encontrado 393,1.

Los siguientes ejemplos se produjeron de acuerdo con los procedimientos de los ejemplos anteriores con los reactivos correspondientes que se indican a continuación en la tabla:

Ejemplo N°	Nombre	Estructura	Referencia de Procedimiento	Reactivos
16	{4-[1,3-bis-(2-Hidroxi-etil)-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Ej. 4, etapas (a)-(c); Ej. 7	Br(CH ₂) ₂ OSi-t-BuMe ₂ (Aldrich Chemical Co.)

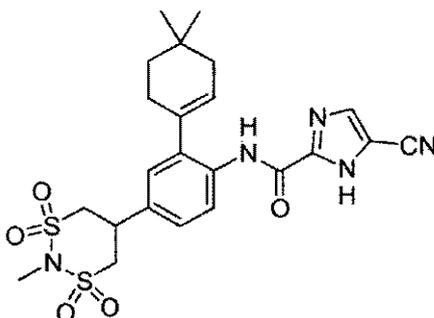
(Cont.)				
Ejemplo N°	Nombre	Estructura	Referencia de Procedimiento	Reactivos
17	<i>[4-(1,3-Dietil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>		Ej. 4, etapas (a)-(c); Ej. 7	 Etl; B(OH) ₂ (Combi-Blocks, Inc.)
18	<i>[2-(4,4-Dietil-ciclohex-1-enil)-4-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil]-amida del ácido 4-Ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>		Ej. 4, etapas (a)-(c); Ej. 7	 (WO 2005063705)
19	<i>[4-(1,1-Dioxo-1λ⁶-[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-2-(4-etil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>		Ej. 4, etapas (a)-(b); Ej. 5	 (WO 2005063705)
20	<i>[4-(2,6-Dimetil-1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-2-espiro[4.5]dec-7-en-8-il-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>		Ej. 4, etapas (a)-(b); Ej. 5, etapa (a); Ej. 11	 (WO 2005063705)

21	<p><i>[2-Ciclohex-1-enil-4-(2,6-dimetil-1,1-dioxo-1λ⁶[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico</i></p>		Ej. 11	 <p>(Canadian J. Chem. 59, 2673 (1981))</p>
22	<p><i>[4-(2,6-Dimetil-1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-2-espiro[2.5]oct-5-en-6-il-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i></p>		Ej. 4, etapas (a)-(b); Ej. 5, etapa (a); Ej. 11	 <p>(WO 2005063705)</p>
23	<p><i>[4-(2,6-Dioxo-piperidin-4-il)-2-espiro[3.5]non-6-en-7-il-fenil]-amida del ácido 4-cloro-1H-imidazol-2-carboxílico</i></p>		Ej. 2	 <p>(WO 2005063705);</p>  <p>(Ejemplo 44, etapa (b))</p>

24	<p><i>{2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[1-(2-hidroxi-etil)-2,6-dioxo-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico</i></p>		<p>H₂N(CH₂)₂OH;</p>  <p>B(OH)₂</p> <p>(Combi-Blocks, Inc.);</p>  <p>(WO 2004096795 A2)</p>
----	---	---	--

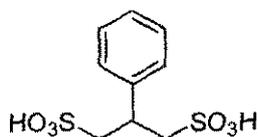
Ejemplo 25

[2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(2-metil-1,1,3,3-tetraoxo-1 λ ,3 λ -6-[1,3,2]ditiazinan-5-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



5

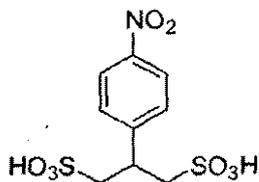
b) Ácido 2-fenil-propano-1,3-disulfónico



10

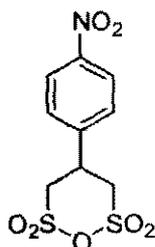
A ácido 2-fenil-propen-1,3-disulfónico (J. Amer. Chem. Soc., 66, 1105-9 (1944)) en THF-agua (1:1) se le añadió 10% en peso de paladio al 5% sobre carbono y la mezcla se hidrogenó en un agitador Parr a una presión de 0,10 MPa (15 lb) de hidrógeno hasta que se completó la reacción por cromatografía de capa fina (TLC). La mezcla se filtró (Celite) y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título.

c) Ácido 2-(4-nitro-fenil)-propano-1,3-disulfónico



Se trató ácido 2-fenil-propano-1,3-disulfónico (como se ha preparado en la etapa anterior) con H_2SO_4 concentrado y HNO_3 humeante de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, etapa (a), proporcionando el compuesto del título.

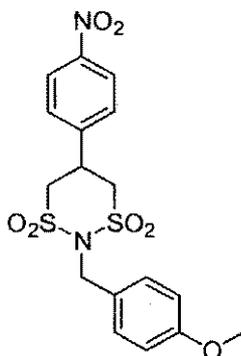
c) 2,2,6,6-Tetraóxido de 4-(4-nitro-fenil)-[1,2,6]oxaditiano



5

Se trató ácido 2-(4-nitro-fenil)-propano-1,3-disulfónico (como se ha preparado en la etapa anterior) con POCl_3 como se describe en Chem. Berichte., 91, 1512-15 (1958) y el compuesto del título se aisló y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

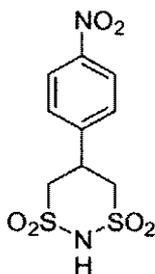
d) 1,1,3,3-Tetraóxido de 2-(4-metoxi-bencil)-5-(4-nitro-fenil)-[1,3,2]ditiazinano



10

Una solución de 2,2,6,6-tetraóxido de 4-(4-nitro-fenil)-[1,2,6]oxaditiano (como se ha preparado en la etapa anterior) se trató con 4-metoxi-bencilamina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, etapa (c), proporcionando el compuesto del título.

e) 1,1,3,3-Tetraóxido de 5-(4-nitro-fenil)-[1,3,2]ditiazinano



15

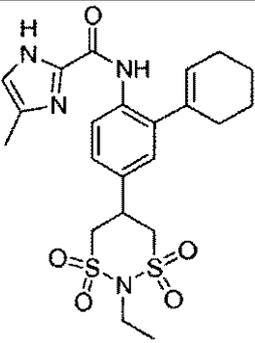
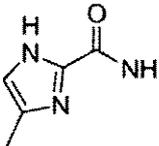
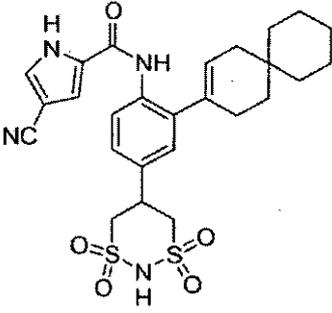
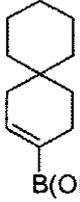
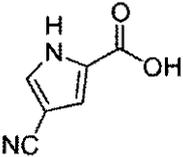
Se trató 1,1,3,3-tetraóxido de 2-(4-metoxi-bencil)-5-(4-nitro-fenil)-[1,3,2]ditiazinano (como se ha preparado en la etapa anterior) con nitrato amónico de cerio (CAN) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, etapa (d),

proporcionando el compuesto del título.

f) [2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(2-metil-1,1,3,3-tetraoxo-1 λ^6 ,3 λ^6 -[1,3,2]ditiazinan-5-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

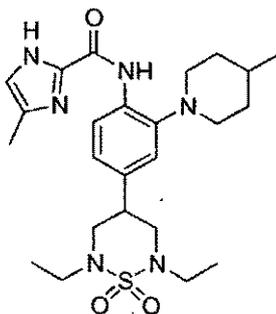
- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 1,1,3,3-tetraóxido de 5-(4-nitro-fenil)-[1,3,2]ditiazinano (como se ha preparado en la etapa anterior) usando procedimientos similares a los que se encuentran en el Ejemplo 1, etapas (i)-(m).

Los siguientes compuestos se prepararon por procedimientos similares a los ejemplos anteriores y con los reactivos correspondientes como se indica en la tabla.

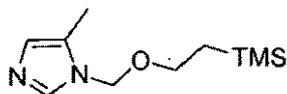
26	<p>[2-Ciclohex-1-enil-4-(2-etil-1,1,3,3-tetraoxo-1λ^6,3λ^6-[1,3,2]ditiazinan-5-il)-fenil]-amida del ácido 4-metil-1H-imidazol-2-carboxílico</p>		<p>Ej. 25 anterior, etapas (a)-(c), (e)-(f)</p>	<p>EtNH₂;</p>  <p>(Ejemplo 28, etapa (c))</p>
27	<p>[2-Espiro[5.5]undec-2-en-3-il-4-(1,1,3,3-tetraoxo-1λ^6,3λ^6-[1,3,2]ditiazinan-5-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico</p>		<p>Ej. 25 anterior</p>	 <p>(WO 2005063705);</p>  <p>(Canadian J. Chem. 59, 2673 (1981))</p>

10 **Ejemplo 28**

[4-(2,6-Dietil-1,1-dioxo-1 λ^6 -[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-metil-1H-imidazol-2-carboxílico

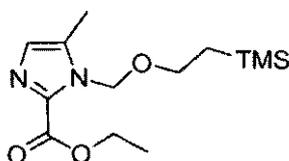


a) 5-Metil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol



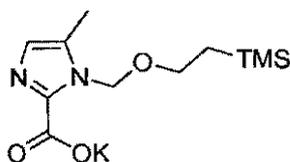
5 A una solución de 4-metilimidazol (2,70 g, 33,0 mmol) en 10 ml de acetonitrilo a 0 °C se le añadió trietilamina (NEt₃) (4,00 g, 39,6 mmol) y cloruro de acetilo (2,80 g, 36,3 mmol). Se dejó que la mezcla alcanzara la TA, después se filtró para retirar el ppt y el filtrado se concentró, dando 1-(4-metilimidazol-1-il)-etanona, que se usó sin purificación
 10 adicional en la siguiente etapa. A una solución de 1-(4-metilimidazol-1-il)-etanona (4,10 g, 33,0 mmol) en 15 ml de acetonitrilo se añadió SEM-Cl (5,80 g, 35,0 mmol) y la solución se agitó a 25 °C durante 10 h. Los disolventes se retiraron por evaporación, al residuo se le añadieron 100 ml de NaOH 2,5 M y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se extrajo con éter (3 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El compuesto del título se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 75%/hexanos, dando 4,30 g (61%) de un aceite incoloro: Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para C₁₀H₂₀N₂O₄Si, 213,1 (M+H), encontrado 213,1.

