

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 704**

51 Int. Cl.:  
**C07D 473/00** (2006.01)  
**A61K 31/52** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09744896 .3**  
96 Fecha de presentación: **03.11.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2358710**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.08.2011**

54 Título: **Inhibidores de cinasa AKT y P70 S6**

30 Prioridad:  
**11.11.2008 US 113273 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**29.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**29.11.2012**

73 Titular/es:  
**ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)**  
**Lilly Corporate Center**  
**Indianapolis, IN 46285, US**

72 Inventor/es:  
**DALLY, ROBERT DEAN;**  
**JOSEPH, SAJAN y**  
**SHEPHERD, TIMOTHY ALAN**

74 Agente/Representante:  
**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 391 704 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**

Inhibidores de cinasa AKT y P70 S6

**Antecedentes de la invención**

5 La fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K)/AKT/diana en mamíferos de la vía de la rapamicina (mTOR), incluye una serie de puntos de señalización que son críticos en el control del crecimiento y supervivencia celular. La AKT, también conocida como proteína cinasa B, es una serina-treonina proteína cinasa que tiene una función clave en esta vía. La activación de AKT es mediada por PI3K. La PI3K genera fosfolípidos que se unen a AKT. Después de la unión, la AKT es reclutada en la membrana plasmática y activada mediante fosforilación. La activación y señalización de AKT, promueve la supervivencia, crecimiento y proliferación celular. Una mayor activación de AKT se ha relacionado con una amplia variedad de cánceres. La cinasa P70 S6, es una serina-treonina proteína cinasa que es un efector corriente abajo de la vía de señalización de PI3K/AKT/mTOR. La cinasa P70 S6, fosforila la proteína ribosomal S6 en células, y regula la biogénesis del ribosoma, crecimiento celular y progresión de ciclo celular en respuesta a la estimulación mitogénica. La cinasa P70 S6 es comúnmente activada en muchos tumores sólidos.

15 En el documento WO 2008/075109 se divulga una serie de compuestos de piperidina sustituida que tienen actividad inhibitoria de AKT. Estos compuestos se describen para uso en el tratamiento de enfermedades y estados patológicos que comprenden o se originan de un crecimiento anómalo de células o muerte de células anormalmente detenida, incluyendo cáncer. Existe una necesidad de proporcionar inhibidores de AKT que se puedan usar en el tratamiento de trastornos proliferativos tales como cáncer. La presente invención proporciona inhibidores de AKT alternativos. Compuestos preferentes de la presente invención son inhibidores de AKT más potentes que los conocidos en la técnica.

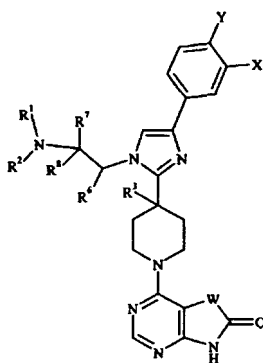
Adicionalmente, existe una necesidad de proporcionar inhibidores de cinasa p70 S6 alternativos que se puedan usar en el tratamiento de trastornos proliferativos tales como cáncer. La presente invención proporciona inhibidores de cinasa p70 S6 alternativos. Compuestos preferentes de la presente invención son inhibidores de cinasa p70 S6 más potentes que los conocidos en la técnica.

25 Compuestos preferentes de la presente invención, son inhibidores de cinasa tanto AKT como p70 S6. Compuestos más preferentes de la presente invención son inhibidores de AKT más potentes que los inhibidores de AKT conocidos e inhibidores de cinasa p70 S6 más potentes que los inhibidores de cinasa p70 S6 conocidos.

Ciertos compuestos de la presente invención tienen menor actividad hERG que los inhibidores de AKT y/o cinasa p70 S6 conocidos en la técnica.

**Breve resumen de la invención**

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula:



Fórmula I

en la que:

35 X es F, Cl, CF<sub>3</sub>, CN o H;

Y es F, H o Cl;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidina opcionalmente sustituido con hidroximetilo en la posición 2 o hidroxilo en la posición 3, o un anillo de azetidina sustituido con hidroxilo en la posición 3;

40 R<sup>3</sup> es H u OH;

R<sup>6</sup> es H; o R<sup>6</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que R<sup>2</sup> está unido, forman un anillo de piperidina;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente H o CH<sub>3</sub>; o R<sup>7</sup> y R<sup>1</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que R<sup>1</sup> está unido forman un anillo de pirrolidina;

W es CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>10</sup>, C=O o C=CH-R<sup>9</sup>;

5 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente H, CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopentano; o uno de R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es bencilo y el otro es H;

R<sup>9</sup> es 2-tiazolilo, 4-piridilo, 2-metil-4-tiazolilo, 2-imidazolilo, 5-tiazolilo, o 4-imidazolilo; y

R<sup>10</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 La presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

15 La presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de glioblastoma multiforme. Esta invención se refiere a un procedimiento para tratar glioblastoma multiforme en un mamífero que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Esta invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de glioblastoma multiforme. Además, esta invención proporciona una composición farmacéutica para uso en terapia que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y proporciona una composición farmacéutica para tratar glioblastoma multiforme que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

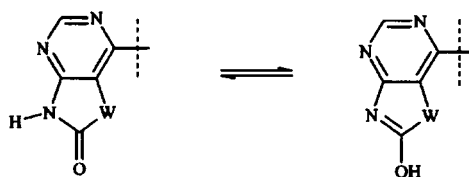
#### Descripción detallada de la invención

25 Los términos químicos generales usados en las fórmulas anteriores tienen sus significados habituales. Por ejemplo, el término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>", se refiere a una cadena lineal o ramificada, monovalente, alifática saturada, de uno a cuatro átomos de carbono e incluye, pero sin quedar limitado a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y t-butilo. Del mismo modo, el término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" incluye metilo, etilo e isopropilo. Metilo y etilo son grupos alquilo preferentes.

30 Los compuestos de esta invención son bases y, por consiguiente, reaccionan con cualquiera de una serie de ácidos orgánicos e inorgánicos formando sales farmacéuticamente aceptables, y la presente invención incluye las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento, se refiere a sales de los compuestos de Fórmula I que son sustancialmente no tóxicas para organismos vivos. Tales sales incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en  
35 Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977), que son conocidas por el experto en la técnica. La base libre y las sales clorhidrato, tosilato, hemisuccinato y ácido tris(trifluorometanosulfónico) son preferentes. La base libre es especialmente preferente.

Algunos de los compuestos de la presente invención tienen uno o más centros quirales y pueden existir en una diversidad de configuraciones estereoisoméricas. Como una consecuencia de estos centros quirales, los  
40 compuestos de la presente invención se presentan como racematos, mezclas de enantiómeros y como enantiómeros individuales, así como también diastereómeros y mezclas de diastereómeros. Todos los racematos, enantiómeros y diastereoisómeros, están dentro del campo de la presente invención. Los estereoisómeros y enantiómeros específicos de compuestos de Fórmula I se pueden preparar por un experto con habilidad ordinaria en la técnica utilizando técnicas y procesos bien conocidos tales como los descritos por J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, y E.L. Eliel and S.H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", (Wiley-Interscience 1994), y la solicitud de patente europea n° EP-A-838448, publicada el 29  
45 de abril de 1998. Ejemplos de resoluciones incluyen técnicas de recristalización o cromatografía quiral.

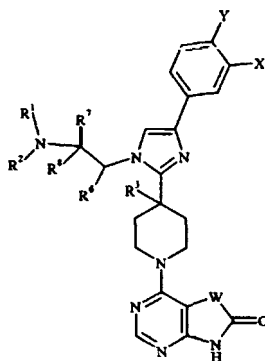
El experto en la técnica también apreciará que los compuestos de Fórmula I existen como tautómeros, por ejemplo:



- Aunque los tautómeros son estructuralmente distintos, el experto en la técnica apreciará que existen en equilibrio y son fácil y rápidamente interconvertibles en condiciones ordinarias. (Véase, March, *Advanced Organic Chemistry*, Tercera edición, Wiley Interscience, New York, New York (1985), páginas 66-70; y Allinger, *Organic Chemistry*, Segunda edición, Worth Publishers, New York, New York, (1976), página 173). Como tal, la representación de un compuesto de Fórmula I en una forma tautomérica única contempla tanto las formas tautoméricas individualmente, como las mezclas de las mismas.

Los compuestos se divulgaron en el presente documento se nombraron usando el programa de denominación de Chem Draw Ultra versión v10 o Chem Bio Viz Ultra versión v11.

- 10 En una realización alternativa, se proporciona un compuesto de la fórmula:



en la que:

X es F, Cl, CF<sub>3</sub>, CN, H o CHF<sub>2</sub>;

Y es F, H o Cl;

- 15 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidina opcionalmente sustituido con hidroximetilo en la posición 2 o hidroxilo en la posición 3, o un anillo de azetidina sustituido con hidroxilo en la posición 3;

R<sup>3</sup> es H u OH;

R<sup>6</sup> es H; o R<sup>6</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que R<sup>2</sup> está unido forman un anillo de piperidina;

- 20 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente H o CH<sub>3</sub>; o R<sup>7</sup> y R<sup>1</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que R<sup>1</sup> está unido forman un anillo de pirrolidina o un anillo de piperidina;

W es CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>10</sup>, C=O o C=CH-R<sup>9</sup>;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente H, CH<sub>3</sub>, o CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopentano; o uno de R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es bencilo y el otro es H;

- 25 R<sup>9</sup> es 2-tiazolilo, 4-piridilo, 2-metil-4-tiazolilo, 2-imidazolilo, 5-tiazolilo o 4-imidazolilo; y

R<sup>10</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la presente invención comprende compuestos de Fórmula I en la que Y es F.

En otra realización, la presente invención comprende compuestos de Fórmula I en la que X es Cl, CF<sub>3</sub> o F. En particular, X es CF<sub>3</sub>.

- 30 En otra realización, la presente invención comprende compuestos de Fórmula I en la que W es CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>10</sup> o C=CH-R<sup>9</sup>.

5 En otra realización, la presente invención comprende compuestos de Fórmula I en la que W es CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>. En particular, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente H o CH<sub>3</sub>; o R<sup>4</sup> es H y R<sup>5</sup> es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopentano. Más particularmente, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente H o CH<sub>3</sub>; o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopentano. Más particularmente, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente H o CH<sub>3</sub>. Aún más particularmente, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son ambos H.

En otra realización, la presente invención comprende compuestos de Fórmula I en la que W es NR<sup>10</sup>. En particular, R<sup>10</sup> es metilo o etilo.

En otra realización, la presente invención comprende compuestos de Fórmula I en la que W es C=CH-R<sup>9</sup>. En particular, R<sup>9</sup> es 5-tiazolilo.

10 En otra realización, la presente invención comprende compuestos de Fórmula I en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidina opcionalmente sustituido con hidroximetilo en la posición 2 o hidroxilo en la posición 3. En particular, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente H o CH<sub>3</sub>; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidina. Más particularmente, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son ambos CH<sub>3</sub>.

15 En otra realización, la presente invención comprende compuestos de Fórmula I en la que R<sup>3</sup> es H.

En otra realización, la presente invención comprende compuestos de Fórmula I en la que R<sup>6</sup> es H.

En otra realización, la presente invención comprende compuestos de Fórmula I en la que R<sup>7</sup> es H; o R<sup>7</sup> y R<sup>1</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que R<sup>1</sup> está unido forman un anillo de pirrolidina. En particular, R<sup>7</sup> es H.

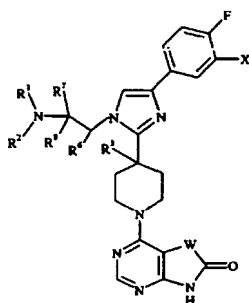
En otra realización más, la presente invención comprende compuestos de Fórmula I en la que R<sup>8</sup> es H.

20 En una realización adicional, la presente invención comprende compuestos de Fórmula I en la que Y es F y X es Cl, CF<sub>3</sub> o F. En particular, Y es F; X es Cl, CF<sub>3</sub> o F; y W es CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>. Más particularmente, Y es F; X es Cl, CF<sub>3</sub> o F; W es CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>; y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente H o CH<sub>3</sub>, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopentano. Aún más particularmente, Y es F; X es Cl, CF<sub>3</sub> o F; W es CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>; R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente H o CH<sub>3</sub>, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopentano; y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidina opcionalmente sustituido con hidroximetilo en la posición 2 o hidroxilo en la posición 3.

25 En una realización adicional, la presente invención comprende compuestos de Fórmula I en la que Y es F; X es Cl, CF<sub>3</sub> o F; y W es NR<sup>10</sup>. En particular, Y es F; X es Cl, CF<sub>3</sub> o F; W es NR<sup>10</sup>; y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidina opcionalmente sustituido con hidroximetilo en la posición 2 o hidroxilo en la posición 3.

30 En una realización adicional, la presente invención comprende compuestos de Fórmula I en la que Y es F; X es Cl, CF<sub>3</sub> o F; y W es C=CH-R<sup>9</sup>. En particular, Y es F; X es Cl, CF<sub>3</sub> o F; W es C=CH-R<sup>9</sup>; y R<sup>9</sup> es 5-tiazolilo. Más particularmente, Y es F; X es Cl, CF<sub>3</sub> o F; W es C=CH-R<sup>9</sup>; R<sup>9</sup> es 5-tiazolilo; y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidina opcionalmente sustituido con hidroximetilo en la posición 2 o hidroxilo en la posición 3.

35 En una realización adicional más, compuestos de la invención incluyen los de la fórmula:



Fórmula II

40 en la que:

X es F, Cl, o CF<sub>3</sub>;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que

están unidos forman un anillo de pirrolidina opcionalmente sustituido con hidroximetilo en la posición 2 o hidroxilo en la posición 3;

R<sup>3</sup> es H u OH;

R<sup>6</sup> es H; o R<sup>6</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que R<sup>2</sup> está unido forman un anillo de piperidina;

- 5 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente H o CH<sub>3</sub>; o R<sup>7</sup> y R<sup>1</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que R<sup>1</sup> está unido forman un anillo de pirrolidina;

W es CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>10</sup>, o C=CH-R<sup>9</sup>;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente H o CH<sub>3</sub>; o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopentano;

- 10 R<sup>9</sup> es 5-tiazolilo; y

R<sup>10</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la presente invención comprende compuestos de Fórmula II en la que X es CF<sub>3</sub>.

En otra realización, la presente invención comprende compuestos de Fórmula II en la que W es CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente H o CH<sub>3</sub>. En particular, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son ambos H.

- 15 En otra realización, la presente invención comprende compuestos de Fórmula II en la que W es NR<sup>10</sup> y R<sup>10</sup> es metilo o etilo.

En otra realización, la presente invención comprende compuestos de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente H o CH<sub>3</sub>; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidina. En particular, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son ambos CH<sub>3</sub>.

- 20 En otra realización, la presente invención comprende compuestos de Fórmula II en la que R<sup>3</sup> es H.

En otra realización, la presente invención comprende compuestos de Fórmula II en la que R<sup>6</sup> es H.

En otra realización, la presente invención comprende compuestos de Fórmula II en la que R<sup>7</sup> es H, o R<sup>7</sup> y R<sup>1</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que R<sup>1</sup> está unido forman un anillo de pirrolidina. En particular, R<sup>7</sup> es H.

En otra realización, la presente invención comprende compuestos de Fórmula II en la que R<sup>8</sup> es H.

- 25 Se prefieren los siguientes compuestos de la presente invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometilfenil)-1-(2-metilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona;

- 30 4-{4-[1-(2-Amino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona;

4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometilfenil)-1-((R)-1-metil-piperidin-3-il)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona;

4-{4-[1-(2-Dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,5-dimetil-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona;

- 35 4-{4-[4-(3,4-Difluorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona;

4-{4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona;

- 40 4-{4-[1-(2-Dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona;

7-Etil-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7H-purin-8(9H)-ona;

6-{4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-etil-7H-purin-8(9H)-ona;

6-{4-[4-(3,4-Difluorofenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-etil-7H-purin-8(9H)-ona;

6-{4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-isopropil-7H-purin-8(9H)-ona;

6-{4-[1-(2-Dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-etil-7H-purin-8(9H)-ona;

5 6-{4-[4-(3,4-Difluorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-etil-7,9-dihidro-purin-8-ona;

4-{4-[4-(3,4-Difluorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-etil-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona;

4-{4-[4-(3,4-Difluorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-metil-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona;

10 4-{4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,5-dimetil-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona; y

4-{4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-metil-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona.

15 Se prefiere de forma especial el compuesto 4-{4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En una realización preferente, el compuesto 4-{4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es hemihidrato de 4-{4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona cristalino. El hemihidrato de 4-{4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona cristalino, caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende al menos uno de los siguientes picos; 7,4, 14,9, 21,1, 19,8 o 10,5 ( $\pm 0,1^\circ 2\theta$ ). Preferentemente, caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a 7,4, 14,9, 21,1, 19,8 y 10,5 ( $\pm 0,1^\circ 2\theta$ ). El hemihidrato de 4-{4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona cristalino, también puede estar caracterizado por un espectro de RMN ES que comprende al menos, una de las siguientes resonancias; 179,8, 156,9, 151,9, 137,5 o 33,8 ppm. Preferentemente, caracterizado por un espectro de RMN ES que comprende resonancias a 179,8, 156,9, 151,9, 137,5 y 33,8 ppm.

30 En otra realización, el compuesto 4-{4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es ácido tris(trifluorometanosulfónico) de 4-{4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona. El ácido tris(trifluorometanosulfónico) de 4-{4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona está caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende al menos uno de los siguientes picos; 22,6, 21,7, 21,5, 21,1, 20,4, 20,2, 18,6, 18,5, 15,5, 15,0 y 13,2 ( $\pm 0,1^\circ 2\theta$ ). Preferentemente, caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a 22,6, 21,7, 21,5, 21,1, 20,4, 20,2, 18,6, 18,5, 15,5, 15,0 y 13,2 ( $\pm 0,1^\circ 2\theta$ ). El ácido tris(trifluorometanosulfónico) de 4-{4-[1-(2-Dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona, también puede estar caracterizado por un espectro de RMN ES que comprende al menos, una de las siguientes resonancias; 176,9, 155,4, 150,0, 148,0, 94,6, 57,7, 36,4, 32,0 y 27,4 ppm. Preferentemente, caracterizado por un espectro de RMN ES que comprende resonancias a 176,9, 155,4, 150,0, 148,0, 94,6, 57,7, 36,4, 32,0 y 27,4 ppm.

45 En otra realización, el compuesto 4-{4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es monohidrato de 4-{4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona. El monohidrato de 4-{4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona está caracterizado por un espectro de RMN ES que comprende al menos una de las siguientes resonancias; 164,9, 150,7, 138,3 y 61,6 ppm. Preferentemente, caracterizado por un espectro de RMN ES que comprende resonancias a 164,9, 150,7, 138,3 y 61,6 ppm.

En una realización alternativa, se proporciona un compuesto seleccionado de:

50 Tris clorhidrato de 5-etil-4-{4-[4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-((S)-piperidin-2-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona;

4-{4-[4-(3-Difluorometil-4-fluorofenil)-1-(((R)-1-metilpiperidin-2-il)metil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5-etil-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona; y

(R)-6-{4-[4-(3-Difluorometil-4-fluorofenil)-1-((1-metilpiperidin-2-il)metil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-7-etil-7H-purin-8(9H)-ona.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de cinasa AKT y p70 S6 y, por tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos metabólicos tales como obesidad, diabetes, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperaminoacidemia e hiperlipidemia. Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de cáncer, particularmente glioblastoma multiforme, adenocarcinomas del colon, cáncer de pulmón amicrocítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón microcítico resistentes a cisplatino, cáncer de ovario, leucemia, cáncer pancreático, cáncer de próstata, carcinoma de mama, carcinoma de células renales, mieloma múltiple, sarcoma de Kaposi (Sodhi et al., Cancer Cell, 10: 133-143 (2006)), linfoma de Hodgkin (Dutton et al., J. Pathol., 205: 498-506 (2005)), linfangioleiomiomatosis (Goncharova et al., J. Biol. Chem., 277:34, 30958-30967 (2002)), linfoma no Hodgkin, sarcoma y tumores endocrinos, en particular, tumores endocrinos del páncreas o del intestino delgado (Wong et al., 2009 Gastrointestinal Cancers Symposium, Abstract no. 174), en mamíferos. Los inhibidores de cinasa AKT y p70 S6, son también inhibidores útiles de la angiogénesis en mamíferos. Se prefiere que el mamífero a ser tratado sea un ser humano.

Los compuestos de la presente invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden usar en un procedimiento para tratar cáncer, en particular, los cánceres descritos anteriormente, en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos de la presente invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden usar para el tratamiento de cáncer, en particular, los cánceres descritos anteriormente. Además, los compuestos de la presente invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden usar en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de cáncer, en particular, los cánceres descritos anteriormente. También se proporciona una composición farmacéutica para tratar cáncer, en particular, los cánceres descritos anteriormente, que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la presente invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden usar en un procedimiento para inhibir la angiogénesis en un mamífero que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos de la presente invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden usar en la inhibición de la angiogénesis. Además, los compuestos de la presente invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden usar en la elaboración de un medicamento para la inhibición de angiogénesis. También se proporciona, una composición farmacéutica para inhibir angiogénesis que comprende, un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros agentes terapéuticos y en particular inhibidores de mTOR (diana en mamíferos de la rapamicina), inhibidores de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), gemcitabina (Gemzar®), cisplatino, tasisulam (N-[(5-bromotiofen-2-il)sulfonil]-2,4-diclorobenzamida sódica), pemetrexed (Alimta®), docetaxel (Taxotere®), doxorubicina (Doxil®) o irinotecán (Campto®; Camptosar®). Inhibidores de mTOR preferentes incluyen rapamicina (también conocida como sirolimus) y análogos de los mismos tales como everolimus (42-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina; descrita en el documento EP 1 413 581), temsirolimus (42-(3-hidroxi-2-(hidroximetilo)-2-metilpropanoato)-rapamicina; Torisel®; descrito en el documento WO 95/28406) y deforolimus (42-(dimetilfosfinato)rapamicina; descrito en el documento WO 03/64383). Inhibidores de EGFR preferentes incluyen erlotinib, cetuximab (Erbix®; descrito en el documento EP 0 359 282), panitumumab (Vectibix®; descrito en el documento EP 0 359 282) y gefinitib (Iressa®; descrito en el documento EP 0 566 226).

En una realización, la presente invención proporciona un producto que contiene un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente terapéutico seleccionado de los listados anteriormente, como una preparación combinada para uso simultáneo, por separado o secuencial en terapia. La presente invención proporciona además un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en combinación simultánea, por separado y secuencial con un agente terapéutico seleccionado de los listados anteriormente en el tratamiento de glioblastoma multiforme, adenocarcinomas del colon, cáncer de pulmón amicrocítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón microcítico resistentes a cisplatino, cáncer de ovario, leucemia, cáncer pancreático, cáncer de próstata, carcinoma de mama, carcinoma de células renales, mieloma múltiple, sarcoma de Kaposi, linfoma de Hodgkin, linfangioleiomiomatosis, linfoma no Hodgkin o sarcoma. La presente invención proporciona además un procedimiento para tratar un cáncer, seleccionado del grupo que consiste en glioblastoma multiforme, adenocarcinomas del colon, cáncer de pulmón amicrocítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón microcítico resistente a cisplatino, cáncer de ovario, leucemia, cáncer pancreático, cáncer de próstata, carcinoma de mama, carcinoma de células renales, mieloma múltiple, Sarcoma de Kaposi, linfoma de Hodgkin, linfangioleiomiomatosis, linfoma no Hodgkin y sarcoma, que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente terapéutico seleccionado de los listados anteriormente en cantidades que en combinación son eficaces.

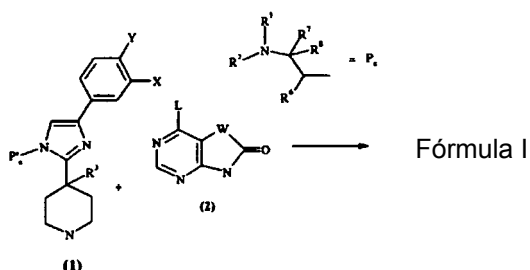
En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente, otros agentes terapéuticos. En particular, un agente terapéutico seleccionado de los listados anteriormente.