b) Éster etílico del ácido 5-metil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico



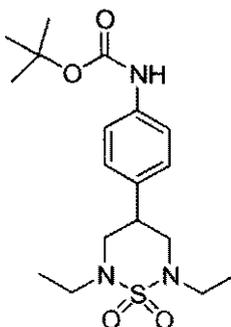
15 A una solución de 5-metil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol (como se ha preparado en la etapa anterior, 0,320 g, 1,50 mmol) en 5 ml de THF a -78 °C se le añadió n-BuLi (0,80 ml, 2 M en ciclohexano), se dejó que la mezcla alcanzara la TA y se agitó durante 30 min. La mezcla se enfrió a -78 °C, se añadió cianoformiato de etilo (0,160 g, 1,65 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 10 h a TA. La reacción se diluyó con 15 ml de EtOAc y se lavó con NaHCO₃ (2 x 15 ml) y salmuera (15 ml). El compuesto del título se eluyó de una SPE de 20 g con EtOAc al 50%/hexanos, dando 0,160 g (38%) de un aceite de color pardo claro: Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para C₁₃H₂₄N₂O₃Si, 285,2 (M+H), encontrado 284,9.

c) 5-Metil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico



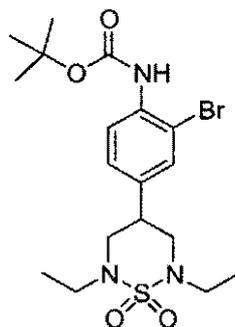
25 A una solución de éster etílico del ácido 5-metil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en la etapa anterior, 0,090 g, 0,32 mmol) en 2 ml de alcohol etílico (EtOH) a TA se le añadieron 0,16 ml de KOH 2 N. La mezcla se agitó durante 1 h y después se concentró y se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido que se usó sin purificación adicional.

d) Éster terc-butílico del ácido [4-(2,6-dietil-1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-carbámico



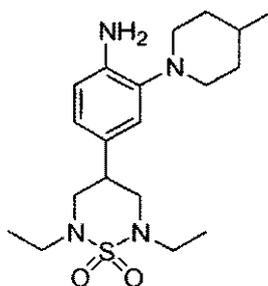
30 El compuesto del título se preparó a partir de N-[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-acetamida (como se ha preparado en el Ejemplo 5, etapa (a)) y Etl siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, etapa (a).

e) **Éster *tert*-butílico del ácido [2-bromo-4-(2,6-dietil-1,1-dioxo-1 λ ⁶-[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-carbámico**



5 El compuesto del título se preparó a partir de éster *tert*-butílico del ácido [4-(2,6-dietil-1,1-dioxo-1 λ ⁶-[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-carbámico (como se ha preparado en la etapa anterior) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, etapa (b).

f) **4-(2,6-Dietil-1,1-dioxo-1 λ ⁶-[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenilamina**

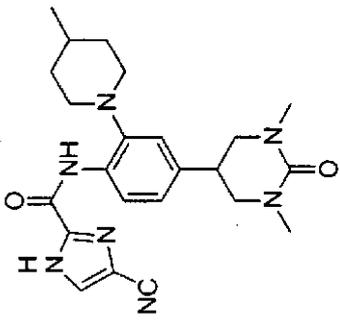
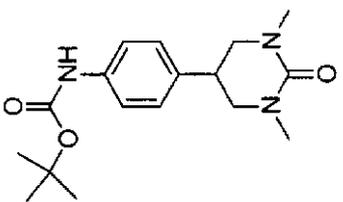
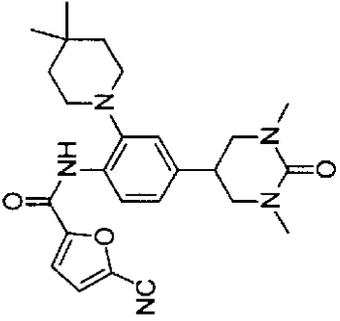
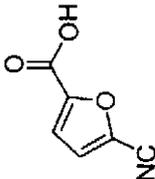


10 El compuesto del título se preparó a partir de éster *tert*-butílico del ácido [2-bromo-4-(2,6-dietil-1,1-dioxo-1 λ ⁶-[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-fenil]-carbámico (como se ha preparado en la etapa anterior) y 4-metilpiperidina siguiendo el procedimiento de la bibliografía de Buchwald (Org. Lett., 4, 2885-8 (2002)). El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una mezcla de disolventes adecuados. Después del aislamiento, la retirada del grupo protector BOC del intermedio resultante se realizó agitando a TA en TFA-DCM (1:2), supervisando su terminación por TLC y después concentrando al vacío.

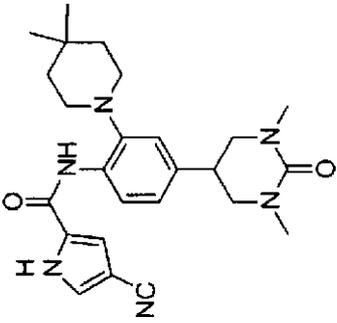
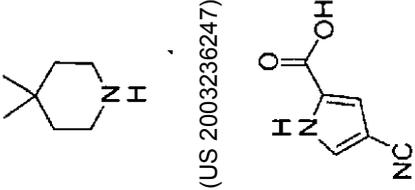
15 **g) [4-(2,6-Dietil-1,1-dioxo-1 λ ⁶-[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-metil-1H-imidazol-2-carboxílico**

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(2,6-dietil-1,1-dioxo-1 λ ⁶-[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenilamina (como se ha preparado en la etapa anterior) y sal potásica del ácido 5-metil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado anteriormente en este ejemplo, etapa (c)) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, etapas (d)-(e).

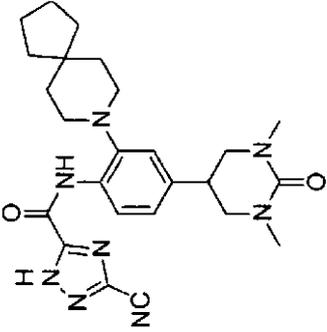
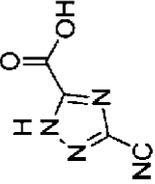
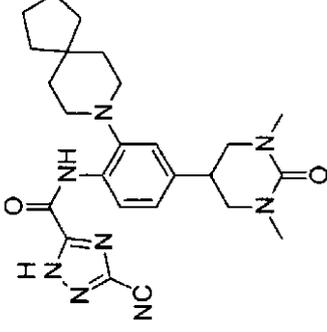
20 Los siguientes compuestos se prepararon por procedimientos similares a los del ejemplo anterior, con o sin procedimientos adicionales, y con los reactivos correspondientes que se indican en la tabla.

Ejemplo N°	Nombre	Estructura	Referencia de Procedimiento	Reactivos
29	[4-(1,3-Dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Ejemplo 7, etapa (a); Ejemplo 4, etapa (b); Ejemplo 7, etapa (d); Ejemplo 28, etapas (e)-(f)	 <p>(Ejemplo 7, etapa (a))</p>
30	[4-(1,3-Dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-2-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico		Ejemplo 29	 <p>(US 2003236247); (WO 2004.096795 A2)</p>

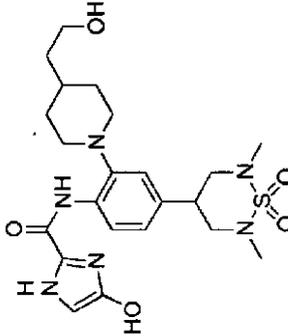
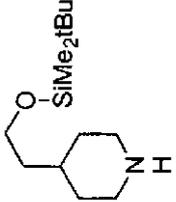
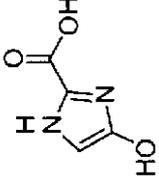
(cont.)

Ejemplo N°	Nombre	Estructura	Referencia de Procedimiento	Reactivos
31	[4-(1,3-Dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-2-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico		Ejemplo 29	 <p>(US 2003236247)</p> <p>(Canadian J. Chem. 59,2673(1981))</p>

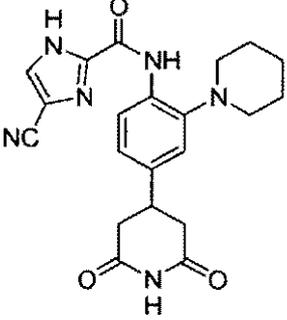
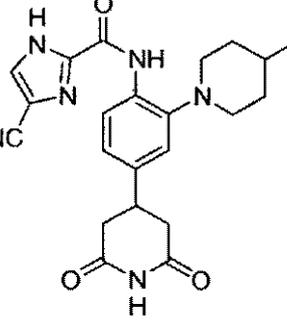
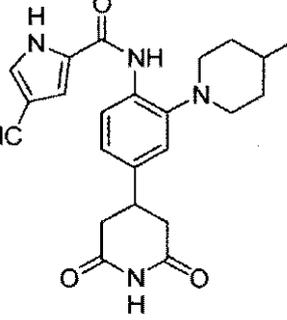
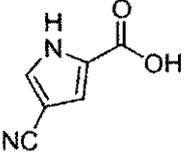
(cont.)

Ejemplo N°	Nombre	Estructura	Referencia de Procedimiento	Reactivos
32	<i>[2-(8-Aza-espiro[4.5]dec-8-il)-4-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-fenil-amida del ácido 5-ciano-2H-1,2,4-triazol-3-carboxílico</i>		Ejemplo 29	 <p>(J. Med. Chem., 8, 766-76(1965));</p>  <p>(Hecheng Huaxue, 11 (4), 351-353 (2003))</p>
33	<i>[4-(2,6-Dimetil-1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,6]tiaiazinan-4-il)-2-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-fenil-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>		Ejemplo 28	 <p>(US 2003236247)</p>

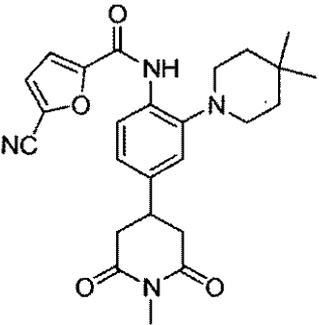
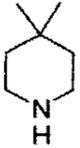
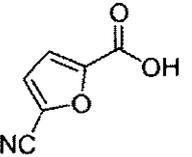
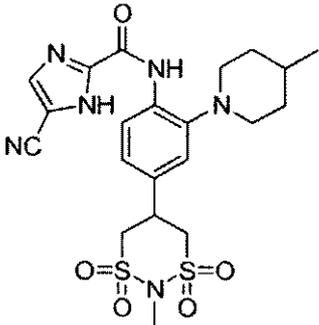
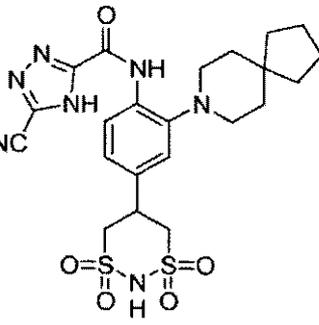
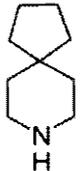
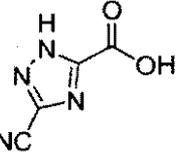
(cont.)

Ejemplo N°	Nombre	Estructura	Referencia de Procedimiento	Reactivos
34	<p>{4-(2,6-Dimetil-1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperidin-1-il]-fenil}-amida del ácido 4-hidroxi-1H-imidazol-2-carboxílico</p>		Ejemplo 28	 (WO 9811086 A1);  Berichte, 58B, 1346-53(1925)

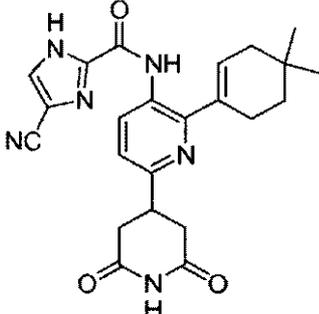
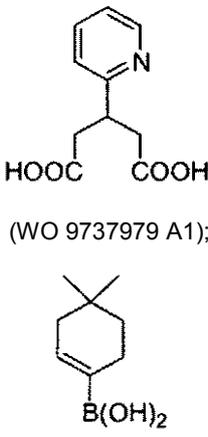
Los siguientes compuestos se prepararon por procedimientos similares a los ejemplos anteriores con procedimientos adicionales y con los reactivos correspondientes que se indican en la tabla.

Ejemplo N°	Nombre	Estructura	Referencia de Procedimiento	Reactivos
35	[4-(2,6-Dioxo-piperidin-4-il)-2-piperidin-1-il-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Ejemplo 1, etapas (a)-(j); Ejemplo 28, etapa (e); Ejemplo 1, etapas (l)-(m)	
36	[4-(2,6-Dioxo-piperidin-4-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Ejemplo 1, etapas (a)-(j); Ejemplo 28, etapa (e); Ejemplo 1, etapas (1)-(m)	
37	{4-(1,6-Dioxo-piperidin-4-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico		Ejemplo 1, etapas (a)-(j); Ejemplo 28, etapa (e); Ejemplo 1, etapas (1)-(m)	 (Canadian J. Chem. 59, 2673 (1981))

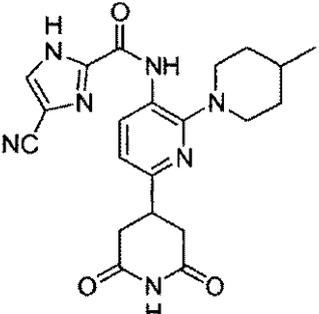
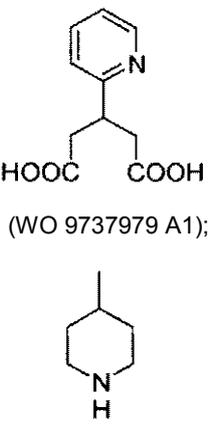
(Cont.)

Ejemplo N°	Nombre	Estructura	Referencia de Procedimiento	Reactivos
38	<i>[2-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-4-(1-metil-2,6-dioxo-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico</i>		Ejemplo 15, (a)-(b); Ejemplo 4, (a) y (d); Ejemplo 28, etapa (e); Ejemplo 1, etapas (l)-(m)	MeNH ₂ ;  (US 2003236247);  (WO 2004096795 A2)
39	<i>[2-(4-Metil-piperidin-1-il)-4-(2-metil-1,1,3,3-tetraoxo-1λ⁶, 3λ⁶-[1,3,2]ditiazinan-5-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>		Ejemplo 25, etapas (a)-(d); Ejemplo 1, etapa (i); Ejemplo 43, etapa (c); Ejemplo 4, etapa (d); Ejemplo 28, etapa (e); Ejemplo 1, etapas (1)-(m)	MeNH ₂
40	<i>[2-(8-Aza-espiro [4.5]dec-8-il)-4-(1,1,3,3-tetraoxo-1λ⁶, 3λ⁶-[1,3,2]ditiazinan-5-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-4H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico</i>		Ejemplo 25, etapas (a)-(d); Ejemplo 15, etapa (c); Ejemplo 43, etapa (c); Ejemplo 4, etapas (a) y (d); Ejemplo 28, etapa (e); Ejemplo 1, etapas (1)-(m); Ejemplo 2, etapa (d)	 (J. Med. Chem., 8, 766-76 (1965));  (Hecheng Huaxue, 11(4), 351-353 (2003))

El siguiente compuesto se preparó por procedimientos similares a los ejemplos anteriores con procedimientos adicionales y con los reactivos correspondientes que se indican en la tabla.

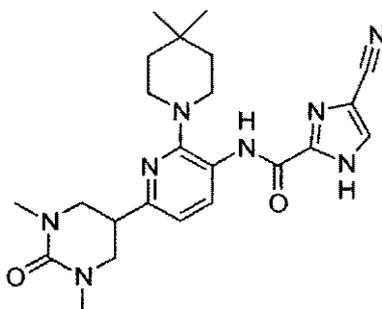
Ejemplo N°	Nombre	Estructura	Referencia de Procedimiento	Reactivos
41	<i>[6-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-2',6'-dioxo-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>		Ejemplo 2	 (WO 9737979 A1); (Combi-Blocks, Inc.)

El siguiente compuesto se preparó por procedimientos similares a los ejemplos anteriores con procedimientos adicionales y con los reactivos correspondientes que se indican en la tabla.

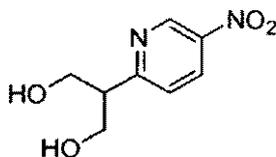
Ejemplo N°	Nombre	Estructura	Referencia de Procedimiento	Reactivos
42	<i>(4-Metil-2'',6''-dioxo-3,4,5,6,1'',2'',3'',4'',5'',6''-decahidro-2H-[1,2',6',4'']terpiridin-3'-il)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>		Ejemplo 2, etapas (a)-(d); Ejemplo 1, etapas (i); Ejemplo 4, etapa (a); Ejemplo 43; etapa (h); Ejemplo 1, etapas (1)-(m)	 (WO 9737979 A1);

5 Ejemplo 43

[6'-(1,3-Dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-3'-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

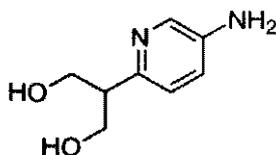


a) **2-(5-Nitro-piridin-2-il)-propano-1,3-diol**



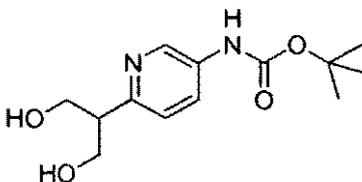
El compuesto del título se preparó a partir de 2-piridin-2-il-propano-1,3-diol (Tetrahedron: Asymmetry 8(13), 2175-2187 (1997)) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 2, etapa (a).

5 b) **2-(5-Amino-piridin-2-il)-propano-1,3-diol**



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-nitro-piridin-2-il)-propano-1,3-diol (como se ha preparado en la etapa anterior) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1, etapa (i).

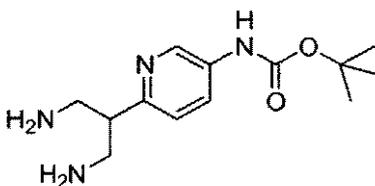
c) **Éster *terc*-butílico del ácido [6-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-piridin-3-il]-carbámico**



10

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-amino-piridin-2-il)-propano-1,3-diol (como se ha preparado en la etapa anterior) y (BOC)₂O de acuerdo con procedimientos convencionales encontrados en "Protective Groups in Organic Synthesis", por Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc. NY, (1999).

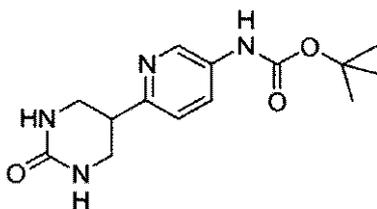
d) **Éster *terc*-butílico del ácido [6-(2-amino-1-aminometil-etil)-piridin-3-il]-carbámico**



15

El compuesto del título se preparó a partir de éster *terc*-butílico del ácido [6-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-piridin-3-il]-carbámico (como se ha preparado en la etapa anterior) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 4, etapa (b).

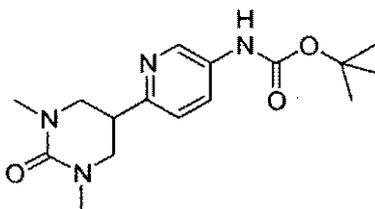
e) **Éster *terc*-butílico del ácido [6-(2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-piridin-3-il]-carbámico**



20 El compuesto del título se preparó a partir de éster *terc*-butílico del ácido [6-(2-amino-1-aminometil-etil)-piridin-3-il]-

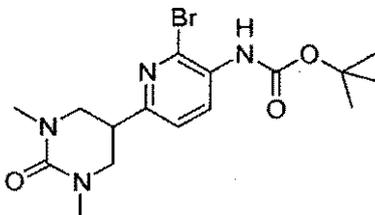
carbámico (como se ha preparado en la etapa anterior) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 4, etapa (c).

f) Éster *terc*-butílico del ácido [6-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-piridin-3-il]-carbámico



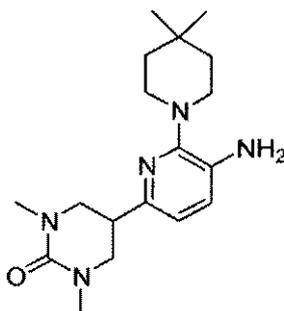
5 El compuesto del título se preparó a partir de éster *terc*-butílico del ácido [6-(2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-piridin-3-il]-carbámico (como se ha preparado en la etapa anterior) de acuerdo el procedimiento en el Ejemplo 7, etapa (a).

g) Éster *terc*-butílico del ácido [2-bromo-6-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-piridin-3-il]-carbámico



10 El compuesto del título se preparó a partir de éster *terc*-butílico del ácido [6-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-piridin-3-il]-carbámico (como se ha preparado en la etapa anterior) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 4, etapa (d).

h) 5-(3'-Amino-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-6-il)-1,3-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ona



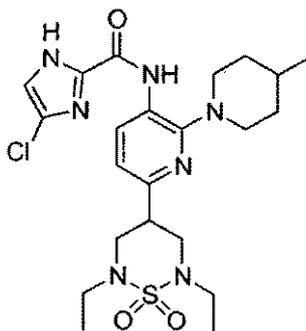
15 El compuesto del título se preparó a partir de éster *terc*-butílico del ácido [2-bromo-6-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-piridin-3-il]-carbámico (como se ha preparado en la etapa anterior) y 4,4-dimetilpiperidina (US 2003236247) siguiendo el procedimiento de Buchwald de la bibliografía (Org. Lett., 4, 2885-8 (2002)). El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una mezcla de disolventes adecuados. Después del aislamiento, la retirada del grupo protector BOC del intermedio resultante se realizó por agitación a TA en TFA-DCM (1:2), supervisando su terminación por TLC y después concentrando al vacío.