Se prefiere la administración oral de los compuestos de la presente invención. También se prefiere la administración intravenosa de los compuestos de la presente invención. Dependiendo de las circunstancias, se pueden usar o ser aún preferentes otras vías de administración. Por ejemplo, la administración transdérmica puede ser muy deseable para pacientes que son olvidadizos o lo les gusta tomar medicación oral. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por vía percutánea, intramuscular, intranasal o intratecal en circunstancias particulares. La vía de administración se puede variar de cualquier forma, limitada por las propiedades físicas de los fármacos, la conveniencia del paciente y el encargado, y otras circunstancias relevantes (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a edición, Mack Publishing Co. (1990)).

Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar por un experto de mediana habilidad en la técnica, siguiendo las técnicas y procedimientos reconocidos en la técnica. Más específicamente, los compuestos de Fórmula I se pueden preparar como se expone en los esquemas de reacción, preparaciones, y ejemplos expuestos abajo. Se reconocerá por un experto en la técnica, que las etapas individuales en los siguientes esquemas de reacción se pueden modificar proporcionando los compuestos de Fórmula I. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para un experto en la técnica. Todos los sustituyentes, a menos que se especifique de otro modo, son como se definen previamente.

Esquema 1



Se calientan una imidazol piperidina sustituida de Fórmula (1), una cetona sustituida de Fórmula (2), y una base tal como trietilamina (TEA), diisopropiletilamina (DIPEA) o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) en un disolvente, tal como propanol, alcohol isopropílico (IPA), *N,N*-dimetilformamida (DMF), metanol, *N*-metil-pirrolideno (NMP) o dimetil sulfóxido (DMSO) a una temperatura elevada para formar el compuesto of Fórmula I. L es un grupo saliente, por ejemplo, cloro. De forma alternativa, esta reacción se puede llevar a cabo primero combinando *tert*-butóxido de potasio, cloruro de paladio de *N,N*-bis(2, 6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden-acetilacetato [IPrPd(acac)Cl (J. Org. Chem. 2006, 71(10), 3816-3821)] y purgando con nitrógeno. Después añadiendo 1,2-dimetoxietano (DME) anhidro y compuestos (1) y (2) y calentando a 80 °C.

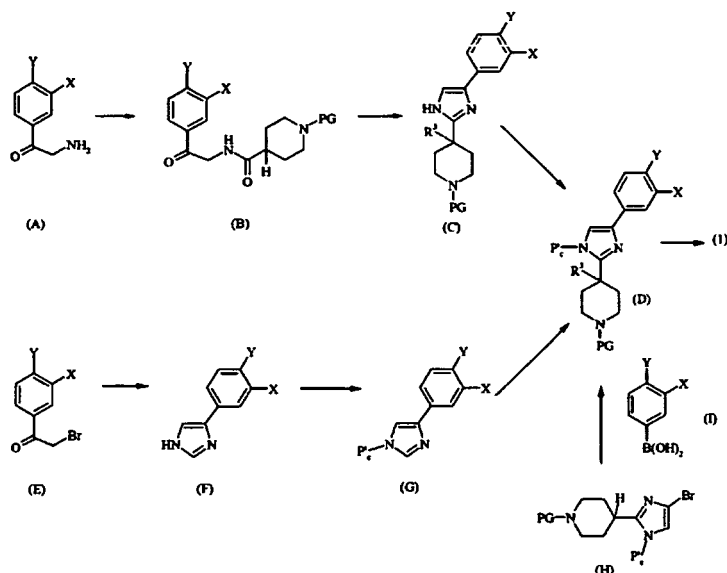
Los compuestos de Fórmula I en la que uno de R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es bencilo y el otro es hidrógeno, se pueden preparar haciendo reaccionar el compuesto (1) con un compuesto de Fórmula (2), que está sustituido con un grupo bencilideno y después, subsecuentemente reduciendo el grupo bencilideno a un grupo bencilo.

El grupo P'<sub>c</sub> puede representar el fragmento amina final deseado, con sustituyentes como se define previamente (P<sub>c</sub>), un precursor a P<sub>c</sub> o un fragmento protegido de P<sub>c</sub>. Todos los demás sustituyentes se han definido previamente. Si el grupo protector en P'<sub>c</sub> es un grupo carboxi bencilo, la desprotección proporcionando la amina deseada, se puede hacer previa a, o después de la reacción con un compuesto (2). El grupo protector carboxi bencilo, se puede retirar por reacción con HCl concentrado. De forma alternativa, se puede retirar en presencia de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (THF), proporcionando un sustituyente amina metilo sustituido, como se define en P<sub>c</sub>.

Nota: en el caso de clorhidrato de 4-(4-{4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1-[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5,6-diona, la oxidación del metileno en la posición 5 a cetona, se puede observar en las condiciones de reacción.

Los compuestos imidazol piperidina sustituidos de Fórmula (1), se preparan como se ilustra en el Esquema 2, en el que PG es un grupo protector de nitrógeno, y todos los demás sustituyentes son como se describen previamente.

Esquema 2



- El compuesto de Fórmula (A) se puede preparar a partir del compuesto 2-bromo-feniletanona correspondiente. En la síntesis de compuestos de Fórmula I, en la que  $R^1$  y  $R^2$  forman un anillo de piperidina, el anillo de piperidina protegido está presente como un sustituyente amina en el compuesto (A) antes de la reacción para formar el compuesto (B). El compuesto de amina sustituida se sintetiza por reacción de ácido 3-amino-piperidin-1-carboxílico, con un compuesto de Fórmula (E) en presencia de una base tal como TEA en un disolvente tal como DMF. Después en la síntesis, el grupo protector en el piperidin-3-ilo, se puede retirar y reemplazar por un sustituyente metilo.
- 10 Cuando  $R^3 = H$  se hace reaccionar una amina de Fórmula (A) con un ácido piperidincarboxílico protegido con nitrógeno en presencia de un agente de acoplamiento tal como cloroformiato de isobutilo, clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]-carbodiimida (EDC), anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (PPA) o cloruro de tionilo y una base tal como N-metilmorfolina (NMM), DIPEA o TEA, en un disolvente tal como THF, diclorometano (DCM) o DMF a temperaturas reducidas para formar la amida de Fórmula (B). La imidazol piperidina de Fórmula (C), se forma cuando un compuesto de Fórmula (B), acetato de amonio o cloruro de amonio y una base tal como TEA en un recipiente sellado, se expone a calor de microondas a presión reducida. Se puede preparar un intermedio del compuesto (C) en el que el fenilo está sustituido condensando 2-oxo-2-fenilacetaldehído con éster *tert*-butílico del ácido 4-formil-piperidin-1-carboxílico en amoníaco líquido durante la noche.

- El compuesto de Fórmula (C) se alquila entonces proporcionando un compuesto de Fórmula (D), en la que  $R^3$  es hidrógeno. Más específicamente, el compuesto de Fórmula (C) se desprotona con una base, tal como, KOH o hidruro de sodio en un disolvente tal como DMSO, seguido por adición de  $P'$  con un grupo saliente tal como halógeno y en particular, cloro. La mayoría de los agentes alquilantes están disponibles de forma comercial o se sintetizan por procedimientos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, el agente alquilante se puede preparar a partir del alcohol correspondiente en presencia de cloruro de tionilo en ácido clorhídrico acuoso o tribromuro de fósforo en benceno.

- La amina del agente de alquilación puede estar además sustituida con un grupo bencilo. El grupo bencilo se puede reemplazar seguidamente por un grupo protector carboxibencilo por reacción con cloroformiato de bencilo, esto se puede llevar a cabo en una o dos etapas. El agente de alquilación puede, de forma alternativa, contener un grupo nitrilo el cual es reducido para formar una amina. La amina resultante puede entonces ser protegida por un grupo carboxibencilo.

- El compuesto de Fórmula (C), se puede hacer reaccionar con 2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2H-pirano o (2-bromoetoxi)-*tert*-butil-dimetil silano para formar un compuesto de Fórmula (D) en la que  $P'$  es un grupo 2- (tetrahydro-piran-2-iloxi)etilo o un grupo 2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etilo, respectivamente. Estos grupos se convierten a un sustituyente 2-hidroxi-etilo y después a un sustituyente 2-metanosulfonoxi-etilo. El grupo saliente metanosulfoniloxi (mesilo), se puede reemplazar entonces por la amina deseada.

- Quando el grupo  $P'$  deseado es pirrolidin-2-ilmetilo, el pirrolidin-2-il-metilo protegido con carboxi bencilo, se añade al compuesto de Fórmula (C) por reacción con éster bencilico del ácido 2-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-pirroliden-1-carboxílico.

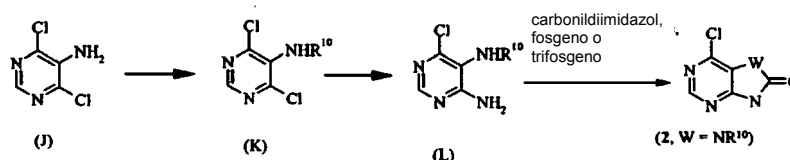
De forma alternativa, se somete un 4-bromo-imidazol de Fórmula (H) a acoplamiento con un compuesto fenilboronato (I) en presencia de catalizador de paladio (O), para formar el compuesto de Fórmula (D) en la que R<sup>3</sup> es hidrógeno. Se puede preparar un compuesto de Fórmula (H) a partir de éster *tert*-butilico del ácido 4-(1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico. Primero, se añade el P<sub>c</sub>, después el compuesto se hace reaccionar con N-bromosuccinimida para formar un compuesto 4,5-disustituido y finalmente este se convierte al compuesto 4-bromo sustituido (H) por reacción con *n*-butil litio (nBuLi) a temperaturas reducidas. El P<sub>c</sub> se puede convertir al grupo P<sub>c</sub> deseado por los procedimientos expuestos anteriormente.

5 El compuesto de Fórmula (D) en la que R<sup>3</sup> es un grupo hidroxilo, se sintetiza como se muestra en la secuencia central del Esquema 2. Primero, se forma un compuesto imidazol de Fórmula (F) por reacción de un bromuro de acilo de Fórmula (E) y formamida a temperaturas elevadas. El compuesto imidazol de Fórmula (I) se alquila entonces bajo condiciones de alquilación similares a como se describe anteriormente, proporcionando un compuesto de Fórmula (G). El compuesto imidazol (G) se trata con un agente de metalación, tal como nBuLi, en un disolvente tal como THF, bajo temperaturas reducidas y una atmósfera inerte, seguido por una 4-piperidinona protegida por un anillo de nitrógeno dando el compuesto de Fórmula (D).

10 El grupo protector de piperidina de Fórmula (D), se retira entonces proporcionando un compuesto de Fórmula (1).

15 La amina de Fórmula (A) y bromuro de acilo de Fórmula (E), están comercialmente disponibles, o se sintetizan por procedimientos conocidos en la técnica.

Esquema 3

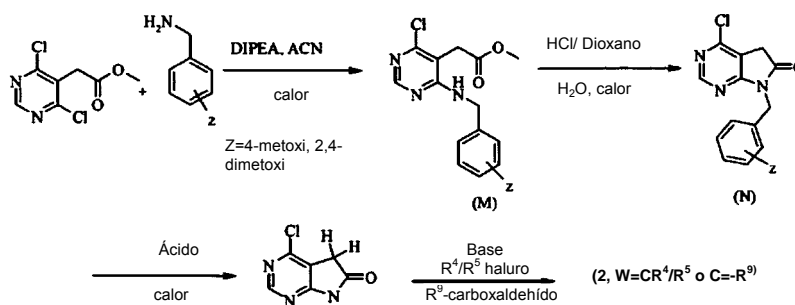


20 Los intermedios de Fórmula (2), en la que W = NR<sup>10</sup>, están comercialmente disponibles, o se sintetizan por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, se alquila 5-amino-4,6-dicloropirimidina (J) con un R<sup>10</sup>-haluro en presencia de una base fuerte dando la pirimidina (K) N-alquilada. Uno de los cloruros en el compuesto (K) es desplazado por amoniacó por calentamiento en un recipiente sellado dando la pirimidina diamina (L). La ciclación con fosgeno, trifosgeno o carbonildiimidazol, proporciona el intermedio (2) en el que W = NR<sup>10</sup>.

25

Esquema 4

Los intermedios de Fórmula (2), en la que W = CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> o C=CH-R<sup>9</sup>, se sintetizan por procedimientos conocidos por el experto en la técnica.



30 Por ejemplo, 2-(4, 6-dicloropirimidin-5-il)acetato de metilo, se puede preparar a partir de 2-(4, 6-dihidroxipirimidin-5-il)acetato de metilo. El compuesto dihidroxi puede en cambio prepararse añadiendo éster trietilico del ácido 1,1,2-etanotricarboxílico a una solución de metóxido de sodio en metanol, seguido por adición de clorhidrato de formamida.

35 Se hace reaccionar 2-(4,6-dicloropirimidin-5-il)acetato de metilo con 4-metoxibencilamina o 2,4-dimetoxibencilamina en presencia de base, por ejemplo, DIPEA y un disolvente, por ejemplo, acetonitrilo (ACN) dando el acetato de bencilo protegido (M). El tratamiento del compuesto (M) en ácido acuoso y calor proporciona la purinona protegida con bencilo (N). El compuesto (N) se desprotege en ácido fuerte, por ejemplo, ácido trifluoroacético (TFA) o HBr al 40% acuoso y calor dando el intermedio conocido de 4-cloro-5,7-dihidropirroló[2,3-d]pirimidin-6-ona. La 4-cloro-5,7-dihidropirroló[2,3-d]pirimidin-6-ona se puede preparar a partir de 5,5-dibromo-4-cloro-5,7-dihidropirroló[2,3-

d]pirimidin-6-ona que a su vez, se prepara de 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina por reacción con perbromuro de bromuro de piridinio.

La 4-cloro-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona se alquila con un haluro-R<sup>4</sup>/R<sup>5</sup>-haluro y base, o se condensa con un R<sup>9</sup>-carboxaldehído dando el compuesto (2). El compuesto de Fórmula (2) en la que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> en conjunto forman un anillo de ciclopentano, se forma a partir de 4-cloro-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona por reacción con 1,4-diyodobutano.

En un procedimiento alternativo, el compuesto protegido con bencilo (N) se usa en lugar del compuesto (2) en las reacciones de acoplamiento del Esquema 1, seguido por retirada del grupo protector bencilo.

El experto en la técnica apreciará que no todos los sustituyentes en los compuestos de Fórmula I, soportarán ciertas condiciones de reacción empleadas para sintetizar los compuestos. Estos restos se pueden introducir en un punto conveniente de la síntesis, o se pueden proteger y después desproteger como sea necesario o se desee. El experto en la técnica también apreciará que los grupos protectores se pueden retirar en cualquier punto conveniente de la síntesis de los compuestos de la presente invención. Los procedimientos para introducir y retirar grupos protectores de nitrógeno, son bien conocidos en la técnica; véase por ejemplo, Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3<sup>a</sup> Ed., John Wiley and Sons, New York, Capítulo 7 (1999). Además, el experto en la técnica apreciará que en muchas circunstancias el orden en el que se introducen los restos no es crítico. El orden particular de etapas requeridas para producir los compuestos de Fórmula I, depende del compuesto particular que se esté sintetizando, el compuesto de partida y la propensión relativa de los productos e intermedios sustituidos.

#### Preparación 1

20 4-Metilbencenosulfonato de 2-amino-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanona

Se añade azida de sodio (1,76 g; 1,05 equivalentes (equiv)) en una porción, a una solución de 2-bromo-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanona (9,19 g; 1,00 equiv) en THF (50 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente (TA) durante la noche. Se filtran los sólidos y se lavan con THF. Se añade la azida bruta a una solución de trifenilfosfina (1,06 equiv; 8,64 g) y ácido p-toluenosulfónico (2,2 equiv; 12,0 g) en THF (50 ml) bajo 20 °C. Se agita la mezcla durante la noche. Se filtra el sólido y después se lava con THF obteniendo 5,5 g del compuesto del epígrafe. EM(EP): *m/z* = 217,2 [M + H].

Los siguientes intermedios se preparan de una forma similar a la descrita en la preparación 1:

Preparación	Nombre del compuesto	Datos Fisicoquímicos
2	4-Metilbencenosulfonato de 2-amino-1-(3-cloro-4-fluorofenil)etanona	RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 300 MHz): δ: 8,25 (m, 4H), 8,05 (ddd, J= 8,7, 4,7, 2,3 Hz, 1H), 7,66 (t, J= 8,9 Hz 1H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,11 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 2,28 (s, 3H).
3	4-Metilbencenosulfonato de 2-amino-1-(3,4-difluorofenil)etanona	RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> , 300 MHz): δ: 8,25 (s, 3H), 8,11 (ddd, J= 11,0, 7,9, 2,3 Hz, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,70 (dt, J= 10,4, 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,11 (d, J= 7,7 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 2,28 (s, 3H).

#### Preparación 4

30 Clorhidrato de 2-amino-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanona,

A una solución de 2-bromo-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanona (60,00 g 1,00 equiv; 210,50 mmoles (mmol)) en acetato de etilo (EA) (450 ml; 4,60 moles (mol)), se añade 1,3,5,7-tetraazatriciclo-[3,3,1,13,7]decano (Metenamina, 1,10 equiv; 231,55 mmol; 32,46 g) y se agita a TA durante la noche. Se elimina el disolvente a vacío y se tritura el sólido con metil-t-butiléter (MTBE), se filtra y seca a vacío. Se añade etanol (450 ml; 7,73 mol) seguido por cloruro de hidrógeno (36,5% en p/p en agua) (150 ml; 8,30 equiv; 1,75 mol) y se agita la mezcla durante la noche. Se elimina el disolvente a vacío y se seca el sólido a vacío a 50 °C durante 1 semana, dando el compuesto del epígrafe (54,23 g; 100% de rendimiento) como un sólido blanco con alguna cantidad de sal de amonio. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): 8,69-8,59 (m, 4H), 8,07-8,01 (m, 1H), 4,95 (d, J= 5,2 Hz, 2H). Se usa el sólido como tal.

#### Preparación 5

40 Éster *terc*-butílico del ácido 4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoetilcarbamoil)piperidin-1-carboxílico

A una solución de éster mono-*terc*-butílico del ácido piperidin-1,4-carboxílico (1,20 equiv; 252,61 mmol; 57,92 g) en THF (400 ml), se añade NMM (3 equiv; 631,52 mmol; 69,66 ml). Se enfría a -10 °C con un baño de hielo seco-

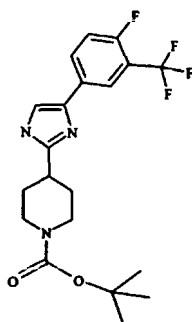
acetona. Se añade cloroformiato de isobutilo (1,1 equiv; 231,56 mmol; 30,26 ml) gota a gota manteniendo a temperatura por debajo de -5 °C. Después de 30 min desde -5 hasta 10 °C, se añade clorhidrato de 2-amino-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil)-etanona (54,23 g; 1,00 equiv; 210,51 mmol) suspendido en THF (300 ml) y se agita la mezcla en el baño a -5 °C durante 20 min y después 1 h a TA. Se reparte entre agua y EA; se lava la fase orgánica con agua, después con NaCl acuoso saturado (salmuera), se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y concentra a vacío. Se suspende el material bruto en MTBE y se agita durante 2 h. Se filtra el sólido y se seca a vacío dando el compuesto del epígrafe (64,44 g; 70,79%). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): 8,37-8,26 (m, 3H), 7,74-7,68 (m, 1H), 4,61 (d, J= 5,5 Hz, 2H), 3,91 (d, J= 12,9 Hz, 2H), 2,75-2,64 (m, 2H), 2,46-2,37 (m, 1H), 1,69-1,60 (m, 2H), 1,39 (s, 12H).

10 Los siguientes intermedios se preparan de una forma similar a la descrita en la preparación 5:

Preparación	Nombre del compuesto	EM (EP): m/z (M+H -tBu)
6	Éster <i>tert</i> -butílico del ácido 4-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-oxoetilcarbamoil)piperidin-1-carboxílico	343,1
7	Éster <i>tert</i> -butílico del ácido 4-(2-(3,4-difluorofenil)-2-oxoetilcarbamoil) piperidin-1-carboxílico	327,1

#### Preparación 8

Éster *tert*-butílico del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico



15 A una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoetilcarbamoil)piperidin-1-carboxílico (29,4 g; 1,00 equiv; 67,99 mmol) en 1-butanol (150 ml; 1,64 mol), se añade acetato de amonio (15 equiv; 1,02 mol; 78,61 g) seguido por TEA (1 equiv; 67,99 mmol; 9,48 ml). Se agita la mezcla a 160 °C en un tubo sellado. Después de 3 h, se enfría a TA y se reparte entre EA y agua y se lava la fase orgánica con agua y salmuera. Se concentra a vacío. Se tritura el residuo en MTBE, se filtra y seca a vacío dando el compuesto del epígrafe (18,23 g; 44,10 mmol; 64,86%) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): 12,01 (s, 1H), 8,08-8,04 (m, 2H), 7,70 (d, J= 1,4 Hz, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 3,99 (d, J= 12,6 Hz, 2H), 2,92-2,85 (m, 3H), 1,91-1,87 (m, 2H), 1,64-1,51 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Los siguientes intermedios se preparan de una forma similar a la descrita en la preparación 8:

Preparación	Nombre del compuesto	EM(EP): m/z [M+H]
9	Éster <i>tert</i> -butílico del ácido 4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	380,1
10	Éster <i>tert</i> -butílico del ácido 4-[4-(3,4-Difluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	364,2

#### 25 Preparación 11

##### 2-Oxo-2-fenilacetaldehído

Se añade SeO<sub>2</sub> (4,6 g; 0,042 mol; 1,0 equiv), ácido acético (1,2 ml; 0,021 mol; 0,5 equiv), agua (1,5 ml; 0,083 mol; 2,0 equiv) en 1,4-dioxano (15 ml) y se agita a 80 °C hasta que la solución llega a ser clara. Se enfría la reacción a TA, se añade acetofenona (5,0 g; 0,042 mol; 1,0 equiv) y se agita a 80 °C durante 18 h. Se enfría la reacción a TA, se filtra a través de Celite®, se lava el residuo con EA y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Se evapora la fase

30

orgánica, se purifica sobre 50 g de sílice usando EA en hexano produciendo el compuesto del epígrafe (4,0 g, 72,7%). EM (EP+):  $m/z = 135$  (M+H).

#### Preparación 12

Éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico

- 5 Se combinan éster *terc*-butílico del ácido 4-formil-piperidin-1-carboxílico (3,8 g; 0,017 mol; 0,6 equiv) y 2-oxo-2-fenilacetaldehído (4,0 g; 0,29 mol; 1,0 equiv) en metanol (40 ml). Se enfría la reacción desde 0 hasta 10 °C. Se añade solución de hidróxido de sodio (25% de solución, 40 ml) lentamente. Se agita la reacción a TA durante 16 h. Se concentra la reacción a vacío, se inactiva con agua y se extrae con éster dietílico. Se concentra la fase orgánica y se filtran los sólidos, se lava con hexano y seca a vacío dando el compuesto del epígrafe (3,0 g, 51,7%). EM (EP+):  $m/z = 328$  (M+H)

#### Preparación 13

Éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

- 15 Se añade clorhidrato de (2-cloro-etil)-dimetil-amina (1,10 equiv; 57,9 µmol; 8,3 mg) en una porción a una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (1 equiv; 526 µmol; 200 mg) y KOH en polvo (2,5 equiv; 1,316 mmol; 73,8 mg) en DMSO (3 ml). Se calienta a 50 °C y se agita durante 2 h. Se diluye con DCM, se lava con agua, salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, se evapora y se purifica en 40 g de gel de sílice con 10% de metanol/ACN proporcionando el compuesto del epígrafe (194 mg; 0,43 mmol; 82%). EM (EP+):  $m/z = 451$  (M+H).