20 **i) [6'-(1,3-Dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-3'-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

El compuesto del título se preparó a partir de 5-(3'-amino-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-6-il)-1,3-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ona (como se ha preparado en la etapa anterior) de acuerdo con los procedimientos en el Ejemplo 1, etapas (l) y (m).

Ejemplo 44

25 **[6'-(2,6-Dietil-1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-4-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-3'-il]-amida del ácido 4-cloro-1H-imidazol-2-carboxílico**



a) Éster etílico del ácido 4-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico



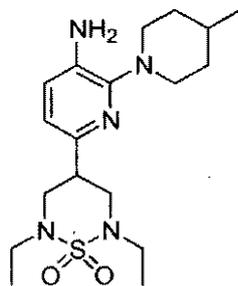
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 51, etapa (b), sustituyendo *N*-cloro-succinimida (NCS) por NBS. Espectro de masas (IEN, *m/z*): Calc. para C₁₂H₂₁ClN₂O₃Si, 305,1 (M+H), encontrado 304,7.

b) Sal potásica de 4-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato



10 El compuesto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido 4-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (preparado en la etapa anterior) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1, etapa (d). Espectro de masas (IEN, *m/z*): Calc. para C₁₀H₁₆ClKN₂O₃Si, 277,1 (M+H-K), encontrado 276,7.

c) 6'-(2,6-Dietil-1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-4-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-3'-ilamina



15 El compuesto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido 4-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (preparado en la etapa anterior) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1, etapas (a)-(h) sustituyendo EtI por Me₂SO₄.

d) [6'-(2,6-Dietil-1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-4-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-3'-il]-amida del ácido 4-cloro-1H-imidazol-2-carboxílico

20 El compuesto del título se preparó a partir de 6'-(2,6-dietil-1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-4-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-3'-ilamina (como se ha preparado en la etapa anterior) y sal potásica de 4-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato (como se ha preparado en este ejemplo, etapa (b) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, etapa (1)) seguido del procedimiento del Ejemplo 1, etapa (m).

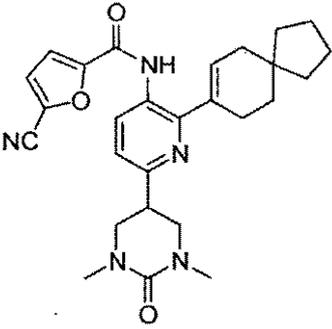
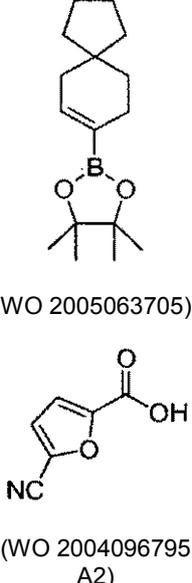
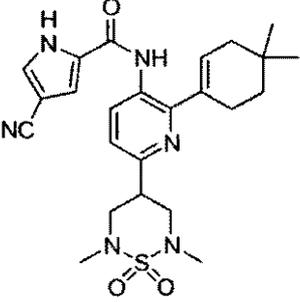
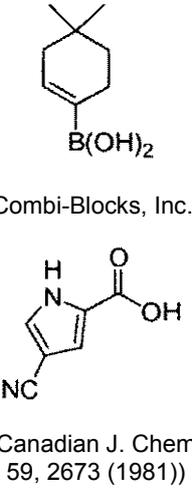
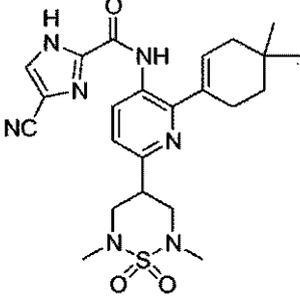
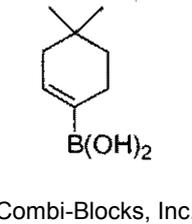
Los siguientes compuestos se prepararon por procedimientos similares a los del ejemplo anterior con los reactivos correspondientes como se indica en la tabla.

Ejemplo N°	Nombre	Estructura	Referencia de Procedimiento	Reactivos
45	<i>[6'-(1,3-Dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-3'-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>		Ejemplo 44	 (US 2003236247); (Ejemplo 1, etapa (d))
46	<i>[6'-(2,6-Dimetil-1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-4-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-3'-il]-amida del ácido 5-ciano-2H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico</i>		Ejemplo 44	 (Hecheng Huaxue, 11(4), 351-353 (2003))

5 Los siguientes compuestos se prepararon por procedimientos similares a los de los ejemplos anteriores con modificaciones y con los reactivos correspondientes como se indica en la tabla.

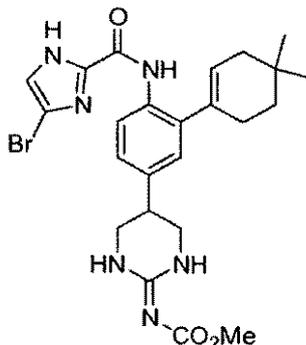
Ejemplo N°	Nombre	Estructura	Referencia de Procedimiento	Reactivos
47	<i>[2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>		Ejemplo 43, etapas(a)-(g);Ejemplo 3, etapas (a) y (c);Ejemplo 1, etapa (1)-(m)	 (Combi-Blocks, Inc.)

(Cont.)

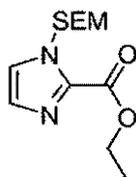
Ejemplo N°	Nombre	Estructura	Referencia de Procedimiento	Reactivos
48	<i>[6-(1,3-Dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-2-espiro[4.5]dec-7-en-8-il-piridin-3-il]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico</i>		Ejemplo 43, etapas(a)-(g); Ejemplo 3, etapa (a) y (c); Ejemplo 1, etapa (1)-(m)	 (WO 2005063705); (WO 2004096795 A2)
49	<i>[2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(2,6-dimetil-1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,6]tiadiazinan-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-Ciano-1H-pirrol-2-carboxílico</i>		Ejemplo 43, etapas (a)-(d); Ejemplo 5, etapa(a); Ejemplo 11, etapas (a)-(d)	 (Combi-Blocks, Inc.); (Canadian J. Chem. 59, 2673 (1981))
50	<i>[2-(4,4-Dimetil-ciclohex-1-enil)- 6-(2,6-dimetil-1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,6] tiadiazinan-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>		Ejemplo 43, etapas (a)-(d); Ejemplo 5, etapa (a); Ejemplo 11, etapas (a)-(e)	 (Combi-Blocks, Inc.)

Ejemplo 51

Éster metílico del ácido {5-[4-[(4-bromo-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahidro-pirimidin-2-ilideno}-carbámico

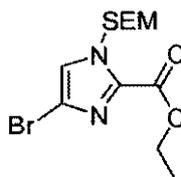


5 **a) Éster etílico del ácido 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico**



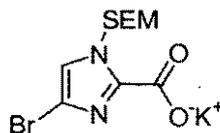
10 Un matraz cargado con éster etílico del ácido 1H-imidazol-2-carboxílico (1,03 g, 7,36 mmol), K₂CO₃ (2,00 g, 14,5 mmol), SEM-Cl (1,56 ml, 8,89 mmol) y 20 ml de acetona se agitó durante 10 h a TA. La reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con NaHCO₃ (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El compuesto del título se eluyó de un SPE de 20 g con EtOAc al 50%/hexanos, dando 1,50 g (76%) de un aceite incoloro. Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para C₁₂H₂₂N₃O₃Si, 271,1 (M+H), encontrado 271,1.

b) Éster etílico del ácido 4-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico



15 A una solución de éster etílico del ácido 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (0,20 g, 0,74 mmol) (preparado en la etapa anterior) en 2 ml de CH₃CN se le añadió NBS (0,13 g, 0,74 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se concentró y el compuesto del título se purificó por elusión de una columna SPE de 20 g con EtOAc al 20%/hexanos, dando 0,10 g (39%) de un aceite incoloro. Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para C₁₂H₂₁BrN₂O₃Si, 349,0 (M+H), encontrado 348,7.

c) Sal potásica de 4-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato



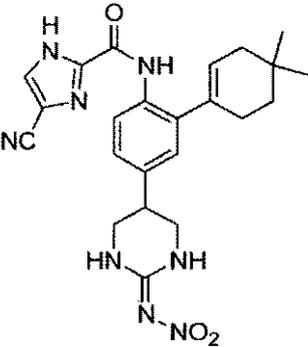
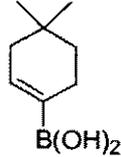
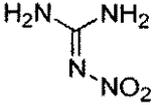
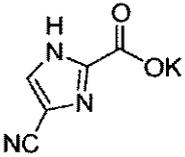
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1, etapa (d). Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para C₁₀H₁₆BrKN₂O₃Si, 322,0 (M+H-K), encontrado 322,6.

d) Éster metílico del ácido {5-[4-[(4-bromo-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahidro-pirimidin-2-ilideno}-carbámico

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos en el Ejemplo 12, sustituyendo sal potásica de

4-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato (como se ha preparado en este ejemplo, etapa (c)) por sal potásica de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato y sustituyendo ácido 4,4-dimetil-ciclohex-1-enilborónico por ácido ciclohex-1-enilborónico.

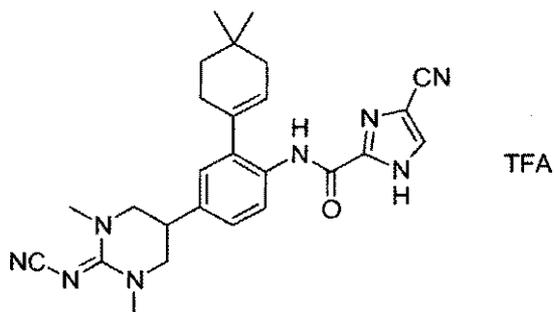
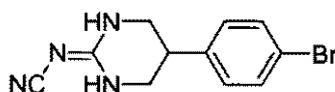
5 Los Ejemplos 52 y 53 se prepararon por procedimientos similares a los del ejemplo anterior con los reactivos correspondientes como se indica en la tabla.

Ejemplo N°	Nombre	Estructura	Referencia de Procedimiento	Reactivos
52	<i>[4-(2-Nitroimino-hexahidropirimidin-5-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>		Ejemplo 51	 <p>B(OH)₂</p> <p>(Combi-Blocks, Inc.);</p>  <p>(Aldrich Chemical Co., Inc.);</p>  <p>(Ejemplo 1, etapa (d))</p>

(Cont.)				
Ejemplo N°	Nombre	Estructura	Referencia de Procedimiento	Reactivos
53	{5-[4-[(4-Ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahidro-pirimidin-2-ilideno)-carbámico éster metílico del ácido		Ejemplo 51	 B(OH) ₂ (Combi-Blocks, Inc.); (Helv. Chim. Acta, 35, 1005-20 (1952)); (Ejemplo 1, etapa (d))

Ejemplo 54

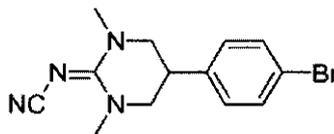
- 5 **Sal de ácido trifluoroacético de [4-(2-cianoimino-1,3-dimetil-hexahidro-pirimidin-5-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

**a.) 5-(4-Bromo-fenil)-tetrahidro-pirimidin-2-iliden-cianamida**

- 10 A una suspensión agitada de 2-(4-bromo-fenil)-propano-1,3-diol (462 mg , 2,00 mmol, JACS, 125(46), 13948) en DCM (50 ml) y Et₃N (0,7 ml, 5 mmol) se le añadió MsCl (0,3 ml, 4,0 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se dejó

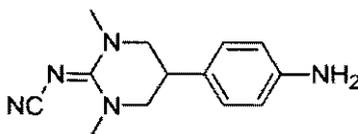
calentar a TA, se agitó durante 4 h y se trató con NaHCO_3 sat. (50 ml). La fase de DCM se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El bismesilato resultante se secó a alto vacío durante 2 h y se disolvió de nuevo en DMF (5 ml). A esta mezcla se le añadió NaN_3 (0,52 g, 8,0 mmol). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y se trató con agua (10 ml). Después, el producto se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. La diazida resultante se secó a alto vacío durante 2 h y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La diazida (280 mg, 1 mmol) se disolvió en MeOH (5 ml) y Et_3N (1,4 ml, 10 mmol) y la solución resultante se puso en una atmósfera de N_2 . A esta solución se le añadió propanoditiol (1,0 ml, 10 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante una noche y se concentró, obteniendo un aceite viscoso que se secó a alto vacío durante 2 h, se disolvió en éter (20 ml) y se trató con HCl 2 M en éter (10 ml, 20 mmol). La suspensión resultante se sonicó durante 5 min y se agitó durante 5 h. El precipitado formado se recogió por filtración por succión se secó al vacío, obteniendo diclorhidrato de 2-(4-bromo-fenil)-propano-1,3-diamina que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. La sal diclorhidrato (302 mg, 1 mmol) se añadió a una solución de Et_3N (0,7 ml, 5 mmol) y *N*-cianoditiocarbato de dimetilo (146 mg, 1,00 mmol) en EtOH (10 ml). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y se agitó durante 2 h más. El precipitado formado se recogió por filtración por succión, obteniendo 92 mg (33%) del compuesto del título. Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrN}_4$, 279,0 (M+H), encontrado 279,1.

b) 5-(4-Bromo-fenil)-1,3-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-iliden-cianamida



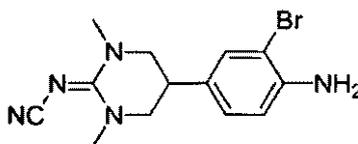
A una suspensión de NaH (80 mg, 2 mmol) en DMF seca (10 ml), se le añadió gota a gota 5-(4-bromofenil)-tetrahidro-pirimidin-2-iliden-cianamida (279 mg, 1,00 mmol, como se ha preparado en la etapa anterior) en DMF (5 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min, se enfrió de nuevo a 0 °C y se trató con Mel (0,24 ml, 4,0 mmol). La mezcla se dejó calentar a TA, se agitó durante 2 h, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fases de DCM se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El sólido obtenido se suspendió en hexano, se sonicó durante 5 min y el precipitado se recogió por filtración por succión 173 mg, 62%. Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrN}_4$, 307,0 (M+H), encontrado 307,4.

c) 5-(4-Amino-fenil)-1,3-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-iliden-cianamida



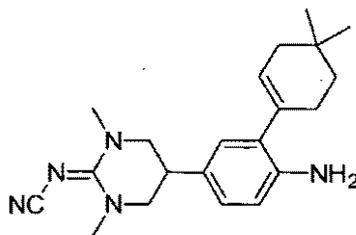
En un vial con tapa roscada que contenía tri-*terc*-butilfosfina (5,0 mg, 0,025 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (14,3 mg, 0,0250 mmol), $\text{Zn}[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]_2$ (116 mg, 0,300 mmol) y LiCl (12,6 mg, 0,300 mmol) en una atmósfera de Ar se añadió 5-(4-bromo-fenil)-1,3-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-iliden-cianamida (153 mg, 0,500 mmol), como se ha preparado en la etapa anterior) en THF (1 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche, se dejó enfriar a TA y se trató con HCl 1 N (0,2 ml). Después, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación, se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con NaOH 1 N (5 ml). Las fases de DCM se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El sólido obtenido se purificó sobre sílice (EtOAc al 50%-100%/hexano), obteniendo 40 mg, 33% del compuesto del título. Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_5$, 244,10 (M+H), encontrado 244,2.

d) 5-(4-Amino-3-bromo-fenil)-1,3-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-iliden-cianamida



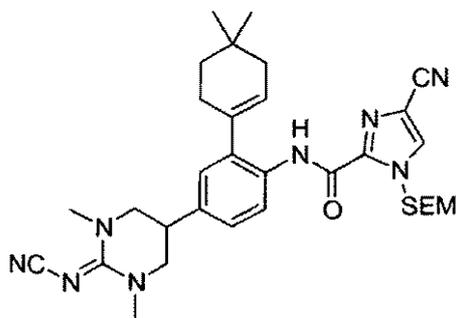
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de bromación del Ejemplo 1, etapa (j), usando 5-(4-amino-fenil)-1,3-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-iliden-cianamida como material de partida: Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrN}_5$, 322,1 (M+H), encontrado 322,2.

c) 5-[4-Amino-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-1,3-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-iliden-cianamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de acoplamiento de Suzuki del Ejemplo 3, etapa (a), usando ácido 4,4-dimetil-ciclohex-1-enil borónico y 5-(4-amino-3-bromofenil)-1,3-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-iliden-cianamida. Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para $C_{21}H_{29}N_5$, 352,2 (M+H), encontrado 352,4

- 5 **f) [4-(2-Cianoimino-1,3-dimetil-hexahidro-pirimidin-5-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico**



10 Se acopló 5-[4-amino-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-1,3-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-iliden-cianamida (como se ha preparado en la etapa anterior) a ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico, sal potásica (como se ha preparado en el Ejemplo 1) como se ha descrito en el Ejemplo 1, etapa (1), obteniendo el compuesto del título: Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para $C_{32}H_{44}NRO_2Si$, 601,3 (M+H), encontrado 601,3.

- 15 **g) Sal de ácido trifluoroacético de [4-(2-cianoimino-1,3-dimetil-hexahidro-pirimidin-5-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

El compuesto del título se sintetizó a partir de [4-(2-cianoimino-1,3-dimetil-hexahidro-pirimidin-5-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en la etapa anterior) como se ha descrito en el Ejemplo 7, etapa (e): RMN 1H (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8,22 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 5,82 (s a, 1H), 3,4-3,6 (m, 4H), 3,25 (s, 6H), 3,1-3,2 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,15 (s, 6H); Espectro de masas (IEN, m/z): Calc. para $C_{26}H_{30}N_8O$, 471,2 (M+H), encontrado 471,3.

20 **IV. Resultados**

Inmunoensayo de Competición de Polarización de Fluorescencia

Se usó un inmunoensayo de competición de polarización de fluorescencia para medir la inhibición por el compuesto de la fosforilación de CSF-1R de tirosina en un péptido sintético CSF-1R₅₅₅₋₅₆₈ (SYEGNSYTFIDPTQ). El ensayo se realizó en microplacas de 96 pocillos negras (Cat n° 42-000-0117, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). En cada pocillo se mezclaron 5 μ l de compuesto (en DMSO 4 %) con 2 μ l de CSF-1R 3,5 nM, $MgCl_2$ 25 mM en tampón de ensayo (HEPES 100 mM, pH 7,5, DTT 1 mM, Tween-20 0,01 %), y 2 μ l de péptido 1540 μ M en tampón de ensayo. La reacción de quinasa se inició añadiendo 1 μ l de ATP 10 mM en tampón de ensayo. Las concentraciones finales en la mezcla de reacción de 10 μ l fueron de HEPES 100 mM, pH 7,5, DTT 1 mM, Tween-20 0,01 %, DMSO 2 %, SYEGNSYTFIDPTQ 308 μ M, ATP 1 mM, $MgCl_2$ 5 mM y CSF-1R 0,7 nM. Se incluyeron pocillos de control positivo y negativo en cada placa, en los que el DMSO 4 % en tampón de ensayo substituyó al compuesto; además, los pocillos de control positivos recibieron 1,2 μ l de EDTA 50 mM antes del comienzo de la reacción.