Los siguientes intermedios se preparan de una forma similar a la descrita en la preparación 13:

Preparación	Nombre del compuesto	EM (EP): $m/z$ (M+H)
14	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	485
15	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	476
16	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	511
17	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-[1-(2-dimetilamino-2-metil-propil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	513
18	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxílico	399

20

#### Preparación 19

Éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

- 25 Se añade éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(3,4-difluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (500 mg; 1,38 mmol) a una solución de NaH (110 mg; 2,76 mmol) en DMSO (50 ml) a 0 °C y se agita durante 1 h a TA. Se añade clorhidrato de cloruro de (*N,N*-dimetil)etilo (238 mg; 1,65 mmol) a la mezcla resultante y se deja agitar a TA durante 18 h. La reacción se controla por cromatografía de capa fina (TLC). Se inactiva la mezcla de reacción con agua helada y se extrae con EA. La fase orgánica se separa, se lava dos veces con salmuera (2 x 50 ml), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y evapora a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60/120) usando DCM: metanol (98:2) como eluyente dando 0,5 g (86%) del compuesto del epígrafe.
- 30 CLEM = 484(M+H).

El siguiente intermedio se prepara de una forma similar a la descrita en la preparación 19:

Preparación	Nombre del compuesto	EM (EP): $m/z$ (M+H)
20	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-[4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-carboxílico	462

## Preparación 21

Éster *terc*-butílico del ácido 4-{4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-carboxílico

- 5 Se disuelve éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (5,29 g; 13,93 mmol); KOH en polvo (111,46 mmol; 6,95 g) en DMSO (69 ml) y se calienta a 40 °C durante 10 min. Se añade 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano (34,83 mmol; 5,48 ml) gota a gota durante 45 min, después se agita durante 30 min. Se enfría y se diluye con EA y se lava con 3 x 300 ml de bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora. Se purifica en 400 g gel de sílice con 0-10% de EA/DCM proporcionando el compuesto del epígrafe (6,848 g, 97%). EM (EP): *m/z* = 508 (M+H).

- 10 El siguiente intermedio se prepara de una forma similar a la descrita en la preparación 21:

Preparación	Nombre del compuesto	EM (EP): <i>m/z</i> (M+H)
22	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-{4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-carboxílico	542

## Preparación 23

Éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

- 15 Se disuelve éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (6,85 g; 13,48 mmol) en THF (200 ml) y se añade cloruro de hidrógeno acuoso 1M (20 ml) y se agita 18 h a TA. Se diluye con EA, se lava con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo en 330 g de gel de sílice con 2:1 DCM/EA proporcionando el compuesto del epígrafe (5,07 g; 89%) como un sólido cristalino blanco. EM (EP): *m/z* = 424 (M+H).

Los siguientes intermedios se preparan de una forma similar a la descrita en la preparación 23:

Preparación	Nombre del compuesto	EM (EP): <i>m/z</i> (M+H)
24	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	458
25	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-[4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	408

20

## Preparación 26

Éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-metanosulfoniloxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

- 25 Se suspende éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (5,07 g; 11,96 mmol) y TEA (35,88 mmol; 5,0 ml) en DCM (50 ml) y se enfría en un baño de hielo. Se añade cloruro de metanosulfonilo (14,35 mmol; 1,1 ml) gota a gota durante 9 min y se agita durante 30 minutos más. Se inactiva con bicarbonato de sodio saturado, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora proporcionando el compuesto del epígrafe (6,246 g; 104%) como una espuma. EM (EP): *m/z* = 502 (M+H).

Los siguientes intermedios se preparan de una forma similar a la descrita en la preparación 26:

Preparación	Nombre del compuesto	EM (EP): <i>m/z</i> (M+H)
27	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1-(2-metanosulfoniloxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	536
28	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-[4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metanosulfoniloxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	486

30

## Preparación 29

Éster *terc*-butílico del ácido 4-{4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1-[2-((R)-2-hidroximetilo-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-carboxílico

Se añade éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1-(2-metanosulfoniloxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (500 mg; 1 equiv; 933  $\mu$ mol); D-prolinol (3,00 equiv; 2,80 mmol; 283 mg); DMF (1 ml) y se calienta a 50 °C durante 18 h en un recipiente sellado. Se diluye con EA, se lava con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se purifica en 40 g de gel de sílice con 1-10% de MeOH/DCM proporcionando el compuesto del epígrafe (506,9 mg; 0,94 mmol; 100%). EM (EP+):  $m/z$  = 541 (M+H).

Los siguientes intermedios se preparan de una forma similar a la descrita en la preparación 29:

Preparación	Nombre del compuesto	EM (EP): $m/z$ (M+H)
30	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-{4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1-[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	513
31	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-{4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	479
32	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-[1-(2- <i>terc</i> -butilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	513
33	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-[1-(2- <i>terc</i> -butilaminoetil)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	479
34	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-{4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-[2-(etil-isopropil-amino)-etil]-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	493

#### Preparación 35

10 Éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-[2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-4-(3,4-difluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

Se combinan éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(3,4-difluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (10,0 g; 0,028 mol; 1,0 equiv), (2-bromo-etoxi)-*terc*-butil-dimetil-silano (13,16 g; 0,055 mol; 2,0 equiv), KOH en polvo (7,72 g; 0,14 mol; 5,0 equiv) en THF (100 ml) y se agita a 40 °C durante 16 h. Se inactiva la reacción con agua y se extrae con EA. Se evapora dando el compuesto del epígrafe (14,3 g, bruto). EM (EP+):  $m/z$  = 522 (M+H)

#### 15 Preparación 36

Éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

20 Se combinan éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-[2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-4-(3,4-difluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (18,3 g; 0,035 mol; 1,0 equiv), fluoruro de tetrabutilamonio (20,3 g; 0,07 mol; 2,0 equiv) en THF (100 ml) y se agita a TA durante 3 h. Se concentra, se inactiva la reacción con agua y se extrae con EA. Se evapora la fase orgánica dando el compuesto del epígrafe (3,5 g; 24,49%). EM (EP+):  $m/z$  = 408(M+H).

#### Preparación 37

Éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-(3,4-difluorofenil)-1-[2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-etil]-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico

25 Se combinan éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metanosulfoniloxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (3,0 g; 0,0061 mol; 1,0 equiv), 2-metilamino-etanol (1,48 g; 0,031 mol; 5,0 equiv) en DMF (30 ml) y se agita a 40-50 °C durante 16 h. Se inactiva con agua y se extrae con éster dietílico. Se evapora la fase orgánica, se purifica sobre 50 g de gel de sílice con 0 hasta 10% de MeOH/DCM. Se combinan las fracciones produciendo el compuesto del epígrafe (1,5 g; 52,2%) EM (EP+):  $m/z$  = 465 (M+H).

Los siguientes intermedios se preparan de una forma similar a la descrita en la preparación 37:

30



Preparación	Nombre del compuesto	EM (EP): <i>m/z</i> (M+H)
38	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-(4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxílico	477
39	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-(1-(2-(3-( <i>terc</i> -butil-dimetil-silanilo)azetidín-1-il)etil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxílico	577

## Preparación 40

## Clorhidrato de bencil-(2-cloro-etil)-metilamina

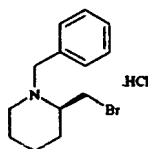
- 5 Se combinan cloruro de hidrógeno (50 ml; 4M en dioxano), N-bencil-N-metiletanolamina (61,12 mmol; 10 g), cloruro de tionilo (73,30 mmol; 5,34 ml) y se calienta a 90 °C. Se agita durante 2 h, se evapora y trituran los sólidos bajo éter, se somete a ultrasonidos 15 min, se filtra, se lava con éter, se seca a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (10,75 g; 80%). EM (EP): *m/z* = 184 (M+H).

- 10 El siguiente intermedio se prepara de una forma similar a la descrita para clorhidrato de bencil-(2-cloro-etil)-metilamina, a partir de 1-fenilmetil-(2R)-pirrolidinmetanol:

Preparación	Nombre del compuesto	EM (EP): <i>m/z</i> (M+H)
41	clorhidrato de (R)-1-bencil-2-clorometil-pirrolidina	210

## Preparación 41a

## Clorhidrato de (R)-1-bencil-2-(bromometil)piperidina



- 15 Se carga (R)-(1-bencilpiperidin-2-il)metanol (30,0 g, 0,146 mol, aprox. 1,0 eq., bruto) en 350 ml de benceno y se añade una solución de tribromuro de fósforo (20,6 ml, 0,219 mol, 1,5 eq) en benceno a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se calienta la masa de reacción a 70 °C durante 16 h. Después de completarse la reacción, se inactiva la reacción con solución saturada de carbonato de sodio (100 ml) y se extrae el compuesto en EA (3 x 100 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentra a presión reducida y se disuelve el residuo sólido en éster dietílico. Se filtra la porción disuelta y se añade lentamente HCl (1,2 eq, 2 N en éster dietílico) y se agita durante 30 minutos a TA. Se filtra la sal precipitada y se lava con EA seguido por hexano. Se seca a alto vacío dando 13,2 g de (R)-1-bencil-2-(bromometil)piperidina como la sal de clorhidrato. EM(EP): *m/z* = 268, 270 (M+H).

El siguiente intermedio se prepara de una forma similar a la descrita en la preparación 41a:

Preparación	Nombre del compuesto	EM (EP): <i>m/z</i> (M+H)
41b	clorhidrato de (S)-1-bencil-2-(bromometil)piperidina	268, 270

25

## Preparación 42

Éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-[2-(bencil-metil-amino)-etil]-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

- 30 Se añade KOH en polvo (283 mg; 5,05 mmol) y éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (2,02 mmol; 768 mg) a DMSO (6 ml). Después, se añade clorhidrato de bencil-(2-cloro-etil)-metilamina (2,22 mmol; 0,49 ml) en una porción y se calienta a 40 °C durante 18 h. Se enfría, se diluye con DCM/agua, se añade salmuera y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con agua, salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora. Se purifica en 120 g de gel de sílice con 1% de MeOH/DCM proporcionando el

## ES 2 391 704 T3

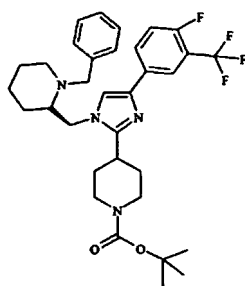
compuesto del epígrafe (840,5 mg; 79%). EM (EP):  $m/z = 527$  (M+H).

Los siguientes intermedios se preparan de una forma similar a la descrita en la preparación 42:

Preparación	Nombre del compuesto	MS (ES): $m/z$ (M+H)
43	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-[1-[2-(bencil-metil-amino)-etil]-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	561
44	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-[1-[2-(bencil-metil-amino)-etil]-4-(3,4-difluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	511
45	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-[1-((S)-1-bencil-pirrolidin-2-ilmetil)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	553
46	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-[1-(R)-1-bencil-pirrolidin-2-ilmetil)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	553

### Preparación 46a

- 5 Éster *terc*-butílico del ácido (R) 4-(1-((1-Bencilpiperidin-2-il)metil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxílico



- 10 A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (4,5 g, 0,011 mol, 1,0 eq) en DMSO (100 ml) y se añade KOH en polvo (3,0 g, 0,055 mol, 5,0 eq) a TA bajo atmósfera de nitrógeno y se agita durante 30 minutos. A la solución resultante se añade clorhidrato de (R)-1-bencil-2-(bromometil)piperidina (5,0 g, 0,0165 mol, 1,5 eq) y se agita la masa de reacción a TA durante 16 h. Después de completarse, se diluye la reacción con agua (100 ml) y se extrae el compuesto en EA (3 x 100 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera (2 x 50 ml) y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentra la fase orgánica a presión reducida y se purifica sobre sílice (malla 100-200) usando 2% de acetona - DCM dando 3,0 g
- 15 (46%) del compuesto del epígrafe. (ES+):  $m/z = 601$  (M+H).

El siguiente intermedio se prepara de una forma similar a la descrita en la preparación 46a:

Preparación	Nombre del compuesto	EM (EP): $m/z$ (M+H)
46b	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido (S) -1-((1-bencilpiperidin-2-il)metil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxílico	601

### Preparación 47

Éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-(2-metilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

- 20 Se disuelve éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-[2-(bencil-metil-amino)-etil]-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (1,47 mmol; 775 mg); 1,8-naftalendiamina, N,N,N',N'-tetrametilo (0,044 mmol; 9,4 mg) en 1,2-dicloroetano (DCE 20 ml) y se enfría en un baño de hielo. Se añade cloroformiato de 1-cloroetilo (4,41 mmol; 0,48 ml) gota a gota durante un par de min dando una solución incolora; se agita 15 min; después se retira el baño de hielo y se calienta a 70 °C durante 2 h. Se enfría a TA y se evapora. Se disuelve el residuo en metanol (20 ml) y se
- 25 calienta a reflujo durante 40 min, se evapora y se disuelve el residuo en DCM, se lava con bicarbonato de sodio,

salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, se evapora proporcionando el compuesto del epígrafe (681 mg; 106%). EM (EP):  $m/z = 437$  (M+H).

Los siguientes intermedios se preparan de una forma similar a la descrita en la preparación 47:

Preparación	Nombre del compuesto	EM (EP): $m/z$ (M+H)
48	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1-(2-metilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	471
49	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(S)-1-pirrolidin-2-ilmetil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	463
50	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(R)-1-pirrolidin-2-ilmetil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	463

#### 5 Preparación 51

Éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-[2-(benciloxicarbonil-metil-amino)-etil]-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

Se disuelve éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-metilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (1,56 mmol; 680 mg) en DCM (10 ml) y se añade cloroformiato de bencilo (1,56 mmol; 0,23 ml) y DIPEA (3,11 mmol; 0,54 ml). Se agita 15 min y se evapora. Se purifica el residuo en 120 g de gel de sílice con DCM a 20% de EA/DCM proporcionando el compuesto del epígrafe (741 mg; 83%). EM (EP):  $m/z = 571$  (M+H).

Los siguientes intermedios se preparan de una forma similar a la descrita en la preparación 51:

Preparación	Nombre del compuesto	EM (EP): $m/z$ (M+H)
52	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-[1-[2-(Benciloxicarbonil-metil-amino)-etil]-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	605
53	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-[1-((S)-1-Benciloxicarbonil-pirrolidin-2-ilmetil)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	597
54	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-[1-((R)-1-benciloxicarbonil-pirrolidin-2-ilmetil)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	597

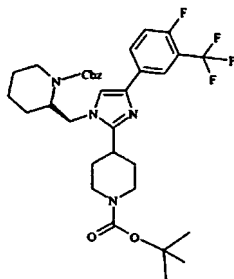
#### Preparación 55

15 Éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-[2-(benciloxicarbonil-metil-amino)-etil]-4-(3,4-difluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

Se carga éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-[2-(bencil-metil-amino)-etil]-4-(3,4-difluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (1,8 g; 0,0035 mol; 1,0 equiv) en ACN (40 ml) bajo nitrógeno y se añade cloroformiato de bencilo gota a gota a 0 °C. Se agita la reacción durante 30 min y se lleva a TA. Se agita a TA durante 1,5 h. Después de completarse, se inactiva la reacción con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae en EA. Se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente a vacío. Se purifica en columna de sílice usando 15% de EA/hexano dando el compuesto del epígrafe (1,6 g; 82%). (ES+):  $m/z = 555$  (M+H).

#### Preparación 55a

25 2-((2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-bencilo



5 Se disuelve éster *tert*-butilico del ácido (R) 4-(1-((1-bencilpiperidin-2-il)metil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxílico (3,0 g, 0,005 mol, 1,0 eq) en tolueno (15 ml) y se añade cloroformiato de bencilo (8,5 ml, 50% en tolueno, 0,025 mol, 5,0 eq) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agita la masa de reacción a TA durante 16 h. Después de completarse, se inactiva la masa de reacción con solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrae en EA (3 x 100 ml) y se lava la fase orgánica con solución acuosa de bicarbonato de sodio (3 x 50 ml) y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentra a presión reducida y se purifica el compuesto bruto en columna de gel de sílice (malla 100-200) usando 2,5% de acetona-DCM como eluyente dando 2,6 g (81%) del compuesto del epígrafe como un líquido gomoso amarillo-verdoso. (ES+):  $m/z=645$  (M+H).

10 El siguiente intermedio se prepara de una forma similar a la descrita en la preparación 55a:

Preparación	Nombre del compuesto	EM (EP): $m/z$ (M+H)
55b	2-((2-(1-( <i>tert</i> -butoxicarbonil)piperidin-4-il)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de (S)-bencilo	645

#### Preparación 56

Éster *tert*-butilico del ácido 4-[1-(1-Benciloxicarbonil-pirrolidin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

15 En un matraz de fondo redondo seco, se carga éster *tert*-butilico del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (1,5 g; 0,0036 mol; 1,0 equiv) en DMF seco (30 ml) y se enfría a 0 °C. Se añade NaH (0,26 g; 0,011 mol; 3,0 equiv) en porciones bajo nitrógeno y se agita a TA durante 30 min. Se añade éster bencilico del ácido 2-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-pirrolidin-1-carboxílico (2,46 g; 0,0072 mol; 2,0 equiv) a TA y se calienta a 40 °C durante la noche. Se inactiva con agua fría y se extrae en EA. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera. Se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra. Se purifica el residuo bruto sobre sílice (malla 100-200) con 10 hasta 20% de EA/hexanos dando el compuesto del epígrafe (1,14 g; 51,6%). (ES+):  $m/z = 631$  (M+H).

El siguiente intermedio se prepara de una forma similar a la descrita en la preparación 56:

Preparación	Nombre del compuesto
57	Éster <i>tert</i> -butilico del ácido 4-[1-(1-Benciloxicarbonil-pirrolidin-2-il-metil)-4-(3,4-difluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

#### Preparación de referencia 58

25 Éster *tert*-butilico del ácido 4-[1-(2-benciloxicarbonilaminoetil)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

30 Se disuelve éster *tert*-butilico del ácido 4-[1-(2-aminoetil)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (0,94 mmol; 396,7 mg) en DCM (20 ml) y se añade DIPEA (1,41 mmol; 0,25 ml) y cloroformiato de bencilo (0,94 mmol; 0,14 ml). Se agita 20 min y se lava con bicarbonato de sodio saturado, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora. Se purifica sobre 40 g de gel de sílice con 0-40% de EA/DCM proporcionando el compuesto del epígrafe (222 mg; 42%). EM (EP):  $m/z = 557$  (M+H).

El siguiente intermedio se prepara de una forma similar a la descrita en la Preparación de referencia 58:

Preparación	Nombre del compuesto
59	Éster <i>tert</i> -butílico del ácido 4-[1-(2-benciloxycarbonilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

Preparación de referencia 60

Éster *tert*-butílico del ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-cianometil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

- 5 Se combinan éster *tert*-butílico del ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (2,55 mmol; 969 mg), bromuro de tetra-N-butilamonio (0,25 mmol; 82 mg), 50% en peso de hidróxido de sodio acuoso (8,42 mmol; 0,45 ml) y DCM (25 ml). Se añade bromoacetnitrilo (5,11 mmol; 0,35 ml) gota a gota durante 10 min. Se agita 45 min y se diluye con DCM, se lava con salmuera, 50% de solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora. Se purifica sobre 150 g de gel de sílice con 20% de EA/DCM proporcionando el compuesto del epígrafe (812 mg; 76%). EM (EP): *m/z* = 419 (M+H).

- 10 El siguiente intermedio se prepara de una forma similar a la descrita en la Preparación de referencia 60:

Preparación	Nombre del compuesto
61	Éster <i>tert</i> -butílico del ácido 4-(1-(cianometil)-4-(4-fluoro-3-(trifluoro-metil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxílico

Preparación de referencia 62

Éster *tert*-butílico del ácido 4-[1-(2-amino-etil)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

- 15 Se disuelve éster *tert*-butílico del ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-cianometil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (0,94 mmol; 392,9 mg) en metanol (20 ml). Se añade dicloruro de níquel (1,03 mmol; 135 mg). Se añade tetrahidrobórato de sodio (18,8 mmol; 717 mg) en varias porciones. Se evapora y se reparte entre agua/DCM y se agita 20 min. Se añade Celite®, se agita 30 min y se filtra. Se aclaran los sólidos con DCM, 10% de MeOH/DCM. Se añaden 2 ml de NH<sub>3</sub>-MeOH 2 M a la fase orgánica y se evapora. Se disuelve el residuo en DCM, se lava con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra a través de Celite® y se evapora proporcionando el compuesto del epígrafe (498 mg; 125%). EM (EP): *m/z* = 423 (M+H).

20 El siguiente intermedio se prepara de una forma similar a la descrita en la Preparación de referencia 62:

Preparación	Nombre del compuesto	EM(EP): <i>m/z</i> (M+H)
63	Éster <i>tert</i> -butílico del ácido 4-(1-(2-aminoetil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxílico	457

Preparación 64 4-(4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol

- 25 Se carga 2-bromo-1-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-etanon (40,0 g; 0,14 mol; 1,0 equiv) y formamida (175 ml; 4,38 mol; 31,3 equiv) en un recipiente a presión. Se calienta a 180 °C durante 3 h. Se inactiva con solución saturada de bicarbonato de sodio y se filtra a través de Celite®. Se extrae con EA y se lava la fase orgánica con agua y salmuera. Se concentra y se purifica en una columna de sílice con 0-10% de MeOH-EA dando el compuesto del epígrafe. (15,2 g; 47,0%). (ES+): *m/z* = 231 (M+H).

El siguiente intermedio se prepara de una forma similar a la descrita en la preparación 64:

Preparación	Nombre del compuesto	EM(EP): <i>m/z</i> (M+H)
65	4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazol	197

30

Preparación 66

{2-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-imidazol-1-il]-etil}-dimetilamina

Se carga un matraz de fondo redondo con 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazol (1,85 g; 1,00 equiv; 9,41 mmol), KOH (3,00 equiv; 28,23 mmol; 1,58 g, se tritura a un polvo fino), en DMSO (281,56 mmol; 20,00 ml). Se añade clorhidrato de cloruro de 2-dimetilaminoetil (1,20 equiv; 11,29 mmol; 1,63 g) en una porción y la solución se vuelve amarilla. Se calienta a 45 °C durante 2 días. Se diluye la reacción con EA y se lava con agua, salmuera y se secan los orgánicos sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a un aceite anaranjado. Se purifica el material bruto con cromatografía ISCO sobre una columna Biotage 40M eluyendo con un gradiente de 5% de MeOH/DCM a 10% de MeOH/DCM a un caudal de 40 ml/min dando el compuesto del epígrafe (1,09 g; 4,07 mmol; 43,27%) como un aceite ligeramente anaranjado. EM(EP): (*m/z*) = 268,0 (M+H).

Los siguientes intermedios se preparan de una forma similar a la descrita en la preparación 66:

Preparación	Nombre del compuesto	EM(EP): <i>m/z</i> (M+H)
67	4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol	294
68	4-(4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol	328
69	2-(4-(4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina	302

10

#### Preparación 70

Éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico

Se disuelve {2- [4-(3-cloro-4-fluorofenil)-imidazol-1-il]-etil}-dimetilamina (1,00 equiv; 4,07 mmol; 1,09 g) en THF anhidro (15 ml; 184,33 mmol) y se enfría la mezcla a -78 °C. Lentamente se añade *n*-butil litio (1,40 equiv; 5,70 mmol; 3,56 ml) (1,6M Aldrich) y se agita a -78 °C durante 30 min, después se añade una solución en THF (10 ml) de *N*-*t*-butoxicarbonil-4-piperidona (1,20 equiv; 4,89 mmol; 973,43 mg) gota a gota durante 10 min. Después de 20 min, se calienta la reacción a TA y se agita 3 h. Se reparte entre EA y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, NaCl ac. (50/50) y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. Se filtra y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía ISCO sobre una columna Biotage 40M eluyendo con 100% de DCM a 10% de MeOH/DCM dando 785 mg (41%) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco. ES(MS): (*m/z*) = 467,0 (M+H).

20

Los siguientes intermedios se preparan de una forma similar a la descrita en la preparación 70:

Preparación	Nombre del compuesto	EM(EP): ( <i>m/z</i> ) (M+H)
71	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico	493
72	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxílico	527
73	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxílico	501

#### Preparación 74

25 Diclorhidrato de 4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-4-ol

Se disuelve éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-4-hidroxipiperidin-1-carboxílico (1,00 equiv; 1,68 mmol; 785,00 mg) en 5 ml DCM y lentamente se añade cloruro de hidrógeno (24,00 mmol; 6,00 ml de 4M en dioxano) a TA. Después de 5 min, la solución se vuelve turbia, se obtiene después un sólido blanco aceitoso de la solución. Se añaden 2 ml de metanol dando el sólido negro en solución. A los 30 min, la HPLC muestra 25% de material de partida. Se añade 1 ml de solución adicional de HCl. Después de un total de 2 horas de agitación a TA, se concentra a vacío. Se disuelve nuevamente en DCM y se evapora a vacío a un sólido blanco; Se seca el sólido blanco en un horno a vacío a 45 °C hasta 900 mg del compuesto del epígrafe. ES(MS): (*m/z*) = 367,0 (M+H).