Las placas se cubrieron y se incubaron a temperatura ambiente durante 80 minutos. Las reacciones se detuvieron por adición de 1,2 μ l de EDTA 50 mM. Cada pocillo recibió después 10 μ l de una mezcla 1:1:3 de anticuerpo anti-fosfotirosina 10X, indicador verde PTK 10X y un tampón de dilución FP, respectivamente (Cat. n° P2837, Invitrogen, Carlsbad, CA). Las placas se cubrieron, se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente y la polarización de fluorescencia se leyó en un lector de placa Analyst (Molecular Devices). Los ajustes de los instrumentos fueron: excitación 485 nm, emisión 530 nm, con un filtro de punto de corte de 505 nm; altura Z: mitad del pocillo; factor G:

0,93. En estas condiciones, los valores de polarización de fluorescencia para controles positivo y negativo fueron de aproximadamente 290 y 160, respectivamente, y se usaron para definir el 100 % y 0 % de inhibición de la reacción de CSF-1R. Los valores de CI_{50} indicados son la media de tres de al menos tres determinaciones.

Ensayo de Macrófagos Derivados de Médula Ósea de Ratón dirigido por CSF-1

- 5 Los macrófagos se derivaron por cultivo de médula ósea de ratón en alfa-MEM complementado con FCS (suero de ternero fetal) 10 % y CSF-1 de ratón recombinante 50 ng/ml en placas bacteriológicas. El sexto día, se separaron los macrófagos de las placas, se lavaron y se resuspendieron a 0,1 millones de células/ml en alfa-MEM que contenía FCS 10 %. Se distribuyeron cien μ l de suspensión celular por pocillo en placas de cultivo de 96 pocillos. Los pocillos se complementaron adicionalmente con la adición de 50 μ l de medio que contenía CSF-1 15 ng/ml, Indometacina 3 μ M y 3X de una serie de diluciones de compuestos de ensayo. Las células se cultivan durante 30 horas a 37°C y CO_2 5 %. Durante las seis horas finales, los cultivos se complementan con 30 μ l adicionales de medio que contienen una dilución 1:500 de bromodesoxiuridina (BrDU). Al final del periodo de cultivo, el medio se retira y se reemplaza con 200 de solución de fijación durante 30 minutos a temperatura ambiente. El fijador se retira después de las placas y se permite que las placas se sequen al aire. La incorporación de BrDU en las células fijas secas se cuantifica usando un ELISA específico (Cat X1327K) de Exalpha Corporation (Watertown MA). Los valores de fondo se determinan a partir de pocillos sin reactivo BrDU. Los valores de CI_{50} se calculan basándose en la señal de células estimuladas con CSF-1 sin compuesto presente.

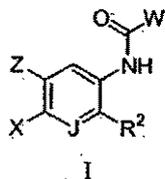
La Tabla 1 enumera los resultados de ensayo para compuestos representativos de la invención.

TABLA 1

Número de Ejemplo	CI_{50} (μ M)	BMDM (Ratón) con proliferación conducida por mCSF (μ M)
1	0,001	0,01
3	0,001	0,007
4	0,003	0,07
5	0,003	0,06
6	0,01	0,06
7	0,001	0,01
8	0,0004	0,003
9	0,001	0,005
10	N/D	0,1
11	0,002	0,002
12	0,003	0,04
13	0,002	0,1
14	0,001	0,004
15	>0,3	N/D
54	0,00042	0,039

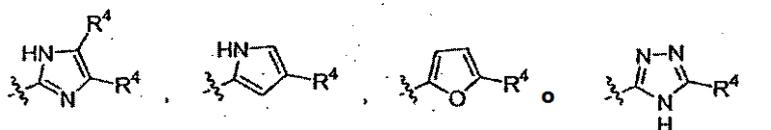
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



en la que:

5 W es



en la que R⁴ = H, F, Cl, Br, I, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, -alquilo C₍₁₋₃₎, -CO₂R⁵, CONR⁶R⁷, C≡CR⁸ o CN; en los que

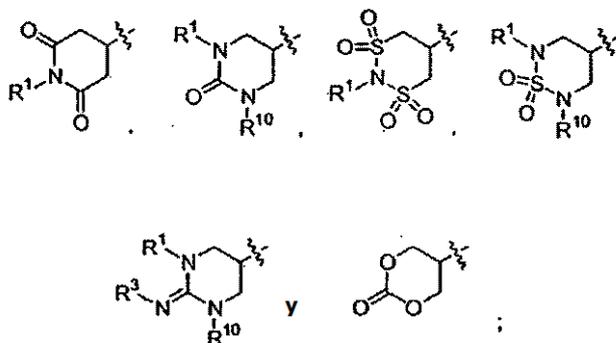
10 R⁵ = H, o -alquilo C₍₁₋₃₎;
 R⁶ = H, o -alquilo C₍₁₋₃₎;
 R⁷ = H, o -alquilo C₍₁₋₃₎; y
 R⁸ = H, -CH₂OH; o -CH₂CH₂OH;

15 R² es cicloalquilo, cicloalquenilo espiro-sustituido, heterociclilo, piperidinilo espiro-sustituido, tiofenilo, dihidrosulfonopirano, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo o dihidropirano, pudiendo estar cualquiera de los mismos sustituido independientemente con uno o dos cada uno de los siguientes: cloro, flúor, hidroxialquilo C₍₁₋₃₎ y alquilo C₍₁₋₄₎;

en el que los grupos cicloalquilo son anillos saturados o parcialmente insaturados compuestos de 3 a 8 átomos de carbono y en el que dicho anillo puede estar sustituido con hasta cuatro sustituyentes alquilo;

en el que los grupos cicloalquenilo espiro sustituidos son anillos cicloalquilo que comparten un solo átomo de carbono y en el que al menos uno de los anillos está parcialmente insaturado;

20 X está seleccionado entre el grupo que consiste en:



25 en las que R¹ y R¹⁰ son independientemente H, -CH₃ o alquilo C₂ C₅, opcionalmente sustituido con uno o dos de: Me, Et, OH, NH₂, NHMe, NMe₂, NEt, NEt₂, pirrolidinilo, piridilo, morfolino, CONH₂ o COOH y de tal manera que cuando cualquiera de dos heteroátomos está unido a dicho grupo alquilo C₂ a C₅ existen al menos dos átomos de carbono entre ellos, y
 R³ es -SO₂Me, SO₂Et, -CO₂R⁹, -NO₂ o -CN;
 en el que R⁹ es H o alquilo C₍₁₋₃₎;
 Z es H, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₃ o -CH₂OH; y
 J es CH o N; o

30 un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

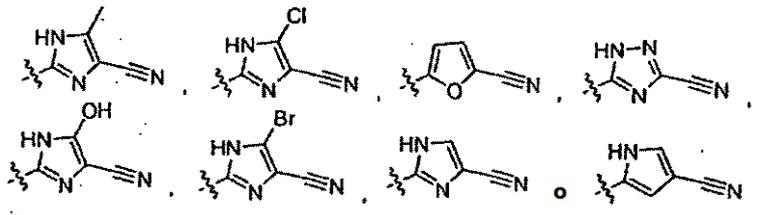
2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que:

R² está seleccionado entre el grupo que consiste en:

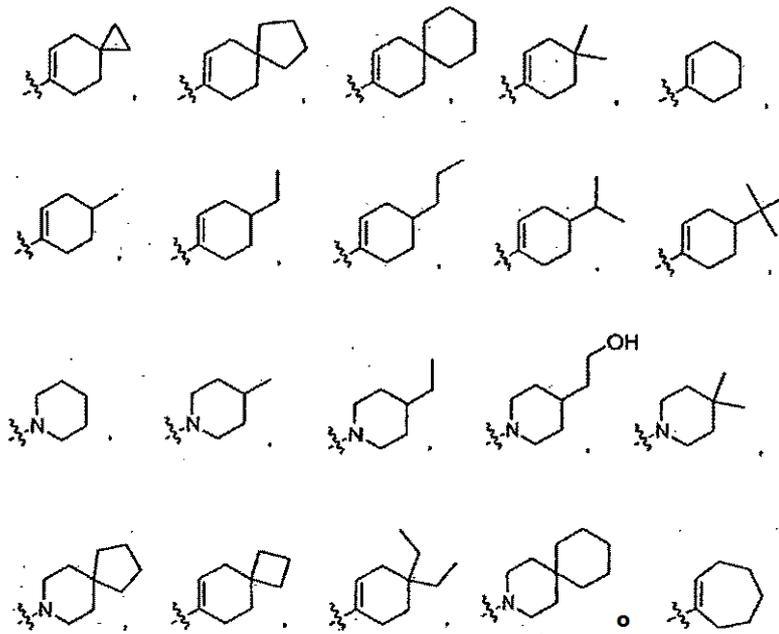
5 ciclohexenilo, 4,4-dimetil ciclohexenilo, 4,4-dietyl ciclohexenilo, 4-metil ciclohexenilo, 4-etil ciclohex-enilo, 4-n-propil ciclohexenilo, 4-iso-propil ciclohexenilo, 4-*terc*-butil ciclohexenilo, cicloheptenilo, espiro[2.5]oct-5-enilo, espiro[3.5]non-6-enilo, espiro[4.5]dec-7-enilo, espiro[5.5]undec-2-enilo, 3-aza-espiro[5.5]undecanilo, 8-aza-espiro[4.5]decanilo, 4-metil piperidinilo, 4-etil piperidinilo, 4-(1'hidroxiet-2'il)piperidinilo y 4,4 dimetil piperidinilo tiofenilo, dihidrosulfonopirranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo y dihidro-pirranilo.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que:

W es

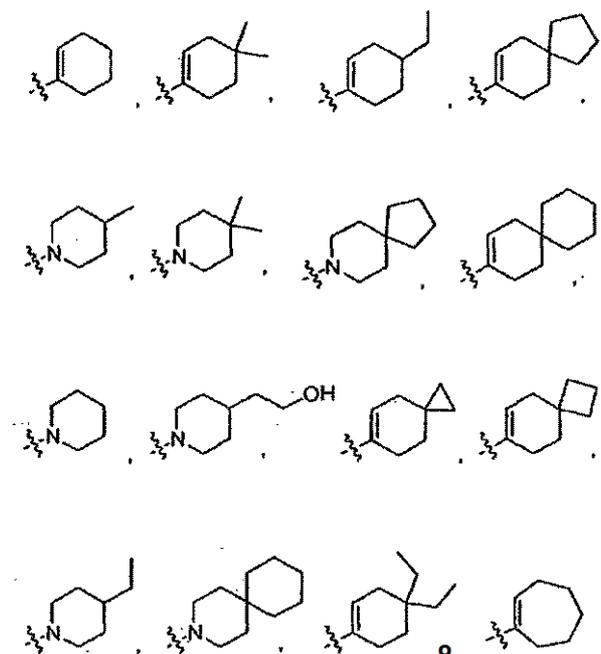


R² es

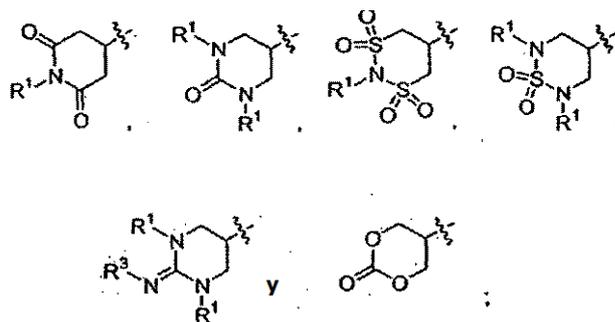


4. Un compuesto de la reivindicación 3, en el que:

15 R² es



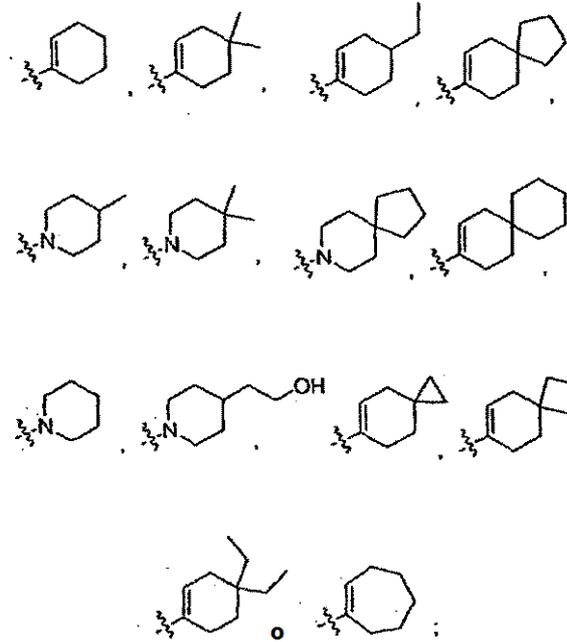
X está seleccionado entre el grupo que consiste en:



- 5 en las que R¹ es H, -CH₃ o alquilo C₂ a C₅, opcionalmente sustituido con uno o dos de: Me, Et, OH, NH₂, NHMe, NMe₂, NHEt, NEt₂, pirrolidinilo, piridilo, morfolino, CONH₂ o COOH, de tal forma que cuando cualquiera de dos heteroátomos está unido a dicho grupo alquilo C₂-C₅ existen al menos dos átomos de carbono entre ellos; R³ es -SO₂Me, SO₂Et, -CO₂R⁹, -NO₂ o -CN; en el que R⁹ = H o alquilo C₍₁₋₃₎; y Z es H, alquilo C₁-C₃ o -CH₂OH.

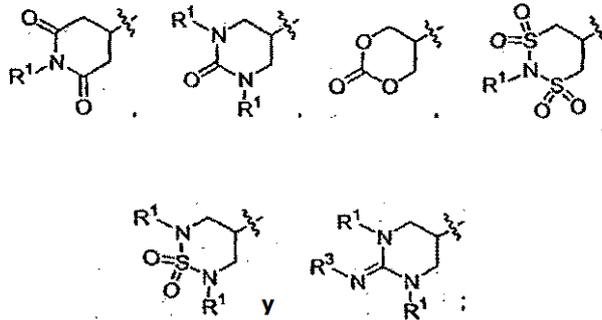
5. Un compuesto de la reivindicación 4, en el que:

- 10 R² es



Z es H o -CH₂OH;

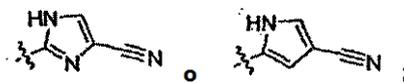
X está seleccionado entre el grupo que consiste en



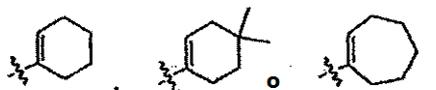
5 en las que R¹ es H, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH o -CH₃; y

R³ es -SO₂CH₃, -CO₂CH₃, -NO₂ o -CN.

6. Un compuesto de la reivindicación 5, en el que: W es

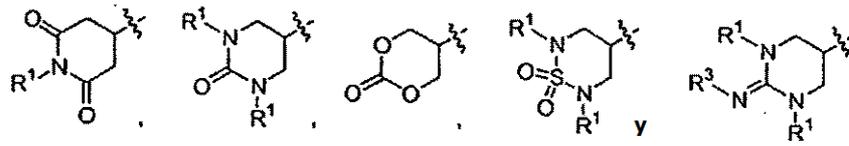


R² es



10

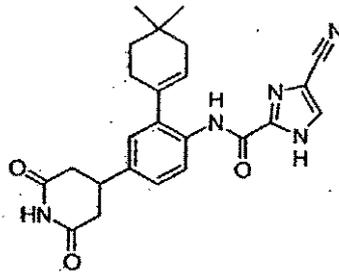
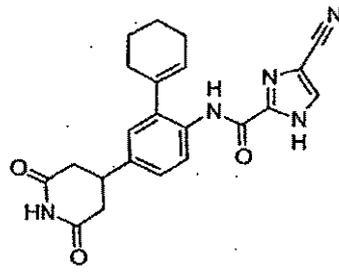
X está seleccionado entre el grupo que consiste en



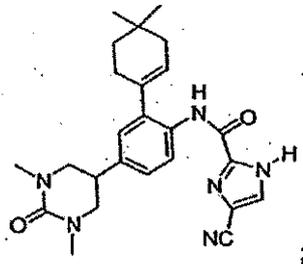
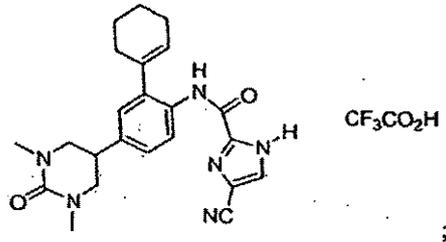
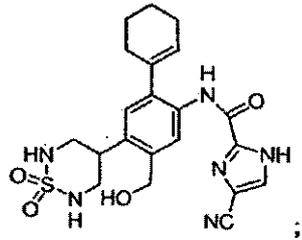
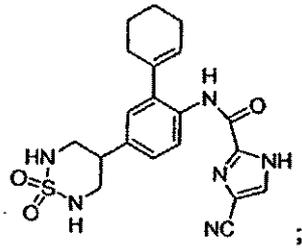
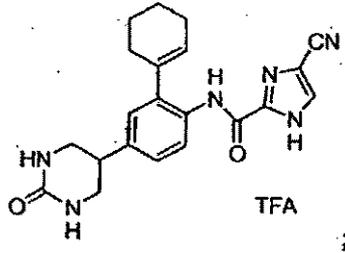
R^3

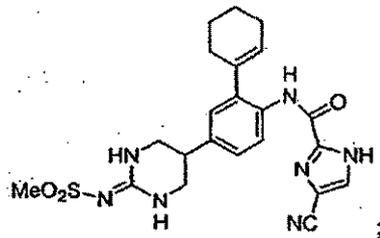
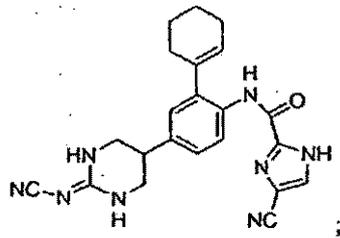
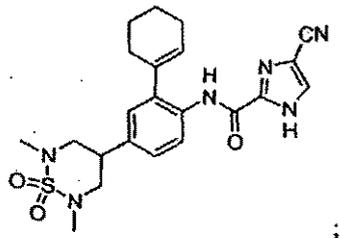
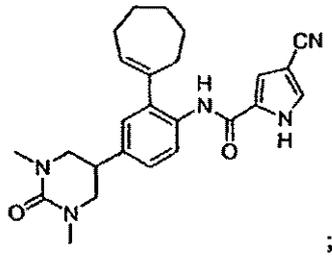
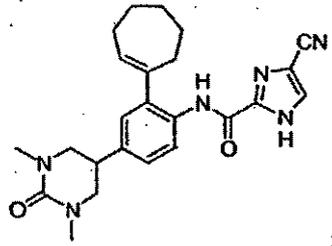
en las que R^1 es H o $-CH_3$; y es $-SO_2CH_3$ o $-CN$.

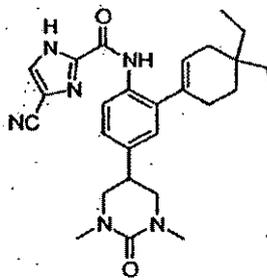
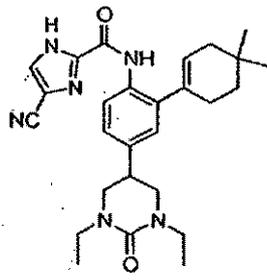
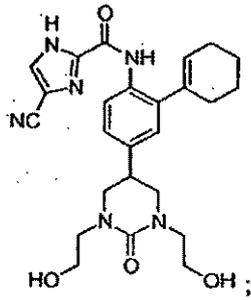
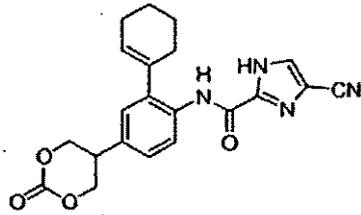
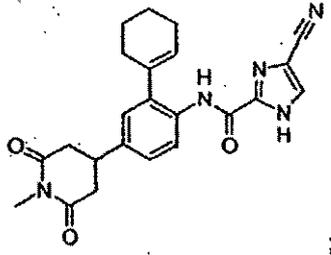
7. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