30

Los siguientes intermedios se preparan de una forma similar a la descrita en la preparación 74:

Preparación	Nombre del compuesto	MS (ES): m/z (M+H)
75	Diclorhidrato de 4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-4-ol	393,2
76	Diclorhidrato de 4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-4-ol	427
77	Diclorhidrato de 4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-4-ol	401

## Preparación 78

Tris clorhidrato de 2-(4-(4-clorofenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina

A. Éster *terc*-butílico del ácido 4-(1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxílico:

5 Se añade éster *terc*-butílico del ácido 4-(1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (40 g; 0,16 mol; 1,0 equiv), KOH en polvo (35,6 g; 0,64 mol; 4,0 equiv), 2-(2-bromo-etoxi)-tetrahidropirano (66,2 g; 0,32 mol; 2,0 equiv) a DMSO (250 ml) y se agita a TA durante 2 h. Se inactiva la reacción con agua y se extrae con EA. Se evapora la fase orgánica dando el compuesto del epígrafe (58 g; 97%).

10 B. Éster *terc*-butílico del ácido 4-(4,5-dibromo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxílico:

Se añade éster *terc*-butílico del ácido 4-{1-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-carboxílico (58,2 g; 0,15 mol; 1,0 equiv) en DCM (500 ml) y se enfría a -10 °C. Se añade N-bromosuccinimida (54,6 g; 0,31 mol; 2,0 equiv) y se deja llegar la reacción a TA. Se inactiva la reacción con agua y se extrae con DCM. Se evapora la fase orgánica dando el compuesto del epígrafe (78,2 g; 95%)

15 C. Éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-bromo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxílico:

20 Se añade éster *terc*-butílico del ácido 4-{4,5-dibromo-1-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-carboxílico (39,0 g; 0,073 mol; 1,0 equiv) a THF (600 ml) y se enfría a -78 °C bajo una atmósfera de argón. Se añade solución de n-BuLi (1,6 M en ciclohexano) (53,7 ml; 0,087 mol; 1,2 equiv) gota a gota en 1 h y se deja llegar a -30 °C en 2 h. Se inactiva la reacción con solución saturada de cloruro de amonio y se extrae con EA. Se evapora la fase orgánica y se purifica el residuo con cromatografía de gel de sílice dando el compuesto del epígrafe (13,2 g; 39%).

D. Éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-bromo-1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxílico:

25 Se añade éster *terc*-butílico del ácido 4-{4-bromo-1-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-carboxílico (13,2 g; 0,029 mol; 1,0 equiv), ácido p-toluenosulfónico (6,5 g; 0,034 mol; 1,2 equiv) a metanol (200 ml) y se agita a TA durante 30 min. Se concentra y se reparte entre NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y EA. Se evapora la fase orgánica dando el compuesto del epígrafe (10,0 g; 93%)

E. Éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-bromo-1-(2-(metilsulfonilo)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxílico:

30 Se añade éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-bromo-1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (10,0 g; 0,027 mol; 1,0 equiv), TEA (11,6 ml; 0,080 mol; 3,0 equiv) a DCM (150 ml) y se enfría a 0 °C. Se añade gota a gota cloruro de mesilo (2,6 ml; 0,032 mol; 1,2 equiv) y se agita durante 30 min. Se inactiva la reacción con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrae con DCM. Se evapora la fase orgánica dando el compuesto del epígrafe (10,2 g; 84 l).

F. Éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-bromo-1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxílico:

35 Se añade éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-bromo-1-(2-metanosulfonilo)etil]-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (10,2 g; 0,023 mol; 1,0 equiv), dimetil amina (40% solución acuosa, 22 ml; 0,18 mol; 8,0 equiv) en ACN (100 ml) y se agita a 100 °C durante 3h. Se concentra, se inactiva la reacción con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con EA. Se concentra la fase orgánica; se purifica sobre una columna de gel de sílice con EA/hexano dando el compuesto del epígrafe (7,5 g; 83,33%).

40 G. Éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-(4-clorofenil)-1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxílico:

Se añade éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-bromo-1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

5 (1,0 g; 0,0024 mol; 1,0 equiv), ácido 4-clorofenilborónico (0,58 g; 0,0037 mol; 1,5 equiv), solución Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 3M (0,79 g; 0,0074 mol; 3,0 equiv) a etanol (5 ml) y tolueno (5 ml) y se desgasifica la reacción con argón. Se añade Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,29 g; 0,00024 mol; 0,1 equiv) y microondas a 110 °C durante 20 min. Se añade EA y se filtra a través de un lecho de Celite®. Se añade NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrae con EA. Se evapora la fase orgánica y se purifica el residuo sobre una columna de gel de sílice con metanol en DCM dando el compuesto del epígrafe (0,8 g; bruto).

H. Tris clorhidrato de 2-(4-(4-clorofenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina:

10 Se añade HCl 4M en 1,4-dioxano (2 ml) a éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(4-cloro-fenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (0,8 g; 0,0018 mol; 1,0 equiv), en DCM y se agita a TA durante 6 h. Se concentra la reacción, se cristaliza el éster dietílico y filtra dando el compuesto del epígrafe (0,6 g; 74,07%). EM (EP+): *m/z* = 333 (M+H)

Los siguientes intermedios se preparan de una forma similar a la descrita en la preparación de tris clorhidrato de 2-(4-(4-clorofenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina A. hasta H.:

Preparación	Nombre del compuesto	EM (EP+): <i>m/z</i>
79	Tris clorhidrato de 2-(4-(3-clorofenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetil-etanamina	333 (M+H)
80	Tris clorhidrato de N,N-dimetil-2-(2-(piperidin-4-il)-4-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)etanamina	367 (M+H)
81	Tris clorhidrato de 3-(1-(2-(dimetilamino)etil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il) benzonitrilo	324
82	Diclorhidrato de 2-(4-(4-fluorofenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetil-etanamina	317

#### 15 Preparación 83

Bis trifluoroacetato de [4-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-acetonitrilo

Se disuelve éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-cianometil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (399 mg; 0,95 mmol) en TFA (10 ml), se agita 15 min y se evapora proporcionando el compuesto del epígrafe (607 mg; 110%). EM (EP): *m/z* = 319 (M+H).

#### 20 Preparación 84

Diclorhidrato de {2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-etil}-dimetil-amina

25 Se disuelve éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-imidazol-2-il) piperidin-1-carboxílico (194 mg; 0,43 mmol) en DCM (5 ml) y metanol (3 ml) y se añade cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (5 ml; 20 mmol). Se agita 30 min y se evapora; se añade DCM/MeOH y se evapora a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (245 mg) como un sólido blanco. EM (EP): *m/z* = 351 (M+H).

Los siguientes intermedios se preparan de una forma similar a la descrita en la preparación 84:

Preparación	Nombre del compuesto	EM(EP): <i>m/z</i> (M+H)
85	Diclorhidrato de {2-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-etil}-dimetil- amina	385
86	Diclorhidrato de 4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina	376



ES 2 391 704 T3

(continuación)

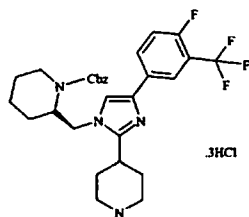
Preparación	Nombre del compuesto	EM(EP): <i>m/z</i> (M+H)
87	Diclorhidrato de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina	411
88	Tris clorhidrato de {2-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-1,1-dimetil-etil}-dimetil-amina	413
89	Tris clorhidrato de 4-(4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina	361
90	Clorhidrato de 2-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)etil- carbamato de bencilo	401
91	Tris clorhidrato de éster bencílico del ácido {2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-etil}-metil-carbámico	471
92	Tris clorhidrato de éster bencílico del ácido {2-[4-(3,4-difluorofenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-etil}-metil-carbámico	455
93	Bis clorhidrato de éster bencílico del ácido (S)-2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-ilmetil]-pirrolidin-1- carboxílico	497
94	Tris clorhidrato de éster bencílico del ácido (R)-2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-ilmetil]-pirrolidin-1- carboxílico	497
95	Diclorhidrato de éster bencílico del ácido 2-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-ilmetil]-pirrolidin-1-carboxílico	531
96	Diclorhidrato de éster bencílico del ácido 2-((4-(3,4-difluorofenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)metil)pirrolidin-1- carboxílico	
97	Diclorhidrato de éster bencílico del ácido {2-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-etil}-metil- carbámico	505
98	Tris clorhidrato de ((R)-1-{2-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-etil}- pirrolidin-2-il)-metanol	441
99	Tris clorhidrato de (2-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-etil)-isopropil- metil-amina	413
100	Tris clorhidrato de {2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-etil}-isopropil-metil- amina	379
101	tris clorhidrato de <i>terc</i> -butil-{2-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil) -2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-etil}-amina	413
102	Tris clorhidrato de <i>terc</i> -butil-{2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-etil}-amina	379
103	Tris clorhidrato de {2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-etil}-etil-isopropil-amina	393

(continuación)

Preparación	Nombre del compuesto	EM(EP): $m/z$ (M+H)
104	Diclorhidrato de dimetil-[2-(4-fenil-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il) -etil] -amina	299
105	Tris clorhidrato de 2-({2-[4-(3,4-difluorofenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-etil}-metil-amino)-etanol	365
106	Diclorhidrato de 2-(4-(3,4-difluorofenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina	335
107	Tris clorhidrato de 1-(2-(4-(3,4-difluorofenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)etil)pirrolidin-3-ol	377
108	Tris clorhidrato de 1-(2-(4-(3,4-difluorofenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)etil)azetidín-3-ol	363

## Preparación 108a

5 Triclorhidrato de 2-((4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-bencilo



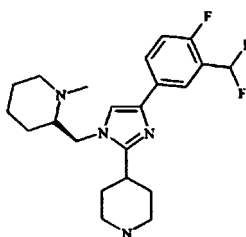
10 Se disuelve carboxilato de 2-((2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)piperidin-1-(R)-bencilo (2,6 g, 0,004 mol, 1,0 eq) en DCM (15 ml). Se enfría la masa de reacción a 0 °C y se añade HCl (4,0 M en dioxano, 5 ml, 0,020 mol) gota a gota. Se deja la reacción calentar a TA y se agita durante 16 h. Después de completarse, se concentra la reacción y se evapora junto con metanol (5 x 20 ml) a alto vacío dando 2,2 g (83,6%) del compuesto del epígrafe. (ES+):  $m/z=545$  (M+H).

El siguiente intermedio se prepara de una forma similar a la descrita en la preparación 108a:

Preparación	Nombre del compuesto	EM(EP): $m/z$ (M+H)
108b	Triclorhidrato de 2-((4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de (S)-bencilo	545

## Preparación 108c

15 (R)-2-((4-(3-(Difluorometil)-4-fluorofenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-1-metilpiperidina



A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (0,638 g, 0,0168 mol, 5,0 eq) en 20 ml THF a 0 °C, se añade (R)-bencil-2-((4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato en porciones

pequeñas (2,2 g, 0,0033 mol, 1,0 eq). Se agita la reacción a TA durante 4 horas. Después de completarse, se enfría la reacción y se inactiva con agua enfriada en hielo, seguida por 10% de solución de NaOH y se agita a TA y se filtra la suspensión resultante a través de Celite®, se lava la torta sólida con EA. Se seca el filtrado sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra a presión reducida dando 1,6 g del compuesto del epígrafe. (ES+):  $m/z$  407 (M+H).

## 5 Preparación 109

## 4-Cloro-5-(tiazol-2-ilmetilen)-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona

Se combinan 4-cloro-5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (0,3 g; 0,0017 mol), tiazol-2-carbaldehído (0,23 ml, 0,0026 mol) en metanol (1,5 ml). Se añade gota a gota pirrolidina (0,073 ml; 0,0008 mol). Se agita a TA durante 15 min. Se filtran los sólidos dando el compuesto del epígrafe (0,35 g; 76,08%).

## 10 Los siguientes intermedios se preparan de una forma similar a la descrita en la preparación 109:

Preparación	Nombre del compuesto	EM(EP): $m/z$ (M+H)
110	4-Cloro-5-(piridin-4-ilmetilen)-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona	259
111	4-Cloro-5-((2-metiltiazol-4-il)metilen)-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona	279 (M+1)
112	5-Benciliden-4-cloro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona	258 (M+1)
113	5-((1H-Imidazol-5-il)metilen)-4-cloro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona	248 (M+1)
114	5-((1H-Imidazol-2-il)metilen)-4-cloro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona	248 (M+1)
115	4-Cloro-5-(tiazol-5-ilmetilen)-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona	265 (M+1)

## Preparación 116

## 5-Benciliden-4-(4-(4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona

- 15 Se combinan tris clorhidrato de {2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-etil}-dimetil-amina (0,5 g; 0,0013 mol; 1,0 equiv); 5-benciliden-4-cloro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona (0,33 g; 0,0013 mol; 1,0 equiv); DIPEA (1,7 ml 0,0098 mol; 7,6 equiv); 2-propanol (10 ml) y microondas a 100 °C durante 30 min. Se enfría y se concentra a vacío. Se diluye con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con DCM. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentra el compuesto bruto y se purifica por HPLC de fase inversa dando el compuesto del epígrafe como una mezcla de isómeros E y Z (0,09 g; 12,2%). EM (EP+):  $m/z$  = 572 (M+H)

20

Los siguientes intermedios se preparan de una forma similar a la descrita en la preparación 116:

Preparación	Nombre del compuesto	EM (EP+): $m/z$
117	5-Benciliden-4-(4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona	607
118	5-Benciliden-4-(4-(4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona	557

## Preparación 119

## 25 4-Cloro-5,5-dimetil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona

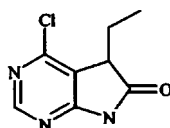
Procedimiento A: Se añade 4-cloro-5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (0,25 g; 0,0015 mol) a THF (7,5 ml). Se enfría a 0 °C y se añade gota a gota NaH (0,12 g; 0,0029 mol). Se agita a 0 °C durante 30 min. Se añade gota a gota yoduro de metilo (0,18 ml, 0,0029 mol). Se agita a 0 °C durante 30 min y después a TA durante 1 h. Se inactiva la reacción con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrae con EA. Se evapora la fase orgánica y se

purifica el residuo sobre una columna de gel de sílice usando acetona:hexano como eluyente dando el compuesto del epígrafe (172 mg; 59,03%). EM (EP+):  $m/z = 196$  (M-H)

5 Procedimiento B: Se añade 4-cloro-5,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (1 g; 0,0058 mol), *tert*-butóxido de potasio (3,31 g; 0,029 mol), CuBrMe<sub>2</sub>S (0,12 g; 0,00059 mol) a THF (20 ml). Se enfría a 0 °C y se añade gota a gota yoduro de metilo (0,99 ml; 0,016 mol). Se lleva la reacción a TA y se agita durante 10 min. Se inactiva con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrae con EA. Se evapora la fase orgánica dando el compuesto del epígrafe (0,91 g; 78,4%). EM (EP+):  $m/z = 196$  (M-H)

## Preparación 120

## 4-Cloro-5-etil-5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

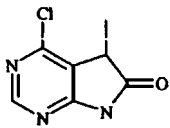


10 Se añade 4-cloro-5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (0,5 g; 0,0029 mol; 1,0 equiv) en THF (20 ml) y se enfría a -78 °C bajo atmósfera de argón. Se añade gota a gota hexametildisilazida de litio (5,89 ml, 0,0059 mol; 2,0 equiv; 1 M en THF). Se agita a -78 °C durante 30 min. Se añade gota a gota yoduro de etilo (0,48 ml; 0,0059 mol; 2,0 equiv) y se deja la temperatura de reacción llegar a 0 °C lentamente. Se agita durante 4 h. Se inactiva con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrae con EA. Se evapora la fase orgánica dando el compuesto del epígrafe (0,24 g; 41,38%).

15

## Preparación 121

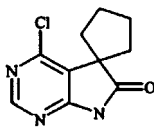
## 4-Cloro-5-metil-5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



20 Se añade 4-cloro-5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (0,4 g; 0,0023 mol; 1,0 equiv) en THF (15 ml) y se enfría a -78 °C bajo una atmósfera de argón. Se añade gota a gota hexametildisilazida de litio (4,7 ml; 0,0047 mol; 2,0 equiv; 1 M en THF). Se agita la reacción a -78 °C durante 30 min. Se añade gota a gota yoduro de metilo (0,29 ml; 0,0047 mol; 2,0 equiv), se deja llegar la temperatura de reacción a -20 °C lentamente y se agita a -20 °C durante 2 h. Se inactiva la reacción con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrae con EA. Se evapora la fase orgánica dando el compuesto del epígrafe (0,24 g; 41,38%).

## 25 Preparación 122

## 4'-Cloroespino[ciclopentan-1,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-6' (7H)-ona



30 Se añade 4-cloro-5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (0,6 g; 0,0035 mol; 1,0 equiv) en THF anhidro (20 ml) y se enfría la reacción a -78 °C, bajo una atmósfera inerte. Se añade gota a gota hexametildisilazida de litio (8,8 ml; 0,0088 mol; 2,5 equiv; 1M en THF). Se agita a -78 °C durante 30 min. Se añade gota a gota 1,4-diyodobutano (0,56 ml; 0,0042 mol; 1,2 equiv), se deja que la temperatura de reacción alcance 0 °C lentamente, y se agita durante 2 h. Después se deja que la reacción alcance TA y se agita durante 1 h adicional. Se inactiva la reacción con solución saturada de cloruro de amonio y se extrae con EA. Se lava la fase orgánica con agua, salmuera, y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Se evapora la fase orgánica y se purifica sobre 10 g de una columna de sílice con acetona (5%) en DCM. Se combinan las fracciones dando el compuesto del epígrafe (0,34 g; 43,09%). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 11,68 (1H, s), 8,53(1H, s), 2,0-2,1 (m, 2H), 1,91-1,99(m, 6H).

35

## Preparación 123

## 4,6-Dicloro-N-metilpirimidin-5-amina

40 Se añade 5-amino-4,6-dicloropirimidina (2 g; 0,012 mol) a THF (60 ml). Se enfría a 0 °C y se añade en porciones NaH (0,53 g; 0,013 mol). Se agita a 0 °C durante 30 min. Se añade gota a gota yoduro de metilo (0,7 ml, 0,012 mol).

Se agita a 0 °C durante 1 h y después a TA durante 30 min. Se inactiva con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrae con EA. Se evapora la fase orgánica y se purifica el residuo a través de una columna de gel de sílice usando acetona y hexano como eluyente dando el compuesto del epígrafe (0,6 g; 27,64%).

Se preparan los siguientes intermedios como se describe en la preparación 123:

Preparación	Nombre del compuesto	Datos Físicos
124	4,6-Dicloro-N-etilpirimidin-5-amina	RMN de <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO): δ 8,25 (s, 1H), 5,51-5,48 (t, 1H, J=6Hz), 3,48-3,41 (m, 2H), 1,09-1,07 (t, 3H, J=3,6Hz)
125	4,6-Dicloro-N-isopropilpirimidin-5-amina	RMN de <sup>1</sup> H (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,23 (s, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 1,20 (d, 6H)

5

Preparación 126

6-Cloro-N<sup>5</sup>-metilpirimidin-4,5-diamina

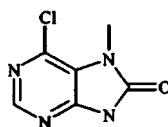
Se combinan 4,6-dicloro-N-metilpirimidin-5-amina (0,6 g; 0,0034 mol), y amoniaco liquido (6 ml) y se agita a 80 °C durante 4 h. Se extrae con E/A y se evapora dando el compuesto del epígrafe (0,41 g; 76,78%).

10 Se preparan los siguientes intermedios como se describe en la preparación 126:

Preparación	Nombre del compuesto	EM (EP+): m/z (M+1)
127	6-cloro-N <sup>5</sup> -etilpirimidin-4,5-diamina	173
128	6-cloro-N <sup>5</sup> -isopropilpirimidin-4,5-diamina	187

Preparación 129

6-Cloro-7-metil-7,9-dihidro-purin-8-ona



15 Se añade 6-cloro-N-metil-pirimidin-4,5-diamina (0,41 g, 0,0025 mol) a THF (12,3 ml). Se enfría a 0 °C, se añade TEA (0,51 g; 0,005 mol), trifosgeno (0,92 g; 0,0031 mol) y se agita a TA durante 1 h. Se inactiva con agua y se extrae con EA. Se evapora la fase orgánica dando el compuesto del epígrafe (0,2 g; 42%).

El siguiente intermedio se prepara de una forma similar a la descrita en la preparación 129:

Preparación	Nombre del compuesto	Datos Físicos
130	6-Cloro-7-etil-7H-purin-8 (9H)-ona	RMN de <sup>1</sup> H (400MHz DMSO): δ 12,51 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 4,03-3,97 (q, 2H, J=7,2Hz), J=7,2Hz) 1,27-1,23 (t, 3H,

20 Preparación 131

6-Cloro-7,9-dihidro-purin-8-ona

Se combinan 6-cloro-pirimidin-4,5-diamina (7,46 mmol; 1,08 g); 1,1'-carbonilimidazol (2 equiv; 14,92 mmol; 2,42 g) y 1,4-dioxano (20 ml) y se calienta a reflujo bajo nitrógeno por 50 min. Se evapora la solución amarilla a un aceite. Se añade DCM (80 ml), se deja sedimentar 1 h, se filtra y seca en horno a vacío a 45 °C proporcionando el compuesto

## ES 2 391 704 T3

del epígrafe (1,22 g; 7,15 mmol; 96%) EM (EP+):  $m/z = 169$  (M-H).

El siguiente intermedio se prepara de una forma similar a la descrita para la preparación 131:

Preparación	Nombre del compuesto	EM (EP+): $m/z$ (M+1)
132	6-Cloro-7-isopropil-7H-purin-8(9H)-ona	213

Preparación 133

- 5 Éster bencílico del ácido (2-{4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-2-[1-(6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-imidazol-1-il}-etil)-metil-carbámico

Se combinan diclorhidrato de éster bencílico del ácido {2-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-etil}-metil-carbámico (277  $\mu\text{mol}$ ; 160 mg); 4-cloro-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona (1,30 equiv; 360  $\mu\text{mol}$ ; 61,1 mg); DMF (3 ml); TEA (7 equiv; 1,94 mmol; 270  $\mu\text{l}$ ) y se calienta a 160 °C en microondas por 45 min. Se evapora, se disuelve el residuo en DCM, se lava con bicarbonato de sodio saturado y se evapora la fase orgánica. Se purifica el residuo en 40 g de gel de sílice con 3% de MeOH/DCM proporcionando el compuesto del epígrafe (138,2 mg; 0,22 mmol; 78%). EM (EP+):  $m/z = 638$  (M+H).

10

Los siguientes intermedios se preparan de una forma similar a la descrita en la preparación 133:

Preparación	Nombre del compuesto	EM (EP+): $m/z$ (M+H)
134	Éster bencílico del ácido (2-{4-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-[1-(6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d] pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-imidazol-1-il}-etil)-metil-carbámico	604
135	Éster bencílico del ácido (2-{4-(3,4-difluorofenil)-2-[1-(7-etil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-il)-piperidin-4-il]-imidazol-1-il}-etil)- metil-carbámico	617
136	éster bencílico del ácido (S)-(2-{4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2-[1-(7-etil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-il)-piperidin-4-il]-imidazol-1-il}metil-pirrolidin-1-carboxílico	659
137	éster bencílico del ácido (R)-(2-{4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2-[1-(7-etil-8-oxo-8,9-dihidro-7H-purin-6-il)-piperidin-4-il]-imidazol-1-il}metil-pirrolidin-1-carboxílico	659
138	éster bencílico del ácido 2-{4-(4-Fluoro-3-trifluorometilfenil)-2-[1-(6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol [2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-imidazol-1-il}metil-pirrolidin-1- carboxílico	664
139	éster bencílico del ácido 2-((4-(3,4-Difluorofenil)-2-(1-(6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d] pirimidin-4-il)piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)metil)pirrolidin-1- carboxílico	
140	2-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(1-(6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol [2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)etilcarbamato de bencilo	

- 15 Preparación 141

5,5-Dibromo-4-cloro-5,7-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona

Se añade perbromuro de bromuro de piridinio (3 equiv; 70,5 g; 266 mmol) a una solución de 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (66,1 mmol; 10,16 g) en alcohol t-butílico (400 ml) a 40 °C. Se agita 4 h, después se añade perbromuro de bromuro de piridinio (1 equiv; 23,5 g) y se agita 18 h. Se reparte 1 l de EA/1,5 l de agua, se extrae tres veces con EA, se combinan los orgánicos y se lava con agua (3 X 200 ml), dos veces con salmuera, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se evapora. Se suspende en DCM caliente (200 ml), se enfría, se filtra y seca a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (13,00 g; 39,7 mmol, 60%) como un sólido color tostado. EM (EP+):  $m/z = 328$  (M+H).

20

## Preparación 142

## 4-Cloro-5,7-dihidropirrololo[2,3-d]pirimidin-6-ona

- Se añade zinc (2 equiv; 12,12 mmol; 792 mg) a una suspensión de 5,5-dibromo-4-cloro-5,7-dihidropirrololo[2,3-d]pirimidin-6-ona (6,06 mmol; 1,98 g) en THF (20 ml) y se añade cloruro de amonio acuoso saturado (3 ml) a 20 °C (exotérmica). Se agita 20 min, después se filtra a través de Celite®, se aclara con THF, se lava la fase orgánica dos veces con cloruro de amonio saturado. Se extraen las fases acuosas combinadas cuatro veces con 100 ml de THF:EA 1:1, se lavan las fases orgánicas combinadas con cloruro de amonio saturado, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran a través de un obturador de gel de sílice, se aclaran con 1 l de MeOH al 5%/DCM y se evaporan los filtrados. Se suspende el sólido bruto en mezclas sometidas a reflujo de DCM/EA y se carga sobre 330 g de gel de sílice seco. Se somete a cromatografía con 0 hasta 2% de MeOH/DCM proporcionando el compuesto del epígrafe 3,89 g (22,93 mmol; 59%). EM (EP+):  $m/z = 168$  (M-H).

## Preparación 143

## Éster bencílico del ácido (R)-3-amino-piperidin-1-carboxílico

- Se añade HCl 4M en dioxano (100 ml) a una solución de éster bencílico del ácido (R)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1-carboxílico (71,65 mmol; 23,96 g) en DCM (100 ml) y MeOH (10 ml). Se agita 60 min y evapora. Se reparte el sólido entre DCM y bicarbonato de sodio saturado acuoso, se extrae tres veces con DCM, se lavan los extractos con salmuera, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran a través de Celite® y se evaporan dando el compuesto del epígrafe 17,39 g (74,22 mmol; 104%). EM (EP+):  $m/z = 235$  (M+H).

## Preparación 144

- 20 Clorhidrato de éster bencílico del ácido (R)-3-[2-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-2-oxo-etilamino]-piperidin-1-carboxílico

- Se combinan 2-bromo-1-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-etanona (1,00 equiv; 22,57 mmol; 6,43 g) en 15 ml DMF gota a gota con una solución de éster bencílico del ácido (R)-3-amino-piperidin-1-carboxílico (1 equiv; 22,57 mmol; 5,29 g) y TEA (1 equiv; 22,57 mmol; 3,15 ml) en DMF (30 ml). Se agita 10 min. Se diluye con EA, se lava 3X con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, se añade 1 equiv de HCl 1M en éter y se evapora dando 10,56 g de un residuo anaranjado. Se disuelve en IPA (100 ml), se enfría en un baño de hielo, se filtran los sólidos, aclaran con éster dietílico, secan en un horno a vacío a 40 °C proporcionando el compuesto del epígrafe (3,49 g; 7,35 mmol; 33%). EM (EP+):  $m/z = 439$  (M+H).

## Preparación 145

- 30 Éster *terc*-butílico del ácido 4-(((R)-1-benciloxycarbonil-piperidin-3-il)-[2-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-2-oxo-etil]-carbamoil)-piperidin-1-carboxílico

- Se añade cloruro de tionilo (1,2 equiv; 10,5 mmol; 765 µl) gota a gota durante 3 min a 20 °C a una solución de éster mono-*terc*-butílico del ácido piperidin-1,4-carboxílico (1,00 equiv; 8,75 mmol; 2,03 g) y piridina (5 equiv; 43,74 mmol; 3,54 ml) en DCM (60 ml). Se agita 90 min. Se añade clorhidrato de éster bencílico del ácido (R)-3-[2-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-2-oxo-etilamino]-piperidin-1-carboxílico (0,80 equiv; 7,00 mmol; 3,32 g) seguido por TEA (3,5 equiv; 30,62 mmol; 4,3 ml) gota a gota durante 3 min y se agita 18 h. Se lava la fase orgánica 3X con HCl 1N, agua, salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo en 150 g de gel de sílice con 20-50% de EA/DCM proporcionando el compuesto del epígrafe (2,86 g; 4,41 mmol; 50%). EM (EP+):  $m/z = 672$  (M+Na).

## Preparación 146

- 40 Éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-((R)-1-Benciloxycarbonil-piperidin-3-il)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

- Se calienta una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-(((R)-1-benciloxycarbonil-piperidin-3-il)-[2-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-2-oxo-etil]-carbamoil)-piperidin-1-carboxílico (4,40 mmol; 2,86 g) en DMF (2,5 ml) y acetato de amonio saturado en ácido acético (15 ml) a 90 °C durante 8 h. Se diluye con EA, se lava la fase orgánica 3X con agua, bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtra. Se purifica el residuo en 80 g de gel de sílice con 5-20% de EA/DCM proporcionando el compuesto del epígrafe (2,08 g; 3,30 mmol; 75%). EM (EP+):  $m/z = 631$  (M+H).

## Preparación 147

Éster *terc*-butílico del ácido 4-[(R)-4-(4-Fluoro-3-trifluorometilfenil)-1-piperidin-3-il-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

- 50 Se somete a hidrogenación una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-[1-((R)-1-benciloxycarbonil-piperidin-3-il)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (1,71 mmol; 1,08 g) en metanol (20 ml) con 10% de paladio en carbono (100 mg) y 1 atmósfera de gas de hidrógeno durante 60 min. Se añade Celite® y se filtra, se

aclara con DCM y se evapora proporcionando el compuesto del epígrafe (834,3 mg; 1,68 mmol; 98%). EM (EP+):  $m/z = 497$  (M+H).

## Preparación 148

5 Éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1-((R)-1-metil-piperidin-3-il)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

Se combinan éster *terc*-butílico del ácido 4-[(R)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1-piperidin-3-il-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (1,49 mmol; 741 mg); formaldehído (5 equiv; 7,46 mmol; 560  $\mu$ l); triacetoxiborohidruro de sodio (2 equiv; 2,98 mmol; 632 mg) y THF (25 ml) y se agita a 20 °C durante 20 min. Se diluye con EA, se lava la fase orgánica 2X con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora proporcionando el compuesto del epígrafe (790,3 mg; 1,55 mmol; 104%). EM (EP+):  $m/z = 511$  (M+H).

## Preparación 149

(R)-3-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometilfenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-1-metil-piperidina

15 Se añade HCl 4M en dioxano (6 ml) a una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1-((R)-1-metil-piperidin-3-il)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (1,55 mmol; 790 mg) en metanol (2 ml) y DCM (5 ml) y se agita 1 h. Se evapora proporcionando 847 mg de sal de tris HCl. Se reparten 712 mg de sal de tris HCl entre DCM/bicarbonato de sodio saturado, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora proporcionando el compuesto del epígrafe (529,6 mg; 1,29 mmol; 94%). EM (EP+):  $m/z = 411$  (M+H).

El siguiente intermedio se prepara de una forma similar a la descrita en la preparación 149:

Preparación	Nombre del compuesto	EM (EP+): $m/z$ (M+H)
150	3-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-piperidin-1-carboxilato de (R)-bencilo	531

20 Preparación 151

Éster bencílico del ácido (R)-2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-[1-(6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-imidazol-1-ilmetil]-pirrolidin-1-carboxílico

25 Se combinan *terc*-butóxido de potasio (1,1 equiv; 321  $\mu$ mol; 36,8 mg); IPrPd (acac) Cl (0,08 equiv; 23,4  $\mu$ mol; 14,8 mg) y una barra agitadora en un matraz de 25 ml de tres bocas y se purga con nitrógeno por 5 min. Se añade DME anhidro (3 ml) seguido por 4-cloro-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona (1 equiv; 292  $\mu$ mol; 50 mg); tris clorhidrato de éster bencílico del ácido (R)-2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-ilmetil]-pirrolidin-1-carboxílico (1,1 equiv; 321  $\mu$ mol; 159,6 mg) y 0,5 ml de 1,2-DME y se calienta a 80 °C durante 18 h. Se diluye con EA, se lava la fase orgánica con agua, bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora. Se purifica el residuo en 40 g de gel de sílice con 5% de MeOH/DCM proporcionando el compuesto del epígrafe (124,7 mg; 0,198 mmol; 68%). EM (EP+):  $m/z = 630$  (M+H).

El siguiente intermedio se prepara de una forma similar a la descrita en la preparación 151:

Preparación	Nombre del compuesto	EM (EP+): $m/z$ (M+1)
152	3-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(1-(6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-bencilo	664

## Preparación 153

2-(4,6-Dihidroxipirimidin-5-il)acetato de metilo

35 Se añade etan-1,1,2-tricarboxilato de trietilo (74,75 g; 1,00 equiv; 303,54 mmol; 69,41 ml) a una solución de metóxido de sodio (139,6 ml de 25% peso en MeOH, 4,35M) (131,2 g; 2,00 equiv; 607 mmol) en metanol (224,8 ml), después se añade clorhidrato de formamida (25,19 g, 1,01 equiv; 306,58 mmol) a TA. Se agita la mezcla durante la noche. Se acidifica con HCl al 37% a 0 °C; se filtran los sólidos y se secan a vacío durante la noche dando el compuesto del epígrafe (55,89 g; 99,99% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): 8,03 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,24-3,15 (m, 2H).



## Preparación 154

## 2-(4,6-Dicloropirimidin-5-il)acetato de metilo

Se añade una suspensión de 2-(4,6-dihidroxipirimidin-5-il)acetato de metilo (46,65 g; 1,00 equiv; 253,33 mmol) a cloruro de fosforilo (235,41 ml; 10,00 equiv; 2,53 mol) y se agita a reflujo 3 h. Se destila a vacío a 1/3 del volumen original y se vierte la mezcla en una solución a 4 °C de fosfato de potasio, dibásica (2M) (2,53 l; 20 equiv; 5,07 mol). Se extrae con EA, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y concentra a vacío. Se purifica el material bruto mediante un tapón de sílice usando DCM como eluyente dando el compuesto del epígrafe (30,32 g; 137,17 mmol; 54,15% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): 8,89 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,69 (s, 3H).

## Preparación 155

## 10 2-(4-Cloro-6-(4-metoxibencilamino)pirimidin-5-il)acetato de metilo

A una solución de 2-(4,6-dicloropirimidin-5-il)acetato de metilo (1,00 equiv; 65,10 mmol; 14,39 g) en DMF (0,5 M; 1,68 mol; 130,20 ml), se añade 4-metoxibencilamina (1,10 equiv; 71,61 mmol; 9,36 ml) y DIPEA (1,20 equiv; 78,12 mmol; 13,62 ml) y se agita la mezcla a 60 °C durante 1 h. Se inactiva con agua helada, se extrae con EA, y se lava la fase orgánica con HCl 1N, agua y salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y concentra a vacío al compuesto del epígrafe (54,98 mmol; 17,69 g; 84,45%) como un sólido amarillo y se usa sin purificación adicional. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): 8,20 (s, 1H), 7,21-7,18 (m, 2H), 6,89-6,85 (m, 2H), 4,53 (d, J= 5,8 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,65 (s, 3H).

El siguiente intermedio se prepara de una forma similar a la descrita en la preparación 155:

Preparación	Nombre del compuesto	Datos físicos
156	2-(4-cloro-6-(2,4-dimetoxibencilamino)pirimidin-5-il)acetato de metilo	RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 8,33 (s, 1H), 7,21 (d, J= 8,4Hz, 1H), 6,46 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,42 (d, J <sub>1</sub> =8,4 Hz, J <sub>2</sub> =2,0 Hz, 1H), 6,07 (s ancho, 1H), 4,62 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,61 (s, 2H),

## 20 Preparación 157

## 4-Cloro-7-(4-metoxibencil)-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona

Se añade una solución de 2-(4-cloro-6-(4-metoxibencilamino)pirimidin-5-il)acetato de metilo (16,21 g, 1,00 equiv; 50,38 mmol) a HCl (4M en dioxano) (126 ml; 10 equiv; 503,79 mmol) y agua (4,54 ml; 5 equiv; 251,89 mmol) y se agita a 100 °C durante 2 h. Se removió el dioxano a vacío y se extrae con EA. Se lava la fase orgánica con NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua, después salmuera. Se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y concentra a vacío. Se purifica el residuo por ISCO 330 g usando EA:hex 20 hasta 70% como eluyente obteniendo el compuesto del epígrafe (11,15 g; 38,4 9 mmol; 76,39% ) como un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): 8,65 (s, 1H), 7,29-7,26 (m, 2H), 6,89-6,85 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,71 (s, 3H).

## Preparación 158

## 30 4-Cloro-7-(2,4-dimetoxibencil)-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona

Se combinan una solución de 2-(4-cloro-6-(2,4-dimetoxibencilamino)pirimidin-5-il)acetato de metilo (1,00 equiv; 2,23 mol; 783 g) en ácido p-toluenosulfónico (0,5 equiv; 1,10 mol; 212 g) con tolueno (12 l) y se agita a reflujo. Después de 1 h, se elimina el tolueno a vacío y se extrae con DCM. Se lava la fase orgánica con NaHCO<sub>3</sub>(ac) saturado y salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y concentra a vacío. Se suspende el residuo en metanol (2 l) y se concentra a vacío hasta aproximadamente 1 l. La suspensión se enfría hasta 10 °C, se filtra, se lava con metanol frío, y se seca obteniendo el compuesto del epígrafe (1,65 mol; 527 g; 74,05%) como un sólido amarillo-anaranjado. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,59 (s, 1H), 7,13 (d, J= 8,4Hz, 1H), 6,43 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,40 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,92 (d, s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,60 (s, 2H) .

## Preparación 159

40 Éster *tert*-butílico del ácido 4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il) piperidin-1-carboxílico

Se combinan una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (25,00 g; 1,00 equiv; 60,47 mmol) en DMSO (200,00 ml; 2,82 mol) con KOH (en polvo) (9,98 g; 151,18 mmol) y la mezcla se calienta a 45 °C. A esta solución, se añade clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (10,45 g; 1,20 equiv; 72,57 mmol). La mezcla se agita a 45 °C durante 3 h. La mezcla se vierte en hielo-agua, se agita a TA y se extrae con EA. Se lava la fase orgánica con agua (3x) y salmuera; se seca sobre

MgSO<sub>4</sub>, se filtra y concentra a vacío dando el compuesto del epígrafe (28,00 g; 57,79 mmol; 95,56%) como un aceite amarillo y se usa sin purificación adicional. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): 8,04-8,00 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,46 (t, J= 9,9 Hz, 1H), 4,06-3,99 (m, 4H), 3,03-2,93 (m, 3H), 2,57 (t, J= 6,3 Hz, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,42 (s, 9H) .

#### 5 Preparación 160

Diclorhidrato de 2-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina

Se combinan una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxílico (28,00 g; 1,00 equiv; 57,79 mmol) en DCM (280,00 ml; 4,37 mol) con una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en metanol (50,56 ml; 3,50 equiv; 202,25 mmol). Se agita la suspensión verde a TA durante 3 h. Se evapora el disolvente, y se añade EA (100 ml) y se evapora nuevamente. Se añade EA (200 ml) y la suspensión se agita durante 30 m. Se filtra en un embudo de frita de vidrio obteniendo el compuesto del epígrafe (26,00 g; 56,85 mmol; 98,38% de rendimiento) como un sólido verde. *m/z* (M+H): 385,2

#### Preparación 161

15 4-(4-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-7-(4-metoxibencil)-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona

Se añade una solución de 4-cloro-7-(4-metoxibencil)-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona (18,11 g; 1,05 equiv; 62,52 mmol) en NMP (156,50 ml; 1,62 mol) a TA a diclorhidrato de 2-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina (31,30 g; 1,00 equiv; 59,54 mmol) y DIPEA (51,92 ml; 297,71 mmol) y se agita durante la noche a 50 °C. Se inactiva la reacción con agua (900 ml) y EA (200 ml) y se ajusta el pH de la mezcla a 1-2 con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> [85% acuoso (ac.)]. Se agita durante 15 min y las fases se separan. Se extrae la fase orgánica con una solución de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (15% ac. 3x100 ml). Se lavan las fases acuosas combinadas con EA/éter *terc*-butílico (tBuOMe) (4/1) (3x150 ml). Se ajusta el pH de la fase acuosa a 9 con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido y se extrae con EA (3x15 ml). Se lavan las fases orgánicas combinadas con salmuera, se decoloraron con carbón mineral y se filtran sobre Celite®. Los filtrados se combinan y evaporan. Se cristaliza el residuo en EA/tBuOMe obteniendo el compuesto del epígrafe (17,00 g; 26,66 mmol; 44,77% de rendimiento) como un sólido rosa pálido. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,36 (s, 1H), 7,91-7,83 (m, 2H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 2H), 6,86-6,81 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,56 (d, J= 13,4 Hz, 2H), 4,13-4,07 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,40-3,36 (m, 2H), 3,21-3,05 (m, 3H), 2,74 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 2,40-2,35 (m, 6H), 2,09-1,99 (m, 2H).

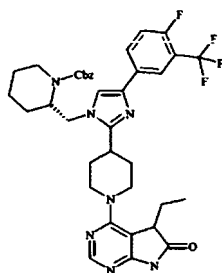
#### Preparación 162

30 4-(4-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-7-(2,4-dimetoxibencil)-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona

Se combinan una mezcla de 4-cloro-7-(2,4-dimetoxibencil)-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona (1,10 equiv; 868,3 mmol; 277,63 g) en metanol (62,44 mol; 2,53 l) a TA, una solución de diclorhidrato de 2-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina (1,00 equiv; 789,35 mmol; 361,0 g) y TEA (9077 mmol; 1265 ml) en metanol (62,44 mol; 2,53 l) y se agita la mezcla durante la noche a 55-60 °C. Se reparte la mezcla de reacción entre agua (10 l) y EA (10 l). Se extrae la fase orgánica con HCl 2 N (5 l). Se separa y se extrae la fase acuosa con EA (5 l). Se separa un aceite en la fase acuosa. Se decanta el líquido acuoso y se mantuvo el aceite para recuperación del producto. Se agita la fase acuosa decantada con EA (5 l) y se ajusta el pH de la mezcla a 10-11 con NaOH 2 N. La fase orgánica se separa, se lava con salmuera y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se filtra y se evapora el disolvente dando el compuesto del epígrafe (473,3 mmol; 316,0 g; 60%). Se disuelve el aceite decantado en agua (15 l) y se lava con EA (5 l). Se agita la fase acuosa con EA (5 l) y se ajusta el pH de la mezcla a 10-11 con NaOH 2N. Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera, y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se filtra y se evapora el filtrado. Se cristaliza el residuo en EA; se filtra y lava con MTBE. Se seca obteniendo más compuesto del epígrafe (46,42 mmol; 31,0 g; 5,88% ) como un sólido rosa pálido. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): 8,18 (s, 1H), 7,99-7,95 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 6,76 (d, J=7,1 Hz 1H), 6,54 (d, J= 2 Hz 1H), 6,38- 6,35 (m, 1H), 4,67 (S, 2H), 4,49 (d, J= 13,1 Hz, 2H), 4,03 (t, J=6,52, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,15-3,09 (m, 3H), 2,57 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 2,18 (s, 6H), 1,89-1,74 (m, 4H) .

#### Preparación 162a

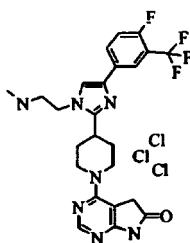
50 2-((2-(1-(5-etil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de (2S)-bencilo



- 5 Se combinan triclorhidrato de 2-((4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de (S)-bencilo (1,1 g, 0,00168 mol, 1,0 eq); 4-cloro-5-etil-5,7-dihidropirrolo[2,3-d] pirimidin-6-ona (0,4 g, 0,002 mol, 1,2 eq); DIPEA (2 ml, 0,011 mol, 7,0 eq) y 2-propanol (20 ml) en un tubo de presión y se calienta a 120 °C durante la noche bajo condiciones selladas. Se enfría la masa de reacción y se diluye con agua. Se extrae en EA y se lava la fase orgánica con salmuera. Se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra el compuesto bruto. Se purifica en columna de gel de sílice (100-200 malla) usando acetona al 10%-DCM como eluyente. Se combinan las fracciones que contienen el compuesto deseado y se concentra a vacío al compuesto del epígrafe. EM (EP+):  $m/z = 706$  (M+H).

#### 10 Ejemplo 1

Tris clorhidrato de 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1-(2-metilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

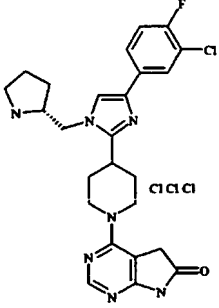
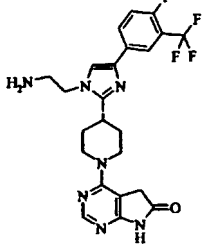
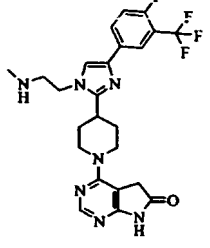
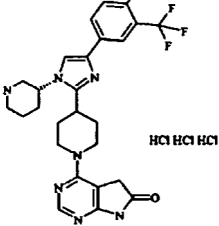
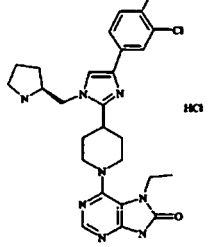


- 15 Se disuelve éster bencílico del ácido (2-{4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-2-[1-(6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-imidazol-1-il}-etil)-metil-carbámico (213  $\mu\text{mol}$ ; 136 mg) en HCl conc. (8 ml) y se calienta a 50 °C durante 60 min. Se enfría a TA, se extrae 2 veces con éter, se evapora la fase orgánica, se evapora el residuo 2 veces junto con MeOH, se evapora el residuo 2 veces junto con DCM/MeOH proporcionando 129,6 mg (0,21 mmol; 99%) del compuesto del epígrafe. EM (EP+):  $m/z = 504$  (M+H).

- 20 Los siguientes ejemplos se preparan esencialmente como se describe para tris clorhidrato de 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1-(2-metilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrolo[2,3-d] pirimidin-6-ona:

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	EM (EP+): $m/z$
2	Tris clorhidrato de 4-{4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-metilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona		470 (M+H)

(continuación)

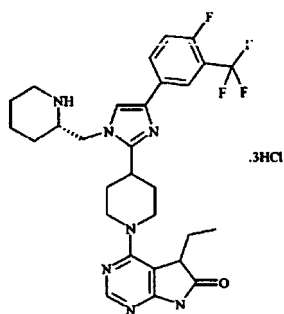
Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	EM (EP+): <i>m/z</i>
3	Tris clorhidrato de 4-{4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(R)-1-pirrolidin-2-ilmetil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona		496 (M+H)
4	4-{4-[1-(2-Amino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona		490
5	4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometilfenil)-1-(2-metilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona		504
6	Tris clorhidrato de (R)-4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona		530 (M+1)
7	Clorhidrato de (S)-6-{4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-etil-7H-purin-8(9H)-ona		526

(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	EM (EP+): <i>m/z</i>
8	Clorhidrato de (R)-6-[4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-7-etil-7H-purin-8 (9H)-ona		526
9	Clorhidrato de 6-[4-[4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-(metilamino)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-7-etil-7H-purin-8(9H)-ona		483
10	4-[4-[4-(3,4-Difluorofenil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona		480
11	Clorhidrato de 4-[4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona		530 (M+1)

**Ejemplo 11a**

5 Tris clorhidrato de 5-Etil-4-[4-[4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-((S)-piperidin-2-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona

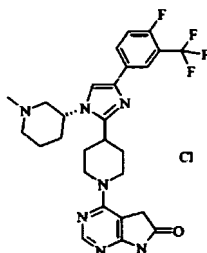


Se carga 2-((2-(1-(5-etil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de (2S)-bencilo (0,45 g; 1,0 eq) en HCl concentrado (10. ml) y se

calienta a 50 °C durante 1 hora. Después de completarse, se concentra la masa de reacción, se destila con tolueno y se tritura y lava con éter dietílico seguido por DCM y pentano. Se seca a vacío obteniendo 0,39 g (90%) del compuesto del epígrafe como un sólido blanquecino. (ES+):  $m/z = 572$  (M+H).