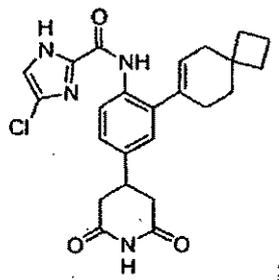
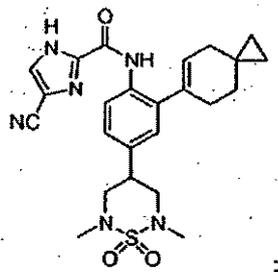
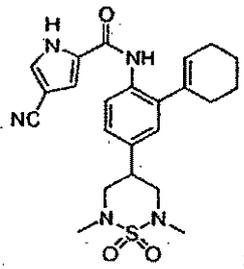
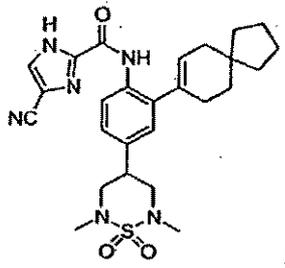
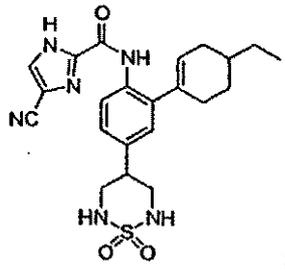


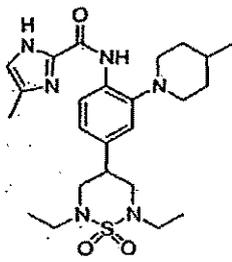
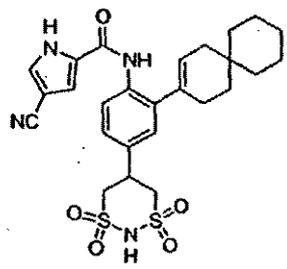
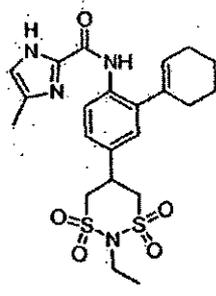
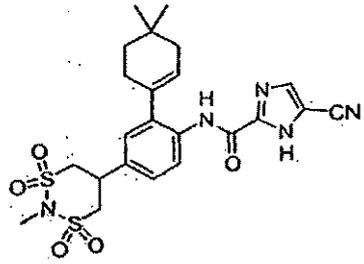
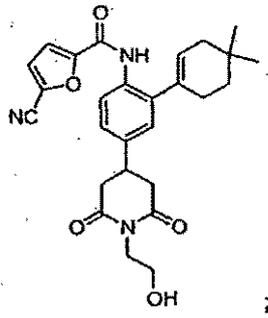
5

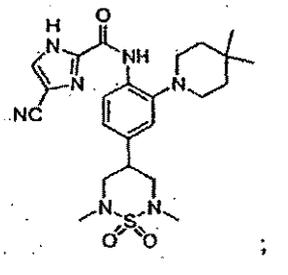
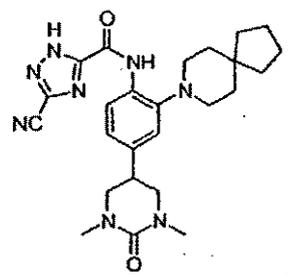
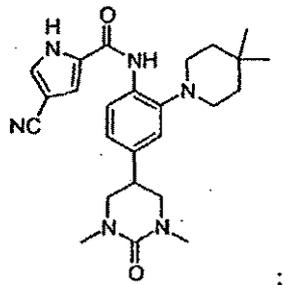
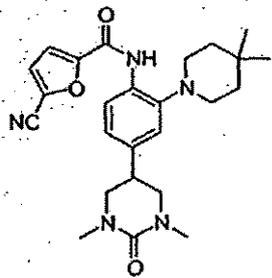
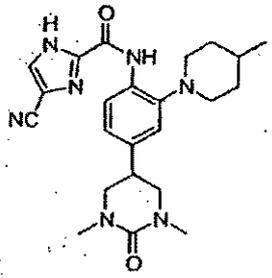


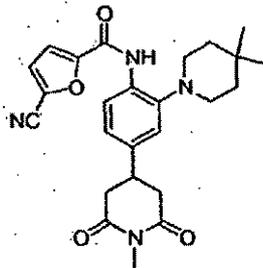
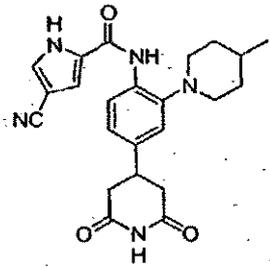
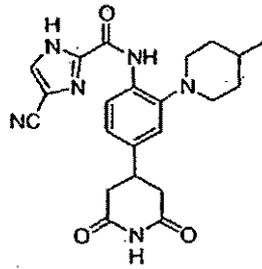
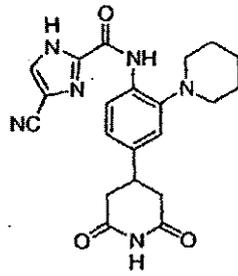
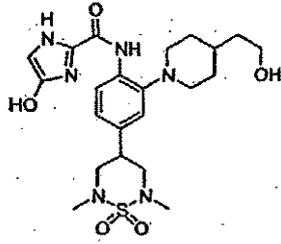


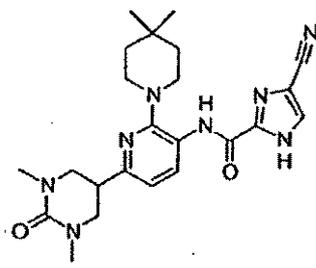
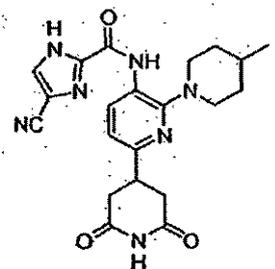
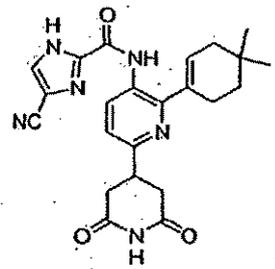
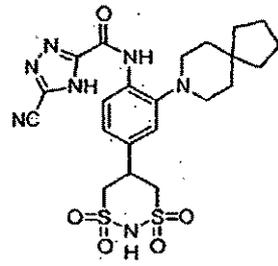
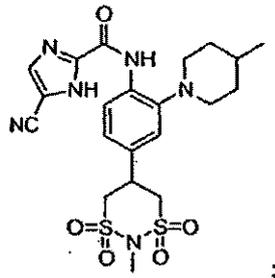


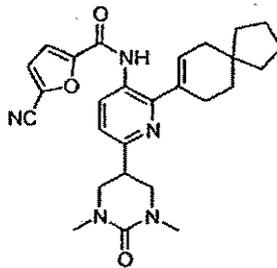
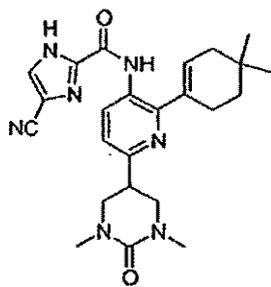
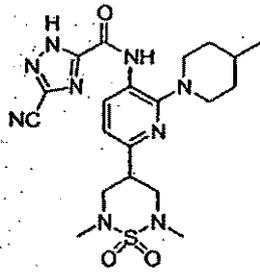
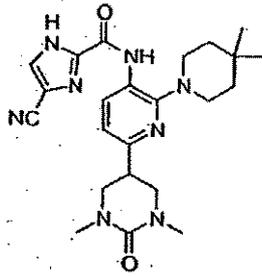
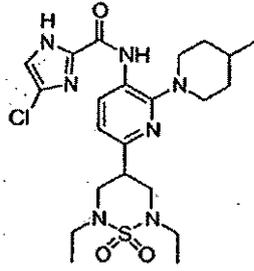


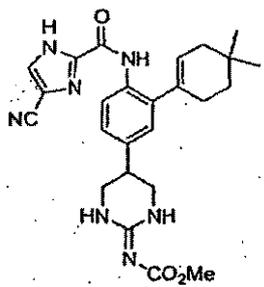
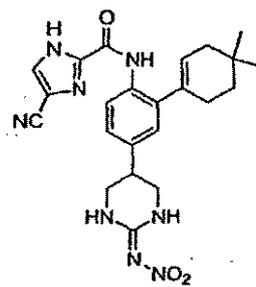
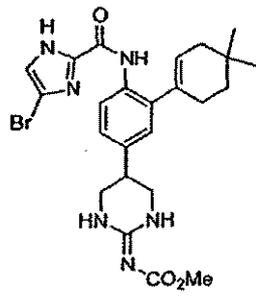
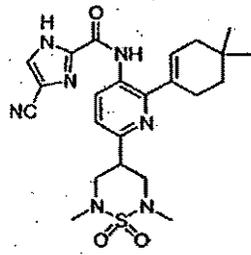
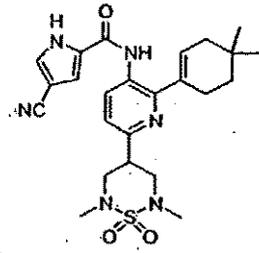












y solvatos, hidratos tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

8. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 9. Al menos un compuesto de la reivindicación 1, para su uso en un procedimiento para tratar inflamación en un mamífero.

10. Al menos un compuesto de la reivindicación 1, para su uso en un procedimiento para tratar cáncer o enfermedad cardiovascular en un mamífero.

10 11. Al menos un compuesto de la reivindicación 1, para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad con un componente inflamatorio en un mamífero, en el que la enfermedad está seleccionado del grupo que consiste en: glomerulonefritis, enfermedad inflamatoria del intestino, insuficiencia prostética, sarcoidosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar idiopática, asma, pancreatitis, infección por VIH, psoriasis, diabetes, angiogénesis relacionada con tumor, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, reestenosis, esquizofrenia y demencia de Alzheimer.

15 12. Al menos un compuesto de la reivindicación 1, para su uso en un procedimiento para tratar dolor seleccionado del grupo que consiste en: dolor esquelético causado por metástasis tumoral u osteoartritis, dolor visceral, inflamatorio y neurogénico, en un mamífero.

20 13. Al menos un compuesto de la reivindicación 1, para su uso en un procedimiento para tratar osteoporosis, enfermedad de Paget y otras enfermedades en las que la reabsorción de hueso media morbidez incluyendo artritis reumatoide y otras formas de artritis inflamatoria, osteoartritis, insuficiencia prostética, sarcoma osteolítico, mieloma y metástasis tumoral al hueso.

14. Al menos un compuesto de la reivindicación 1, para su uso en un procedimiento para tratar y prevenir metástasis de cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de estómago y tricoleucemia en un mamífero.

25 15. Al menos un compuesto de la reivindicación 1, para su uso en un procedimiento para tratar enfermedades autoinmunes seleccionadas del grupo que consiste en: lupus sistémico eritematoso, artritis reumatoide y otras formas de artritis inflamatoria, psoriasis, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple y uveítis en un mamífero.