### Ejemplo 12

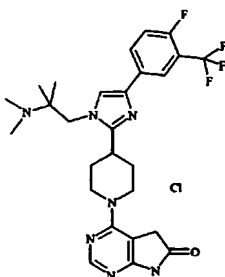
- 5 Clorhidrato de 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1-((R)-1-metil-piperidin-3-il)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



- 10 Se combinan *tert*-butóxido de potasio (1,1 equiv; 321  $\mu$ mol; 36,8 mg); IPrPd (acac)Cl (0,1 equiv; 29,2  $\mu$ mol; 18,4 mg) y una barra agitadora en un vial de 4 ml y se purga con nitrógeno por 10 min. Se añade DME anhidro (2,5 ml) seguido por 4-cloro-5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (1 equiv; 292  $\mu$ mol; 50 mg); (R)-3-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-1-metil-piperidina (1,1 equiv; 321  $\mu$ mol; 131,8 mg) y se calienta a 80 °C durante 18 h. Se diluye con 15 ml de agua, se filtra y se aclara con agua. Se disuelve el sólido púrpura en EA, se lava con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra, se evapora y se purifica en gel de sílice 40 g con 2-10% de MeOH/DCM proporcionando 99,5 mg (0,18 mmol; 53%) del compuesto del epígrafe como la base libre. Se disuelve en DCM, se añade 1 equiv de HCl 1M en éter y se evapora proporcionando 101 mg del compuesto del epígrafe. EM (EP+):  $m/z = 544$  (M+H).

### Ejemplo 13

- 20 Clorhidrato de 4-{4-[1-(2-dimetilamino-2-metil-propil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



- 25 Se combinan tris clorhidrato de {2-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-1,1-dimetil-etil}-dimetilamina (247  $\mu$ mol; 200 mg); 4-cloro-5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (1,5 equiv; 575  $\mu$ mol; 97,5 mg); TEA (1,92 mmol; 267  $\mu$ l); DMF (2 ml) y se calienta en reactor de microondas a 160 °C durante 30 min. Se evapora y se purifica sobre 40 g de gel de sílice con 2-7,5% de MeOH/DCM proporcionando 137,3 mg (0,25 mmol; 66%) del compuesto del epígrafe como la base libre. Se disuelve en DCM/MeOH, se añade 1 equiv de HCl 1M en éter y se evapora proporcionando 162,4 mg del compuesto del epígrafe. EM (EP+):  $m/z = 546$  (M+H).

Los siguientes ejemplos se preparan esencialmente como se describe para clorhidrato de 4-{4-[1-(2-dimetilamino-2-metil-propil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona:

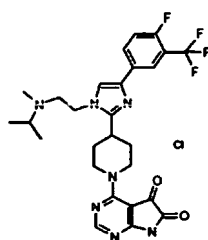
Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	EM (EP+): $m/z$ (M+H)
14	Clorhidrato de 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1-(2-(isopropil-metil-amino)-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona		546

(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	EM (EP+): $m/z$ (M+H)
15	Bis clorhidrato de 4-{4-[1-(2-terc-butilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5,7-dihidropirroló [2,3-d]pirimidin-6-ona		546
16	Clorhidrato de 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1-(2-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5,7- dihidropirroló [2,3-d]pirimidin-6-ona		574
17	Clorhidrato de 4-{4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-(etil-isopropil-amino)-etil)- 1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5,7- dihidropirroló[2,3-d] pirimidin-6-ona		527
18	Clorhidrato de 4-{4-[1-(2-terc-butilaminoetil)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H- imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5,7- dihidropirroló[2,3-d]pirimidin-6-ona		512
19	Clorhidrato de 4-{4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-(isopropil-metil-amino)-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5, 7-dihidropirroló[2,3-d]pirimidin-6-ona		512
20	6-{4-[1-(2-Dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)- 1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-7,9- dihidro-purin-8-ona		519

**Ejemplo 21**

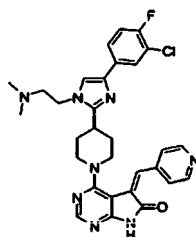
Clorhidrato de 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1-(2-(isopropil-metil-amino)-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin- 1-il]-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5,6-diona



- Se combinan tris clorhidrato de {2-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-etil}- isopropil-metil-  
 5 min. Se evapora y se disuelve el residuo en MeOH, se carga en 10 g de SCX; se lava con MeOH y después DCM;  
 se eluye con NH<sub>3</sub>/MeOH 2M. Se evapora dando 189 mg del residuo rojizo oscuro. Se disuelve el residuo en  
 NH<sub>3</sub>/MeOH 7N y se agita en recipiente de presión a 50 °C durante 4 h y se evapora. Se purifica el residuo dos veces  
 10 en 40 g de gel de sílice con 5-10% de MeOH/DCM proporcionando 26,3 mg (0,047 mmol; 18%) del compuesto del  
 epígrafe como la base libre. Se disuelve en DCM y se añaden 2 equiv de HCl/dioxano (23,5 µl) 4M y se evapora  
 proporcionando 27,9 mg del compuesto del epígrafe. EM (EP+): *m/z* = 560 (M+H).

### Ejemplo 22

4-{4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-piridin-4-ilmetilen-5,7-dihidro-  
 pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



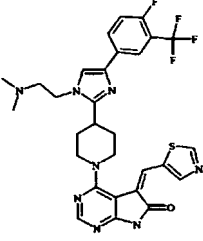
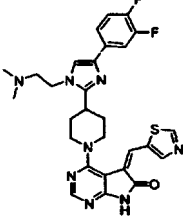
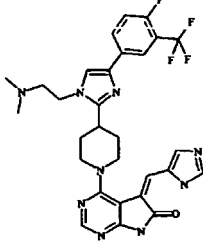
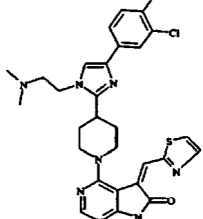
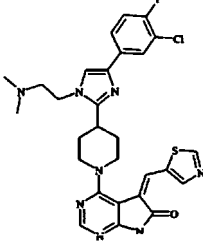
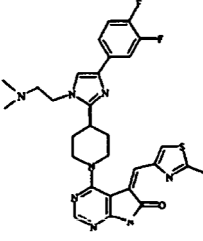
- 15 Se combinan tris clorhidrato de {2-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-etil}-dimetil-amina (0,5 g;  
 0,0013 mol; 1,0 equiv ); 4-cloro-5-[1-piridin-4-il-metiliden]-5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (0,34 g; 0,0013 mol;  
 1,0 equiv); DIPEA (1,7 ml; 0,0098 mol; 7,6 equiv); 2-propanol (15 ml) y microondas a 80 °C durante 20 min. Se enfría  
 y se diluye con agua. Se extrae con EA y lava con salmuera. Se concentra el material bruto y se purifica por HPLC  
 20 de fase inversa dando el compuesto del epígrafe como una mezcla de isómeros E y Z (0,04 g; 5,4%). EM (EP+): *m/z*  
 = 573 (M+H). (Nota: Todos los compuestos de olefina son mezclas de isómeros E y Z).

Los siguientes ejemplos se preparan de una forma similar a la descrita para 4-{4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil) -1-(2-  
 dimetilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-piridin-4-ilmetilen-5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona.

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	EM (EP+): <i>m/z</i> (M+H)
23	4-{4-[1-(2-Dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-(1H-imidazol-2-ilmetilen)-5,7-dihidropirrolo [2,3-d]pirimidin-6-ona		596

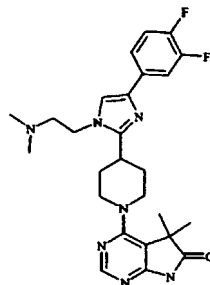


(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	EM (EP+): <i>m/z</i> (M+H)
24	4-{4-[1-(2-Dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5-tiazol-5-ilmetilen-5,7-dihidropirrolo [2,3-d]pirimidin-6-ona		613
25	4-{4-[4-(3,4-Difluorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5-tiazol-5-ilmetilen-5,7-dihidropirrolo [2,3-d]pirimidin-6-ona		563
26	4-{4-[1-(2-Dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5-(3H-imidazol-4-ilmetilen)-5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona		596
27	4-{4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-(2-dimetil aminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5-tiazol-2-ilmetilen-5,7-dihidropirrolo[2,3-d] pirimidin-6-ona		579
28	4-{4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-(2-dimetil aminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5-tiazol-5-ilmetilen-5,7-dihidropirrolo[2,3-d] pirimidin-6-ona		579
29	4-{4-[4-(3,4-Difluorofenil)-1-(2-dimetil aminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5-((2- metiltiazol-4-il)metilen)-5H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-6(7H)-ona		578

**Ejemplo 30**

4-{4-[4-(3,4-Difluorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



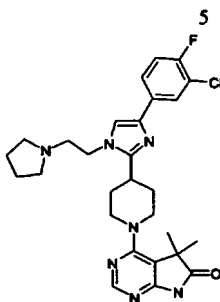
- 5 Se combinan tris clorhidrato de 2-(4-(3,4-difluorofenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il-N,N-dimetil etanamina (0,28 g; 0,00064 mol), 4-cloro-5,5-dimetil-5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (0,15 g; 0,00076 mol), TEA (0,74 ml; 0,0053 mol) en DMF (8,43 ml) y se calienta en microondas a 150 °C durante 3 h; se enfría a TA y se evapora a vacío. Se inactiva la reacción con solución de bicarbonato de sodio saturado y se extrae con EA. Se evapora la capa de EA y se purifica sobre una columna de sílice (60-120 malla) rellena en DCM, primero con dos volúmenes de 10% de acetona/DCM, seguido por 1-5% de MeOH/DCM como eluyente, dando el compuesto del epígrafe (0,05 g; 15,92%). EM (EP+):  $m/z = 496$  (M+H).

El siguiente ejemplo se prepara de una forma similar a la descrita para 4-{4-[4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidropirrolo[2,3-d] pirimidin-6-ona:

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	EM (EP+) $m/z$ (M+1)
31	4-{4-[1-(2-Dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona		546

**15 Ejemplo 32**

4-{4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5,5-dimetil-5,7-dihidropirrolo [2,3-d]pirimidin-6-ona



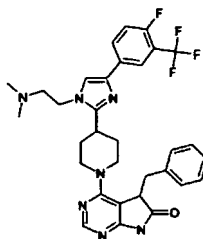
- 20 Se combinan tris clorhidrato de 4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina (0,3 g; 0,00062 mol), 4-cloro-5,5-dimetil-5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (0,16 g; 0,0008 mol), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU, 0,76 ml; 0,0051 mol) en IPA (10 ml) y se agita a 120 °C durante 16 h; se enfría y se concentra. Se inactiva la reacción con solución de bicarbonato de sodio saturado y se extrae con EA. Se evapora la capa EA y se purifica por cromatografía en columna usando 0-5% de MeOH/DCM como eluyente proporcionando el compuesto del epígrafe (0,045 g; 13,5%). EM (EP+):  $m/z = 538$  (M+1).

El siguiente ejemplo se prepara de una forma similar a la descrita para 4-{4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,5-dimetil-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona:

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	EM (EP+): $m/z$ (M+1)
33	4-{4-[4-(3,4-Difluorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,5-dimetil-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona		522

### Ejemplo 34

- 5 5-Bencil-4-{4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona



- 10 Se combinan 5-benciliden-4-(4-(1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il)-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona (0,3 g; 0,00055 mol), PtO<sub>2</sub>/C (0,15 g; 0,00055 mol) en etanol (5 ml) y se agita bajo una atmósfera de balón de hidrógeno a 80 °C durante 16 h. Se enfría la reacción a TA, se filtra a través de Celite® y se concentra. Se purifica sobre columna gel de sílice usando metanol en DCM como eluyente dando el compuesto del epígrafe (105 mg; 35%). EM (EP+):  $m/z$  = 608 (M+1).

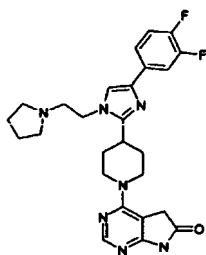
Los siguientes ejemplos se preparan de una forma similar a la descrita para 5-bencil-4-{4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona:

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	EM (EP+): $m/z$ (M+1)
35	5-Bencil-4-{4-[4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona		558
36	5-Bencil-4-{4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona		574

15

### Ejemplo 37

4-{4-[4-(3,4-Difluorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona



5 Se combinan tris clorhidrato de 4-(4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il)-piperidina (0,3 g; 0,00065 mol), 4-cloro-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona (0,15 g; 0,00083 mol), DIPEA, (1,00 ml, 0,0057 mol) en IPA (9 ml) y se calienta en un microondas a 80 °C durante 1 h; se enfría y se concentra. Se inactiva con solución de bicarbonato de sodio saturado y se extrae con EA. Se evapora la EA y se purifica por cromatografía en columna usando 0-10% de MeOH/DCM como eluyente dando el compuesto del epígrafe (0,05 g; 15,67%). EM (EP+):  $m/z = 494$  (M+1).

Los siguientes ejemplos se preparan de una forma similar a la descrita para 4-{4-[4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona:

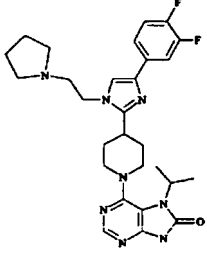
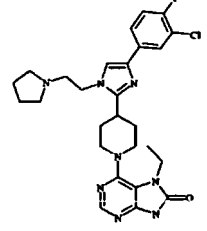
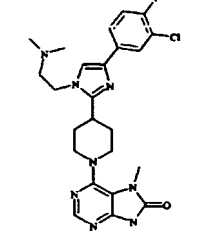
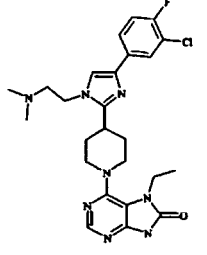
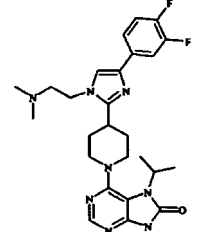
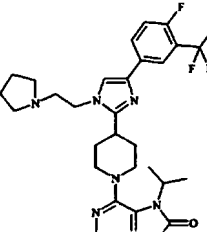
Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	EM (EP+) $m/z$ (M+1)
38	4-{4-[1-(2-Dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-4-hidroxi-piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d] pirimidin-6-ona		534
39	4-{4-[4-(3,4-Difluorofenil)-1-(2-dimetil aminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona		468
40	4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometilfenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-4-hidroxi-piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona		560

10

(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	EM (EP+) $m/z$ (M+1)
41	4-{4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona		510
42	4-{4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-4-hidroxi-piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona		500
43	4-{4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona		484
44	Diclorhidrato de 4-{4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-4-hidroxi-piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrolo [2,3-d]pirimidin-6-ona		526
45	4-{4-[1-(2-Dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrolo[2,3-d]-pirimidin-6-ona		518
46	7-Etil-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7H-purin-8(9H)-ona		573

(continuación)

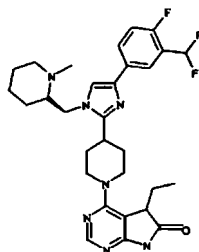
Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	EM (EP+) <i>m/z</i> (M+1)
47	6-{4-[4-(3,4-Difluorofenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-isopropil-7H-purin-8(9H)-ona		537
48	6-{4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-etil-7H-purin-8(9H)-ona		540
49	6-{4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-metil-7H-purin-8(9H)-ona		500
50	6-{4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-etil-7H-purin-8(9H)-ona		514
51	6-{4-[4-(3,4-Difluorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-isopropil-7H-purin-8(9H)-ona		511
52	6-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometilfenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-isopropil-7H-purin-8(9H)-ona		587

(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	EM (EP+) <i>m/z</i> (M+1)
53	6-{4-[4-(3,4-Difluorofenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-etil-7H-purin-8(9H)-ona		523
54	6-{4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-isopropil-7H-purin-8(9H)-ona		528
55	6-{4-[4-(3,4-Difluorofenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-metil-7H-purin-8(9H)-ona		509
56	6-{4-[1-(2-Dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-etil-7H-purin-8(9H)-ona		547
57	6-{4-[4-(3,4-Difluorofenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7H-purin-8(9H)-ona		495

**Ejemplo 57a**

5 4-{4-[4-(3-Difluorometil-4-fluorofenil)-1-(((R)-1-metilpiperidin-2-il)metil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-etil-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona

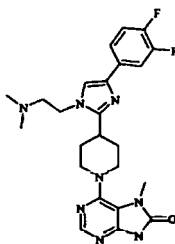


- 5 Se combinan (R)-2-((4-(3-(difluorometil)-4-fluorofenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-1-metilpiperidina (0,8 g, 0,0018 mol, 1,0 eq); 4-cloro-5-etil-5,7 dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona (0,425 g, 0,00216 mol, 1,2 eq); DIPEA (2,3 ml, 0,0126 mol, 7,0 eq) y IPA (15 ml) en un tubo de presión y se calienta a 120 °C durante la noche en condiciones selladas. Se enfría la masa de reacción y se diluye con agua (25 ml). Se extrae en EA (2 x 50 ml) y se lava la fase orgánica con salmuera (2 x 50 ml). Se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra el compuesto bruto. Se filtra el producto bruto a través de un lecho corto de sílice (100-200 malla) usando 0-8% de MeOH-DCM). La CLEM del producto bruto concentrado muestra 70% del producto deseado ( $m/z = 568$  [M+H]). Se purifica a través de HPLC preparativa de fase inversa obteniendo 0,055 g del compuesto del epígrafe. EM (EP+):  $m/z = 568$  (M+H).
- 10 El siguiente ejemplo se prepara de una forma similar a la descrita para 4-{4-[4-(3-difluorometil-4-fluorofenil)-1-(((R)-1-metilpiperidin-2-il)metil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-etil-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona:

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	EM (EP+) $m/z$ (M+1)
57b	(R)-6-{4-[4-(3-Difluorometil-4-fluorofenil)-1-(((1-metilpiperidin-2-il)metil)-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]-7-etil-7H-purin-8(9H)-ona		569

### Ejemplo 58

6-{4-[4-(3,4-Difluorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-etil-7,9-dihidro-purin-8-ona

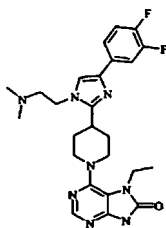


- 15 Se combinan 2-(4-(3,4-difluorofenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetil etanamina, 3HCl (0,3 g; 0,00068 mol), 6-cloro-7-metil-7,9-dihidro-purin-8-ona (0,15 g; 0,00081 mol), DIPEA (1,07 ml; 0,0062 mol) en NMP (9 ml) y se agita a 150 °C en microondas durante 45 min. Se enfría y se inactiva la reacción con solución de bicarbonato de sodio saturado y se extrae con EA. Se evapora la capa de EA y se purifica sobre gel de sílice usando DCM y metanol como eluyente dando el compuesto del epígrafe (0,032 g; 9,3%). EM (EP+):  $m/z = 484$  (M+1).
- 20

### Ejemplo 59

6-{4-[4-(3,4-Difluorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7-etil-7,9-dihidro-purin-8-ona

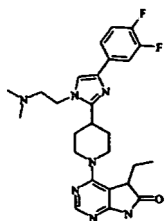




- 5 Se combinan 2-(4-(3,4-difluorofenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il-N,N-dimetil etanamina, 3HCl (0,25 g; 0,00057 mol); 6-cloro-7-etil-7,9-dihidro-purin-8-ona (0,15 g; 0,00074 mol); TEA (0,46 ml; 0,0033 mol) en metanol (5 ml) y se calienta en un microondas a 160 °C durante 60 min. Se enfría, se concentra, se inactiva con agua y se extrae con EA. Se evapora la capa EA, y se purifica el residuo con cromatografía sobre gel de sílice usando 0-10% de MeOH/DCM como eluyente, dando el compuesto del epígrafe (0,03 g, 10%). EM (EP+):  $m/z = 497$  (M+1).

### Ejemplo 60

4-{4-[4-(3,4-Difluorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-etil-5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



- 10 Se combinan 2-(4-(3,4-difluorofenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il-N,N-dimetil etanamina (0,35 g; 0,0010 mol; 1,0 equiv), 4-cloro-5-etil-5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (0,23 g; 0,0011 mol; 1,1 equiv), DIPEA (0,72 ml; 0,0041 mol; 4,0 equiv) en IPA (10 ml) y se agita a 90 °C durante 16 h. Se inactiva la reacción con agua desmineralizada y se extrae con EA. Se evapora la fase orgánica, se purifica sobre una columna de gel de sílice con 0-10% de MeOH/DCM dando el compuesto del epígrafe (0,13 g; 24,13%). EM (EP+):  $m/z = 496$  (M+H).

Los siguientes ejemplos se preparan de una forma similar a la descrita para 4-{4-[4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-etil-5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona:

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	EM (EP+): $m/z$ (M+1)	Condiciones de reacción
61	3-{1-[2-Dimetilaminoetil]-2-(1-(6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il) piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il} benzonitrilo		457	Calentamiento convencional 100 °C, 2 h
62	4'-(4-(4-(3,4-Difluorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il) espiro[ciclopentano-1,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-6'(7'H)-ona		522	Convencional 150 °C, 20 h

(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	EM (EP+): m/z (M+1)	Condiciones de reacción
63	4-{4-[4-(3,4-Difluorofenil)-1-(2-dimetil-aminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5-metil-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona		482	Convencional 100 °C, 20 h
64	Clorhidrato de 4-{4-[4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-(3-hidroxi pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]- piperidin-1-il]-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin- 6(7H)-ona		510	Convencional 80 °C, 20 h
65	4-{4-[1-(2-Dimetilaminoetil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona		432	Convencional 80 °C, 6 h
66	Clorhidrato de 4-{4-[4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-(3-hidroxi- pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]- piperidin-1-il]-5,5-dimetil-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona		538	Convencional 80 °C, 20 h
67	4-{4-[4-(3,4-Difluorofenil)-1-(2-((2-hidroxi etil)(metil)amino)etil)-1H-imidazol-2-il] - piperidin-1-il]-5,5-dimetil-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona		526	Convencional 130 °C, 20 h
68	4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometilfenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]- piperidin-1-il]-5,5-dimetil-5H-pirrol-2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona		572	Convencional 150 °C, 16 h

(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	EM (EP+): m/z (M+1)	Condiciones de reacción
69	4-{4-[4-(3,4-Difluorofenil)-1-(2-((2-hidroxi etil)(metil)amino)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona		498	Convencional 80 °C, 16 h
70	4-{4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil) -1-(2-dimetilaminoetil)-1H-imidazol-2-il] - piperidin-1-il]-5,5-dimetil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona		512	Microondas 220 °C, 2 h NMP, DBU
71	4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometilfenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il] - piperidin-1-il]-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona		544	Microondas 90 min, 80 °C
72	4-{4-[1-(2-Dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5-etil-5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona		546	Convencional 110 °C, 16 h
73	4-{4-[1-(2-Dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5-metil-5,7-dihidropirrolo[2,3-d] pirimidin-6-ona		532	Convencional 150 °C, 16 h
74	4-{4-[4-(3-Cloro-fenil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona		466	Convencional 80 °C, 2 h

(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	EM (EP+): m/z (M+1)	Condiciones de reacción
75	4-{4-[1-(2-Dimetilaminoetil)-4-(3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona		500	Microondas 135 °C (DMF como disolvente), 20 min
76	4-{4-[4-(4-Cloro-fenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5,7-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona		466	Convencional
77	4-{4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5-metil-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona		525	Convencional
78	4-{4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5-metil-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona		499	Convencional
79	4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometilfenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5-metil-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona		558	Convencional
80	4-{4-[4-(3,4-Difluorofenil)-1-(2-(3-hidroxiazetidín-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona		496	Convencional

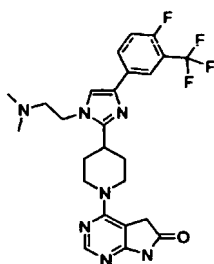
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	EM (EP+): <i>m/z</i> (M+1)	Condiciones de reacción
81	4-{4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5-etil-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona		539	Convencional
82	4-{4-[1-(2-Dimetil-aminoetil)-4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona		450	Convencional
83	6-{4-[1-(2-Dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-7-metil-7H-purin-8(9H)-ona		533	Convencional
84	6-{4-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-7-metil-7H-purin-8(9H)-ona		526	Convencional
85	6-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometilfenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-7-metil-7H-purin-8(9H)-ona		559	Convencional

**Ejemplo 86**

4-{4-[1-(2-Dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il]-5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

5



Procedimiento A: Se carga un tubo de presión con una mezcla de 4-(4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-7-(4-metoxibencil)-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona (1,00 equiv; 24,46 mmol; 15,60 g) en HBr ac al 48% (1,39 mol; 156,00 ml) y ácido acético (816,72 mmol; 46,80 ml). Se agita la reacción a 115 °C durante 36 h. Se filtra en una frita, y se lava el sólido con agua (100 ml). Se precipitan los filtrados con una solución de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (10% p/p (312 ml)) y se filtran en una frita obteniendo un sólido color tostado. Se seca el sólido a vacío y se suspende en ACN y se filtra el filtrado en una frita. Se vuelve a suspender el sólido en ACN (70 ml) y se filtra en una frita obteniendo el compuesto del epígrafe (11,05 mmol; 5,72 g; 45,18%) como un sólido color crema. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): 10,96 (s ancho, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,48-7,41 (m, 1H), 4,55-4,47 (m, 2H), 4,05 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,34-3,35 (m, 2H), 3,21-3,07 (m, 3H), 2,59 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,83-1,73 (m, 2H).

Procedimiento B: En un matraz de presión, se carga una mezcla de 4-(4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-7-(2,4-dimetoxibencil)-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona (1,00 equiv; 148,3 mmol; 99,0 g) en TFA (1,98 mol; 150 ml) y anisol (2,75 mol; 300 ml). Se agita a 120-125 °C durante 20 h, después a 140 °C durante 3 h. Se enfría a TA y se añade DCM (2,5 l) y H<sub>2</sub>O (2,0 l). Se aclara el matraz de reacción con HCl 0,5 N (0,5 l). Se extrae la fase orgánica con HCl 0,3 N (500 ml). Se extraen las fases acuosas combinadas con DCM (500 ml) y se extraen las fases orgánicas combinadas con HCl 0,1N (500 ml). El matraz de separación contiene un residuo alquitranado, y este se aclara del matraz con DMF. Se agitan las fases ácidas acuosas combinadas, que contienen el producto, con DCM (4 l), y se ajusta el pH a 5 con la adición de NaOH (solución acuosa al 50%, 130 ml). Se ajusta el pH adicionalmente a 11,5-12 con NaOH (solución 5N ac. 25 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa dos veces con DCM (2,5 l y 1,5 l). Se combinan las fases de DCM y se lavan con solución acuosa de NaCl al 15% (2 l). Se extrae la fase acuosa con DCM (1 l). Se combinan las fases orgánicas y se evapora a vacío hasta un sólido color gris/rosa. Se agita el sólido en un bote (800 ml) y se calienta a 60 °C formando una suspensión. Se añade agua (800 ml) y se calienta nuevamente a 60 °C. Se deja agitar y llegar a TA. Se filtra, se lava con ACN: agua 1:1, y después con ACN. Se filtra en una frita obteniendo el compuesto del epígrafe (116 mmol; 60,05 g; 78,3%) como un sólido color rosa claro. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): 10,96 (s ancho, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,48-7,41 (m, 1H), 4,55-4,47 (m, 2H), 4,05 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,34-3,35 (m, 2H), 3,21-3,07 (m, 3H), 2,59 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,83-1,73 (m, 2H).

### 30 Ejemplo 87

Preparación de hemihidrato de 4-{4-[1-(2-dimetilamino)etil]-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il] piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]-pirimidin-6-ona cristalino

En un vial de centelleo de 20 ml provisto de barra agitadora se cargan 211 mg de 4-{4-[1-(2-dimetilamino)etil]-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]-pirimidin-6-ona, seguido por 2 ml de una mezcla de disolvente IPA/H<sub>2</sub>O 3:1. Se siembra la suspensión con 12 mg de cristales iniciadores de hemihidrato (véase preparación posterior). Se agita (~600 RPM) a TA durante aproximadamente 4 días. Se aísla el producto por filtración a vacío.

Preparación de cristales iniciadores de hemihidrato:

En un vial de centelleo de 20 ml provisto de barra agitadora se cargan 134 mg de 4-{4-[1-(2-dimetilamino)etil]-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]-pirimidin-6-ona, seguido por 13 ml de THF. Se agita (~600 RPM) la suspensión resultante durante 50 °C se calienta durante ~15 minutos hasta que se produce la disolución. Después se filtra la solución caliente usando un filtro de 0,25 µm. A la solución caliente, se añaden 5 ml de heptano, gota a gota, hasta persiste la turbidez. Se añaden 2 ml de heptano adicional para incrementar el rendimiento y se enfría la solución naturalmente a TA. Se aísla el producto por filtración a vacío.

### 45 Difracción en polvo de rayos X:

El análisis de difracción en polvo de rayos X se lleva a cabo en un difractómetro en polvo de rayos X Bruker D4 Endeavor, equipado con una fuente de CuKα (λ=1,54056 Å) y un detector Vantec, y que opera a 40 kV y 50 mA, con 0,6 mm de divergencia y ranuras de detección. Los análisis se realizan a TA. La muestra se explora de 4° hasta 40° en 2θ, con un tamaño de etapa de 0,009 en 2θ y una velocidad de exploración de 0,2 segundos por etapa.

El hemihidrato de 4-{4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]-pirimidin-6-ona cristalino se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a 7,4, 14,9, 21,1, 19,8 y 10,5 ( $\pm 0,1^\circ 2\theta$ ).

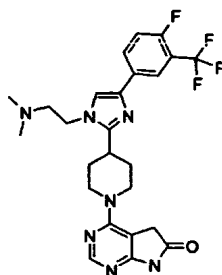
RMN de  $^{13}\text{C}$  en estado sólido:

- 5 Se obtiene el espectro de RMN (RMN o RMN ES estado sólido) de rotación de ángulo mágico/polarización cruzada de  $^{13}\text{C}$  (CP/MAS) usando un espectrómetro de RMN Bruker Avanced II 400 MHz que opera a una frecuencia de carbono de 100,622 MHz y está equipado con una sonda de resonancia doble de 4 mm Bruker. Se usa supresión de banda lateral TOSS junto con polarización cruzada empleando desacoplamiento SPINAL64 (95,4 vatios) y un pulso CP de núcleo en forma H RAMP100. Los parámetros de adquisición son como siguen: anchura de pulso de rf de protón  $90^\circ$  de 2,5  $\mu\text{s}$ , tiempo de contacto es 0,5 ms, tiempo de repetición del pulso de 5 s, frecuencia MAS de 10 kHz, amplitud espectral de 30 kHz, tiempo de adquisición es 34 ms. Los desplazamientos químicos tienen como referencia adamantano ( $\delta = 29,5$  ppm) en un experimento separado.

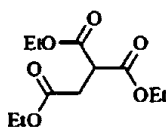
- 15 Se caracteriza hemihidrato 4-{4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il] piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]-pirimidin-6-ona cristalino por espectro de RMN ES que comprende resonancia a 179,8, 156,9, 151,9, 137,5 y 33,8 ppm.

### Ejemplo 88

4-{4-[1-(2-Dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]-pirimidin-6-ona

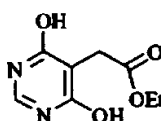


- 20 Etan-1,1,2-tricarboxilato de trietilo:



- 25 Se cargan 400 l de acetona en un reactor. Se cargan 71,17 kg de carbonato de potasio en polvo manteniendo la temperatura a 25-30  $^\circ\text{C}$ . Se cargan 55 kg de malonato de dietilo en el reactor bajo agitación, manteniendo la temperatura a 25-30  $^\circ\text{C}$ . Se calienta la reacción a 55-60  $^\circ\text{C}$  durante 2,5 horas. Se enfría la reacción a 50-54  $^\circ\text{C}$  y lentamente se añaden 5,225 kg de yoduro de sodio en el reactor manteniendo la temperatura a 52-54  $^\circ\text{C}$ . Se añaden lentamente 71,5 kg de bromo acetato de etilo manteniendo la temperatura a 52-54  $^\circ\text{C}$ . Se agita durante 12-14 horas manteniendo la temperatura entre 55-60  $^\circ\text{C}$  (reflujo). Se enfría la reacción a 10-15  $^\circ\text{C}$ , se filtra la masa de reacción y la torta de filtro resultante se lava con 110 l de acetona (a 10-15  $^\circ\text{C}$ ). Se carga el filtrado en el reactor, se calienta a 45-50  $^\circ\text{C}$  y se concentra hasta que no se observa destilado. Se aplica vacío al destilado concentrado y se destila el exceso de malonato de dietilo sin reaccionar a vacío (0,4-0,5 mmHg) con una temperatura externa de 80  $^\circ\text{C}$ .
- 30 Se incrementa la temperatura a 135  $^\circ\text{C}$  y se destila el producto proporcionando 45,5 kg de etan-1,1,2-tricarboxilato de trietilo (53,72%) con un 93,2% de pureza por CG.

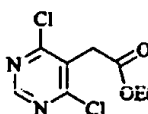
2-(4,6-Dihidroxipirimidin-5-il)acetato de etilo:



- 35 Se cargan 394,5 l de metanol en el reactor a temperatura ambiente. Se cargan 0,3682 kg de metóxido de sodio en el reactor a TA, seguido por etan-1,1,2-tricarboxilato de trietilo (93,31 kg). Se agita a TA durante 3 horas. Se calienta la reacción a 40-50  $^\circ\text{C}$  y se destila el metanol completamente a vacío. Se cargan 263 l de metanol en el reactor a 40-

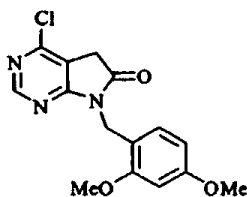
50 °C y se destila el metanol completamente a vacío a 40-50 °C. Se cargan 263 l de metanol en el reactor a 40-50 °C, se enfría lentamente a 10-15 °C para promover la cristalización. Se cargan 54,54 kg de metóxido de sodio manteniendo la temperatura a 10-15 °C. Se calienta la reacción lentamente a TA y se agita durante 1 hora. Se cargan 2 6,3 kg de acetato de formamida en el reactor a TA y lentamente se eleva la temperatura de la masa de reacción a reflujo (65-68 °C). Se agita durante 2-9 horas manteniendo la temperatura a 65-68 °C. Lentamente se disminuye la temperatura de reacción a 10-15 °C y se ajusta el pH de reacción a 1,5-2,0 añadiendo lentamente HCl metanólico (15-18%) manteniendo la temperatura a 10-15 °C. Se enfría la reacción a 0-5 °C y manteniéndola durante 1 hora. Se filtran los sólidos resultantes por centrifugación a 0-5 °C y secando por centrifugación la torta húmeda durante 30 minutos. Se lava la torta húmeda con 26,3 l de metanol enfriado (0-5 °C) y se seca por centrifugación la torta húmeda durante 30 min. Se seca el material a vacío a 40-45 °C proporcionando 2-(4,6-dihidroxipirimidin-5-il)acetato de etilo (35,65 kg, 76,6%) como un sólido.

2-(4,6-Dicloropirimidin-5-il)acetato de etilo:



Se cargan 525 l de tolueno y 2-(4,6-dihidroxipirimidin-5-il)acetato de etilo (35 kg) en el reactor a TA. Se enfría la reacción a 10-15 °C y se cargan 87,5 kg de oxocloruro de fósforo mientras se mantiene la temperatura a 10-15 °C. Se enfrían los contenidos del reactor a 0-5 °C y se cargan 38,5 kg de TEA en el reactor mientras se mantiene la temperatura entre 0-5 °C. Se calienta a reflujo (110-115 °C) y se agita durante 3 horas. Se destilan 175 l de tolueno a de la reacción a 110-115 °C a presión atmosférica. Se cargan 175 l de tolueno a temperatura de 45-50 °C, después se destila hasta el mismo volumen de tolueno, se carga a 110-115 °C a presión atmosférica. Se enfría la masa de reacción a 20-22 °C y se cargan 175 l de agua mientras se mantiene la temperatura a 20-22 °C. Se agita durante 15 minutos a 20-22 °C. Se filtra la emulsión marrón oscura resultante (fase orgánica) a partir del reactor a través de Hyflo y se recoge el filtrado. Se lava el lecho de Hyflo con 157,5 l de tolueno. Se separa la fase acuosa del fondo de la fase orgánica superior. Se lava la fase acuosa con 105 l de tolueno y se combinan las fases orgánicas. Se lavan las fases orgánicas combinadas con 175 l de solución al 3% de hidróxido sódico (2x). Se lava la fase orgánica con 175 l de agua (2x) después con solución de salmuera al 15% (175 l). Se cargan 175 l de solución de salmuera al 15%. Se destila la fase orgánica totalmente a vacío manteniendo la temperatura entre 4 5-50 °C. Se cargan 35 l de hexano en la masa de reacción, mientras se mantiene la temperatura a 45-50 °C y se destila la reacción (2x). Se enfría la reacción a 0-5 °C y se filtran los sólidos resultantes. Se seca el material a vacío proporcionando 2-(4,6-dicloropirimidin-5-il)acetato de etilo (25 kg, 59,5%) como un sólido amarillo.

4-Cloro-7-(2,4-dimetoxibencil)-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona



Se cargan 175 l de DMF y 2-(4,6-dicloropirimidin-5-il) acetato de etilo (25 kg) en un reactor a TA. Se cargan 17,55 kg de DIPEA en el reactor durante un periodo de 5-10 minutos, mientras se mantiene la temperatura a 25-28 °C. Se enfrían los contenidos del reactor a 10-15 °C y se agita la reacción durante 5-10 minutos. Se cargan 20,8 kg de 2,4-dimetoxibencilamina en el reactor, mientras se mantiene la temperatura a 10-15 °C. Se calienta la reacción lentamente a una temperatura de 60-65 °C y se agita 3 horas. Se enfría la reacción lentamente a 25-28 °C y se añaden 250 l de agua en el reactor mientras se mantiene la temperatura a 10-15 °C. Se agita la masa de reacción durante 10-15 minutos, después se calienta la reacción a 25-28 °C. Se cargan 125 l de DCM en la reacción, se agita durante 15 minutos y se separan las fases. Se lava la fase acuosa con 75 l de DCM. Se lavan las fases orgánicas combinadas con 75 l de solución de HCl 1N seguido por agua (100 l) y finalmente con salmuera al 15% (100 l). Se destila la fase orgánica a vacío a 45-50 °C. Se cargan 50 l de hexano en la reacción a 45-50 °C y se destila la reacción a vacío a 45-50 °C (2x). Se enfría la reacción a 0-5 °C y se agita durante 30 minutos. Se filtra el sólido resultante y se lava la torta húmeda con 50 l de n-hexano enfriado (0-5 °C). Se seca el sólido resultante a vacío a 40-45 °C. Se cargan tolueno (375 l), los sólidos secos y 1,025 kg de para-tolueno en un reactor. Se calienta la reacción a 85-90 °C durante 2 h. Se enfría la reacción a 80-85 °C y se ajusta el pH a 6,5-7,0 añadiendo solución de bicarbonato de sodio al 10%. Se destila la reacción a vacío a 45-50 °C. Se enfrían los contenidos del reactor a 25-28 °C, se carga 3x l de tolueno en la reacción y se calienta a 85-90 °C. Se agita durante 1 hora, después se enfrían los contenidos del reactor a 25-28 °C. A continuación se enfría a 0-5 °C y se filtran los sólidos. Se lava la torta húmeda con 75 l de tolueno enfriado (0-5 °C). Se suspenden los sólidos con 75 l de agua enfriada (0-5 °C) y se



filtran. Se lava la torta húmeda con 37,5 l de agua enfriada (0-5 °C) y se seca el material a vacío a 40-45 °C proporcionando 4-cloro-7-(2,4-dimetoxibencil)-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona (26,5 Kg, 73% de rendimiento, 98,89% pureza por HPLC).

4-Metilbencenosulfonato de 2-amino-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanona:

- 5 Se enfría una solución de 2-bromo-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanona (93% de pureza por HPLC, 1000 g; 3,51 mol) y THF (5 l) a <5 °C en un baño de hielo. Se añade una solución de azida de sodio (239 g; 3,68 mol, 1,05 eq) en agua (800 ml) gota a gota durante una hora a < 5 °C. Después de agitar a < 5 °C durante una hora, se separa y desecha la fase acuosa. Mientras todavía está frío se añade la fase orgánica lentamente durante 3 horas a una solución de trifenilfosfina (920,2 g, 3,51 mol, 1,0 eq), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (1335 g, 7,02 mol, 2,0 eq), y THF (5 l). Se mantiene la temperatura a < 15 °C a través de esta adición y los sólidos precipitan durante la adición. Se agita la mezcla de reacción a <20 °C durante 2 horas y después se filtra el sólido, se lava con THF (3 x 2 l), y se seca a 50 °C a vacío dando 1167,4 g (85%, 92% corregido por pureza de material de partida) de 4-metilbencenosulfonato de 2-amino-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanona, como un sólido cristalino blanco. EMAR (IEP) *m/z* (M+H) 222,0531 calculado para C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>F<sub>4</sub>NO 222,0537.

- 15 Éster *terc*-butílico del ácido 4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoetilcarbamoil)piperidin-1-carboxílico:

- Se combinan 4-metilbencenosulfonato de 2-amino-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanona, (1133 g; 2,88 mol), mono-*terc*-butil éster del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico (795 g; 3,47 mol, 1,20 eq), THF (3450 ml) y EA (7500 ml) para formar una suspensión blanca fina. La suspensión se enfría a < 5 °C en un baño de hielo y se añade ácido 2-propanfosfónico anhidro (T3P) (solución al 50% en EtOAc) (2385 g; 3,75 mol, 1,3 eq). Después se añade NMM (795 ml; 7,21 mol, 2,5 eq) durante 1 hora, manteniendo la temperatura < 10 °C. Se calienta la suspensión resultante a temperatura ambiente y se agita durante 2 horas. Se inactiva la reacción por adición de agua. Se separa la fase orgánica, después se lava con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, NaCl acuoso. Se calienta la fase orgánica a 50 °C en un evaporador rotatorio y se añade n-heptano. Se destila el disolvente a vacío hasta que el volumen final de la suspensión es aproximadamente 5 l. La suspensión se enfría a TA y se filtran los sólidos, se lava con n-heptano (2 x 1 l) y después se seca en un horno a vacío a 50 °C durante la noche, dando el éster *terc*-butílico del ácido 4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoetilcarbamoil)piperidin-1-carboxílico (1124,8 g, 90%) como un sólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): 8,37-8,26 (m, 3H), 7,74-7,68 (m, 1H), 4,61 (d, J= 5,5 Hz, 2H), 3,91 (d, J= 12,9 Hz, 2H), 2,75-2,64 (m, 2H), 2,46-2,37 (m, 1H), 1,69-1,60 (m, 2H), 1,39 (s, 12H).

Éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico:

- 30 Se combinan éster *terc*-butílico del ácido 4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoetilcarbamoil)piperidin-1-carboxílico (100 g, 231 mmol), acetato de amonio (178,3 g; 2,31 mol, 10 eq) y metanol (1000 ml). El reactor usado para esta transformación es un tubo de acero inoxidable con serpentín de 1/16" I.D. (volumen interno total de la tubería en el horno es 541 ml). Se calienta el reactor en un horno a 140 °C. Se controla la presión posterior en este tubo a 1723,69 kPa por un regulador para permitir el sobrecalentamiento de la solución por encima de su punto de ebullición normal. Se bombea la solución preparada anteriormente continuamente a través del tubo calentado a presión a 6,01 ml/min (proporcionando un tiempo de residencia total en el tubo calentado de 90 minutos). Cuando la solución sale del horno, se enfría nuevamente a 20 °C en un intercambiador de calor en el tubo. Una vez que toda la solución pasa a través del reactor (8 horas de tiempo de procesamiento total), se concentra la solución anaranjada resultante a vacío a 30 °C hasta un volumen total de 600 ml. Se añade ACN (200 ml) y se calienta la solución a 50 °C. Se añade agua (700 ml) gota a gota con iniciador durante 2 horas para recrystallizar el producto. Se enfría la suspensión resultante a 20 °C y se filtra el sólido, después se lava con 20% de MeOH en agua (2 x 200 ml). Se seca el sólido resultante a vacío a 50 °C. El sólido se resuspende en ACN (200 ml) a 50 °C. La suspensión se enfría a temperatura ambiente, se filtra el sólido y se lava con ACN (100 ml) proporcionando éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (54,43 g, 132 mmol, 57%) como un sólido blanquecino. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): 12,01 (s, 1H), 8,08-8,04 (m, 2H), 7,70 (d, J= 1,4 Hz, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 3,99 (d, J= 12,6 Hz, 2H), 2,92-2,85 (m, 3H), 1,91-1,87 (m, 2H), 1,64-1,51 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Éster *terc*-butílico del ácido 4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxílico:

- 50 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 22 l equipado con un agitador mecánico, entrada de nitrógeno, tubo de secado y termopar, se cargan DMSO (1385 ml) y éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (206,71 g, 0,5 mol, 1 eq). Se calienta la suspensión resultante a 43-48 °C después se añade hidróxido de sodio en polvo (50 g, 1,25 mol, 2,5 eq) en una porción. Se agita la suspensión resultante durante 1 hora a 43-48 °C. A esta suspensión se añade clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (90 g, 0,625 mol, 1,25 eq). Se agita la suspensión resultante durante 35-40 minutos. Se enfría la mezcla de reacción a 18-23 °C y se añade agua fría (227,4 ml). Una vez que se completa la adición de agua, se lleva la temperatura de la mezcla de reacción a 20-25 °C, se agita durante 60-90 minutos y se filtra la suspensión. Se lavan los sólidos con una mezcla de DMSO (103,4 ml) y agua (51,7 ml) dos veces. Se lavan los sólidos con agua (2 x 517 ml) y se secan los sólidos en un filtro con succión proporcionando el compuesto deseado (219,9 g, 87,5% de rendimiento) como un sólido color tostado. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): 8,04-8,00 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,46 (t, J= 9,9 Hz, 1H), 4,06-

3,99 (m, 4H), 3,03-2,93 (m, 3H), 2,57 (t, J= 6,3 Hz, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Triclorhidrato de 2-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina:

- 5 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 l con un agitador mecánico, termopar y entrada de nitrógeno, se carga etanol (339,2 ml) y se enfría a -5 a 5 °C. Se añade gota a gota cloruro de acetilo puro (78,5 g, 1 mol, 5 eq) a una velocidad tal que se mantiene la temperatura a 0-15 °C. Se enfría la solución resultante a 0-5 °C y se agita durante 30 minutos. Se añade éster *terc*-butílico del ácido 4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxílico (96,9 g, 0,2 mol, 1 eq) durante 5-10 minutos. Se calienta la solución de reacción a TA (tiene lugar la cristalización) y se agita la suspensión resultante durante 20-28 horas a TA. Una vez  
10 que la reacción se considera completa, se filtra la mezcla de reacción y se lavan los sólidos con etanol (3 x 58 ml) después con heptano (2 x 96,9 ml). Se secan los sólidos a vacío a 35-40 °C proporcionando el compuesto deseado (105,13 g, >100% de rendimiento) como un sólido color ligeramente tostado, *m/z* (M+H): 385,2.

4-(4-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-7-(2,4-dimetoxibencil)-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona:

- 15 Se combinan triclorhidrato de 2-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina (98,76 g, 1 eq), DMSO (395 ml) y 4-cloro-7-(2,4-dimetoxibencil)-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona (1,1 eq). Se calienta la suspensión resultante a 60-65 °C después se añade TEA (6 eq). Se agita durante 6 horas. Se añade DMSO (395 ml) y agua (150 ml) como una corriente y se agita la suspensión resultante durante 1 hora a 45-38 °C. Se filtra la suspensión y se lavan los sólidos con una mezcla de DMSO (1 vol) y agua (1 vol) dos  
20 veces. Además se lavan los sólidos con agua (3 x 200 ml), metanol (3 x 200 ml) y heptano (3 x 200 ml). Se seca la torta en el filtro proporcionando el compuesto deseado (106,5 g, 79,75% de rendimiento) como un sólido color tostado. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): 8,18 (s, 1H), 7,99-7,95 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 6,76 (d, J=7,1 Hz 1H), 6,54 (d, J= 2 Hz 1H), 6,38-6,35 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,49 (d, J= 13,1 Hz, 2H), 4,03 (t, J=6,52, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,15-3,09 (m, 3H), 2,57 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 2,18 (s, 6H), 1,89-1,74 (m, 4H).
- 25 Ácido trisfluorometanosulfónico de 4-[4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il]-5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona:

- Se combinan una solución de 4-(4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-7-(2,4-dimetoxibencil)-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6(7H)-ona (1,00 equiv; 1500 g) en DCM (10,125 l, 6,4 volúmenes). Se filtra para separar los insolubles y se enfría el filtrado a 0-5 °C. Se añade anisol (3,0 l) seguido por  
30 TFA (3,3 l). Se enfría la solución a 0-5 °C y se agita durante la noche. Se añade ácido trifílico (3,3 l) durante 10 minutos (resultando en un exotermia a ~25 °C) y se agita 10 minutos antes de calentar la mezcla a ~30 °C y agitar durante 6h. Se enfría la reacción a -18 °C y se añade agua (11,25 l). Se agita la suspensión resultante durante 35 minutos y se filtra. Se filtra la suspensión resultante de las dos reacciones (como se describe en el Ejemplo 86) en conjunto y se lavan los sólidos combinados con agua (6 l) y DCM (2 x 6 l). Se suspenden los sólidos con una mezcla de agua (6 l) y DCM (12 l) y se agitan durante 30 minutos. Se filtran los sólidos y se lavan con agua (4 x 3 l) y DCM (4 x 3 l) proporcionando el producto, ácido trisfluorometanosulfónico de 4-[4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il]-5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona, como un sólido color tostado (4062 g, 93,5% de rendimiento). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d6-DMSO): 11,32 (s, 1H), 9,50 (s ancho, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,14-8,18 (m, 1H), 7,75-8,12 (m, 1H), 7,76 (t, J=9,2 Hz, 1H), 4,55-4,67 (m, 4H), 3,85 (s, 2H), 3,58-3,65 (m, 3H), 3,16 (t, J= 12 Hz, 2H), 2,95 (s, 6H), 2,00-2,07 (m, 2H), 1,80-2,04 (m, 2H); RMN de <sup>19</sup>F (400 MHz, d6-DMSO): -60,13 (s, 3F, Aril-CF<sub>3</sub>), -77,80 (s, 9F, 3 x HOSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), -114,75 (s ancho, 1F, Aril-F) .
- 40

- Difracción en polvo de rayos X:** Se realiza análisis de difracción en polvo de rayos X en un difractor de rayos X en polvo Bruker D4 Endeavor, equipado con una fuente CuKα (λ = 1,54056 Å) y un detector Vantec, que opera a 35 kV y 50 mA, con 0,6 mm de divergencia y ranuras detectoras. El análisis se realiza a TA. La muestra se explora  
45 de 4° a 40° en 2θ, con un tamaño de etapa de 0,009 en 2θ y una velocidad de exploración de 0,5 segundos por etapa.

El ácido trisfluorometanosulfónico 4-[4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il]-5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a 22,6, 21,7, 21,5, 21,1, 20,4, 20,2, 18,6, 18,5, 15,5, 15,0 y 13,2 (± 0,1° 2θ).

- 50 **RMN de <sup>13</sup>C de estado sólido:** Se realiza la RMN de <sup>13</sup>C de estado sólido como se describe en el Ejemplo 87. El ácido trisfluorometanosulfónico de 4-[4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il]-5,7-dihidropirrolo [2,3-d]pirimidin-6-ona se caracteriza por un espectro de RMN ES que comprende resonancias a 176,9, 155,4, 150,0, 148,0, 94,6, 57,7, 36,4, 32,0 y 27,4 ppm.

- 55 Monohidrato de 4-[4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il] piperidin-1-il]-5,7-dihidropirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona:

Se suspende ácido trisfluorometanosulfónico de 4-[4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il]-5,7-dihidropirrolo [2,3-d]pirimidin-6-ona (4060 g, 4,2 mol, 1 eq) con agua (32,5 l, 8 vol).

Se añade solución acuosa de hidróxido de sodio al 50% (1014 g, 3,1 eq) y se agita 16h a TA (pH = 7). Se añade solución acuosa de hidróxido de sodio al 50% (33,6 g, 0,1 eq) y se agita 1 h (pH=9-10). Se filtra la suspensión resultante y lava con agua (4,06 l, 1 vol). Se suspenden los sólidos en agua (20,3 l, 5 vol) y se agitan 1 h. Se filtra la suspensión resultante y lava con agua (4,06 l, 1 vol). Se suspenden los sólidos en agua (20,3 l, 5 vol) y se agitan 1 h. Se filtra la suspensión resultante y lava con agua (4,06 l, 1 vol). Se suspenden los sólidos en agua (20,3 l, 5 vol) y se agitan 1 h. Se secan los sólidos a vacío a 30-35 °C proporcionando monohidrato de 4-{4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]-pirimidin-6-ona como un sólido blanquecino (2087,9 g, 98,1%).

**RMN de <sup>13</sup>C de estado sólido:** Se realiza la RMN de <sup>13</sup>C de estado sólido como se describe en el Ejemplo 87. El monohidrato de 4-{4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]-pirimidin-6-ona se caracteriza por un espectro de RMN ES que comprende resonancias a 164,9, 150,7, 138,3 y 61,6 ppm.

4-{4-[1-(2-Dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]-pirimidin-6-ona:

Se suspende monohidrato de 4-{4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il] piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]-pirimidin-6-ona (2056 g, 1 eq) en DCM (25,7 l). Se añade 4-{4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol [2,3-d]-pirimidin-6-ona (14,4 g) como iniciador a la suspensión y se calienta a reflujo durante 5h. Se enfría la reacción a TA, se agita durante 30 minutos y se filtra. Se lava la torta de filtro resultante con DCM (2 x 4,11 l) y se seca el sólido a vacío a 37-42 °C proporcionando 4-{4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]-pirimidin-6-ona (1840 g, 79,18% de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): 10,96 (s ancho, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,48-7,41 (m, 1H), 4,55-4,47 (m, 2H), 4,05 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,34-3,35 (m, 2H), 3,21-3,07 (m, 3H), 2,59 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,83-1,73 (m, 2H).

#### Ejemplo 89

Hemisuccinato de 4-{4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]-pirimidin-6-ona

Se añaden 2,5 g de 4-{4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-dihidropirrol[2,3-d]-pirimidin-6-ona a un vial. Se añaden 10 ml de ácido succínico 1M en metanol (exceso de ácido) y 2 ml de agua. Se suspende a temperatura ambiente durante al menos, 1 hora, se separa la suspensión rosablanca y se recuperan los sólidos por filtración a vacío. Los sólidos se aclaran repetidamente con porciones alternantes (~5 ml cada una) de acetona fresca, metanol, seguido con un aclarado final de >100 ml (alícuotas múltiples) de agua. Se produce el monohidrato, se suspenden los sólidos en agua a temperatura ambiente durante al menos 24 horas y se seca en un horno a vacío ambiente durante la noche. Rendimiento: 92%.

#### Ensayo *in vitro* de enzima de cinasa p70 S6

Los valores de  $CI_{50}$  del compuesto contra la cinasa p70 S6 objetivo se determinan usando el ensayo ADP-FP de Cinasa p70 S6 Transcreeper™. Este ensayo valora la actividad de la cinasa p70 S6 en presencia de inhibidores de compuesto, midiendo la concentración de difosfato de adenosina (ADP) formado en una reacción de cinasa. Las reacciones de cinasa (volúmenes de reacción de 25 µl), se forman en placas de poliestireno negras de media área de 96 pocillos. Se añade trifosfato de adenosina (ATPP) para iniciar las reacciones. Las condiciones de reacción final son, 10 milimolar de ácido N-2-hidroxi-etil-piperazin-N'-2-etanosulfónico (HEPES) pH 7,5, TRITÓN™ X-100 0,005%, 0,082 milimolar de ácido etilenglicol tetraacético (EGTA), 1 milimolar de diotritol, 10 milimolar de cloruro de magnesio, 4 micromolar de sustrato peptídico, 25 micromolar de ATP, cinasa p70 S6 activa (Humana recombinante, aminoácidos 1-421, T412E, histidina con marca N-terminal), DMSO al 4% y diluciones en serie del compuesto (diluidas 1:3 desde 20 000 hasta 1 nanomolar). Después de la adición de ATP, las reacciones se incuban a TA durante 60 minutos y después se inactivan mediante la adición de 25 µl de un reactivo de detección de inactivación que contiene 52 milimolar de HEPES pH 7,5, 20 milimolar de ácido etilendiamina tetraacético (EDTA), 0,4 molar de cloruro de sodio, BRIJ-35™ 0,02%, 10 µg/ml de anticuerpo anti-ADP, y 4 nanomolar de indicador Rojo de ADP Far. Las reacciones inactivadas se incuban durante 4-16 horas, y después se leen en un lector de placa Tecan Ultra Evolution en modo de Polarización de Fluorescencia usando filtros polarizantes de longitud de onda  $Ex_{612nm}$  y  $Em_{633nm}$ . Los datos brutos de milipolarización (mP) se convierten a ADP micromolar usando una curva patrón de ADP/ATP preparada (Huss et al, Development of a Transcreeper™ Kinase Assay for Protein Kinase A and Demonstration of Concordance of Data with a Filter-Binding Assay Format, Journal of Biomolecular Screening, 12(4); 2007, 578-584). El valor de  $CI_{50}$  para cada compuesto se obtiene usando los datos de porcentaje de inhibición que se calculan usando los datos de reacción de ADP micromolares, con relación a controles en placa (enzima activa frente a controles de enzima inhibida 100 milimolar). El porcentaje de inhibición y los datos de concentración de compuesto de diez puntos, se ajustan entonces a una ecuación logística de cuatro parámetros usando ACTIVITYBASE 4.0 (Assay Guidance Manual Versión 5.0, 2008, Eli Lilly and Company and NIH Chemical Genomics Center).

Los compuestos ejemplificados se probaron esencialmente como se describe anteriormente y se encontró que tienen valores de  $CI_{50}$  menores o iguales a  $0,3 \mu M$ . El ejemplo 31 se probó esencialmente como se describe anteriormente y se encontró que tenía una  $CI_{50}$  de  $0,007 \mu M$ .

Esto demuestra que los compuestos de la presente invención son inhibidores de cinasa p70 S6.

#### 5 Ensayo *in vitro* de enzima AKT1

Los valores de  $CI_{50}$  del compuesto contra AKT1 objetivo, se determinan usando el ensayo ADP-FP de AKT1 Transcreener™. Este ensayo valora la actividad de AKT1 en presencia de inhibidores de compuesto, midiendo la concentración de ADP formada en una reacción de cinasa. Las reacciones de cinasa (volúmenes de reacción de 25  $\mu l$ ), se forman en placas de poliestireno negras de media área de 96 pocillos. Se añade ATP para iniciar las reacciones. Las condiciones de reacción final son 56 milimolar de HEPES pH 7,4, TRITÓN™ X-100 al 0,008%, 5 milimolar de cloruro de magnesio, 30 micromolar de péptido Crosstide, 20 micromolar de ATP, hAKT1 Humano Recombinante, Homólogo 1 de Oncogen Viral de Timoma Murino V-AKT, histidina marcada, expresada en células de insecto, DMSO al 4% y diluciones en serie de compuesto (diluidas 1:3 desde 20 000 hasta 1 nanomolar). Después de la adición de ATP, las reacciones se incuban a TA durante 60 minutos y después se inactivan mediante la adición de 25  $\mu l$  de un reactivo de detección de inactivación que contiene 52 milimolar de HEPES pH 7,5, 20 milimolar de EDTA, 0,4 molar de cloruro de sodio, 0,02% BRIJ-35™, 10 microgramos/mililitro de anticuerpo anti-ADP, y 4 nanomolar de indicador Rojo de ADP Far. Las reacciones inactivadas se incuban durante 4-16 horas, y después se leen en un lector de placa Tecan Ultra Evolution en modo de Polarización de Fluorescencia usando filtros polarizantes de longitud de onda  $EX_{612nm}$  y  $EM_{633nm}$ . Los datos brutos de milipolarización (mP) se convierten a ADP micromolar usando una curva patrón ADP/ATP preparada (Huss et al, Development of a Transcreener™ Kinase Assay for Protein Kinase A and Demonstration of Concordance of Data with a Filter-Binding Assay Format, Journal of Biomolecular Screening, 12(4);2007, 578-584). El valor de  $CI_{50}$  para cada compuesto se obtiene usando los datos de porcentaje de inhibición, que cuales se calculan usando los datos de reacción ADP micromolares, con relación a controles en placa (enzima activa frente a controles de enzima inhibida 100 milimolar). El porcentaje de inhibición y los datos de concentración de compuesto de diez puntos, se ajustan entonces a una ecuación logística de cuatro parámetros usando ACTIVITYBASE 4.0 (Assay Guidance Manual Versión 5.0, 2008, Eli Lilly and Company and NIH Chemical Genomics Center).

Los compuestos ejemplificados se probaron esencialmente como se describe anteriormente y se encontró que tenían valores de  $CI_{50}$  menores o iguales a  $0,3 \mu M$ . El ejemplo 31 se probó esencialmente como se describe anteriormente y se encontró que tenía una  $CI_{50}$  de  $0,006 \mu M$ . Esto demuestra que los compuestos de la presente invención son inhibidores de AKT1.

#### Detección por AlphaScreen SureFire de proteína ribosomal S6 fosforilada (S240/244) y GSK3 $\beta$ fosforilada (S9) en células U87MG

El efecto de compuestos en la formación de proteína serina ribosomal S6 fosforilada endógena 240/244 (pS6) y serina 9 pGSK3 $\beta$  fosforilada (pGSK30), se mide usando el Alphascreen SureFire® para pS6 (TGR Biosciences, TGRS6P2S100K) o pGSK3 $\beta$ (TGRGBS10K). Este es un formato de ensayo homogéneo que usa captura inmunointercalada del analito fosforilado seguido por detección usando perlas de Alphascreen revestidas de anticuerpo para generar una señal amplificada.

Las células U87MG se mantienen en medio de crecimiento U87MG que consiste en DMEM suplementado con Suero Bovino Fetal (FBS) al 10%, aminoácidos no esenciales al 1% y piruvato de sodio al 1%. Para el ensayo, las células se recolectan por procedimientos convencionales y después se cuentan usando Vi-Cell. Las células (50 000/pocillo), se siembran en 100  $\mu l$  de medio de crecimiento U87MG en placas Costar #3596 de 96 pocillos. Las placas se incuban durante la noche a 37 °C, 5% de CO<sub>2</sub>.

El día del ensayo, las células se tratan entonces 20  $\mu l$ /pocillo de compuesto diluido en medio que contiene 6% de DMSO. Después de 1 hora a 37 °C, el medio se retira y se añaden 50  $\mu l$  de tampón de lisis SureFire (componente de Kit TGR Biosciences SureFire®), por pocillo y se continúa la incubación a TA durante 10 minutos con agitación suave. El lisado (6,0  $\mu l$ ) se transfiere a ProxiPlate® de 384 pocillos (Perkin Elmer #6006280). Para el ensayo de pS6, se añade a cada cavidad, una mezcla que contiene 1,3  $\mu l$  de tampón de activación, 0,15  $\mu l$  de cada una de perlas donantes yceptoras (Kit de detección de IgG Perkin Elmer AlphaScreen 6760617R) y 8,3  $\mu l$  de tampón de reacción para detección de pS6 (TGR Biosciences, TGRS6P2S10K). Para el ensayo de pGSK3 $\beta$ , se añade a cada cavidad una mezcla que contiene 0,96  $\mu l$  de tampón de activación, 0,19  $\mu l$  de cada una de perlas donantes yceptoras, y 8,7  $\mu l$  de tampón de reacción para el ensayo de pGSK3 $\beta$  (TGR Biosciences, TGRGBS10K). La placa se sella con papel aluminio, se incubada a TA durante 4 horas con agitación suave y después se lee en un lector Perkin Elmer EnVision equipado con un TurboModule usando ajustes convencionales AlphaScreen® ( $EX_{680nm}$  y  $EM_{520-620nm}$ ). El porcentaje de inhibición determinado a partir de los controles en cada placa y datos de concentración de compuesto de diez puntos, se ajustan entonces una ecuación logística de cuatro parámetros usando ACTIVITYBASE 4,0 (Assay Guidance Manual Versión 5,0, 2008, Eli Lilly and Company and NIH Chemical Genomics Center).

El siguiente compuesto se probó esencialmente como se describe anteriormente y se encontró por tener la siguiente

actividad:

EJEMPLO	pS6 – CI <sub>50</sub> (µM)	pGSK3β - CI <sub>50</sub> (µM)
31	0,065	0,331

Esto demuestra la capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir la actividad de p70 S6 y la actividad de AKT.

### 5 Ensayo de proliferación celular

El ensayo de proliferación celular usa el Sistema de Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente CellTiter-Glo (comercialmente disponible de Promega), para determinar el número de células viables en cultivos basados en cuantificación de ATP presente que señala la presencia de células metabólicamente activas.

- 10 Las células se siembran en placas de 96 pocillos a 2000 células/pocillo en un volumen de 50 µl de medio (DMEM, 10% de FBS, 25 mM de HEPES, 1,0 mM de piruvato de sodio y 0,1 mM de aminoácidos no esenciales), excepto la columna 1 con medio solamente como control blanco. Las placas se incuban durante la noche a 37 °C y 5% de CO<sub>2</sub>. Al siguiente día, se preparan las soluciones base de compuesto a 40 mM en DMSO (500X) y se diluyen en serie en DMSO en una placa de polipropileno de fondo redondo de 96 pocillos. Los compuestos se prueban a 10 concentraciones por duplicado, 4 compuestos por placa.
- 15 Se transfieren 4 µl de las diluciones en serie de DMSO a una placa de 96 pocillos profundos y se añade 1 ml de medio de cultivo completo para crear soluciones base 2X para dosificación. Se transfieren 50 µl de cada solución base 2X de dosificación a la cavidad correspondiente de la placa celular que da lugar a una concentración 0,2% de DMSO y un volumen final de 100 µl. Se añaden 50 ml de medio a las columnas de control (Columna 12) y columnas anteriores (Columna 1). Las células se incuban con el compuesto a 37 °C, 5% de CO<sub>2</sub> durante 72 h.
- 20 Después de la incubación, se añaden en cada cavidad, 100 µl del reactivo de CellTiter-Glo previamente preparado (Promega, Cat: G7571) y entonces se homogenizan las células mezclando en un agitador orbital durante 2 minutos y se incuban a TA durante 10 minutos para permitir la estabilización de la señal luminiscente. Los datos brutos luminiscentes se registran en un lector de placas Victor V Wallac y el valor de CI<sub>50</sub> para cada compuesto se genera usando los datos de porcentaje de inhibición. Se ajusta una curva logística de cuatro parámetros para cada
- 25 respuesta de dosis.

Se probó el siguiente compuesto en las siguientes líneas de células esencialmente como se describe anteriormente:

EJEMPLO	A2780 CI <sub>50</sub> (µM)	H1155 CI <sub>50</sub> (µM)	OPM-2 CI <sub>50</sub> (µM)	U87MG CI <sub>50</sub> (µM)	BT474 CI <sub>50</sub> (µM)
45	5,9	4,9	2,3	>10	7,9

EJEMPLO	HCT116 CI <sub>50</sub> (µM)	PC3 CI <sub>50</sub> (µM)	H69 CI <sub>50</sub> (µM)	69AR CI <sub>50</sub> (µM)	786-O CI <sub>50</sub> (µM)
45	7,5	6,2	6,3	9,4	3,4

- 30 Esto indica que los compuestos de la presente invención son útiles en la inhibición de la proliferación de estas líneas celulares a través de un mecanismo que implica la cinasa p70 S6 y/o AKT.

Estudios de Combinación:

- 35 Los estudios de combinación usan el procedimiento de relación fija, en el que el compuesto de la presente invención y el otro agente terapéutico están presentes en relaciones fijas de las concentraciones que corresponden a las equivalentes de CI<sub>50</sub> de agentes únicos. La lectura para los estudios de combinación es la proliferación celular en líneas de células respectivas usando reactivos Cell Titer Glo. Los controles se procesan de manera similar, pero sin el compuesto de la presente invención o el otro agente terapéutico. Los análisis de los datos se realizan de conformidad con el procedimiento descrito en Zhao et. al., Clinical Cancer Research, 10, 7994-8004 (2004), usando una herramienta basada en la red. Se calcula un índice de combinación para un intervalo de niveles de actividad de inhibición de proliferación celular, de conformidad con la siguiente ecuación.

- 40 Índice de combinación a nivel de actividad x =

[Concentración de otro agente terapéutico en la combinación al nivel de actividad x/ICx del otro agente terapéutico] +  
[Concentración del compuesto de la presente invención en la combinación al nivel de actividad x/ICx del compuesto de la presente invención]

Por claridad, los valores de Índice de combinación a 50% de inhibición, son resumidos abajo.

EJEMPLO	OTRO AGENTE TERAPÉUTICO	LÍNEA CELULAR	ÍNDICE DE COMBINACIÓN A 50% DE INHIBICIÓN	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%
45	Rapamicina	CAKI-1	0,33	0,096-0,97
45	Rapamicina	ACHN	0,12	0,029-0,50
45	Rapamicina	786-0	0,41	0,23-0,79
45	Erlotinib	H1155	0,43	0,32-0,55
45	Gemcitabina	H1155	0,87	0,72-1,03
45	Cisplatino	H1155	0,58	0,48-0,69
45	Erlotinib	Calu6	0,10	0,074-,014
45	Cisplatino	Calu6	0,57	0,44-0,73
45	Gemcitabina	Calu6	1,13	0,58-2,14
45	Tasisulam	Calu6	1,19	0,83-1,69
45	Pemetrexed	Calu6	1,96	0,99-6,67
45	Pemetrexed	Calu6	0,91	0,67-1,21
45	Docetaxel	Calu6	0,94	0,67-1,32
45	Pemetrexed	NCIH460	0,97	0,65-1,45
45	Cisplatino	NCIH460	0,56	0,48-0,67
45	Docetaxel	NCIH460	0,67	0,61-0,73
45	Gemcitabina	NCIH460	0,86	0,76-0,97
45	Erlotinib	NCIH460	0,38	0,34-0,43
45	Cisplatino	A2780	1,04	0,75-1,46
45	Cisplatino	A2780	0,64	0,50-0,83
45	Doxorubicina-HCl	A2780	0,65	0,51-0,84
45	Doxorubicina-HCl	A2780	0,96	0,61-1,60
45	Cetuximab	HCT116	2,02	0,23-14,72
45	Irinotecán	HCT116	0,82	0,58-1,15

5

#### Determinación de la inhibición objetivo *in vivo* de p70 S6K/AKT

Se implantan células de glioblastoma humano U87MG ( $5 \times 10^6$ ) subcutáneamente en el costado de ratones atímicos en 0,2 ml de Matrigel. Dos semanas después de la implantación se dosifica a los ratones oralmente o parenteralmente de acuerdo a un tiempo transcurrido, dosis única/punto de tiempo único, o protocolo de respuesta a la dosis para la determinación de UMDE<sub>50</sub> (Umbral de Dosis Efectiva Mínima). Los tumores se congelan intermitentemente y se recogen y la sangre se recoge para la determinación de la exposición de plasma del compuesto original y el cálculo de la UMCE<sub>50</sub> (Umbral de Concentración Eficaz Mínima) en el caso de estudios de respuesta a la dosis. Los tumores o tejidos se pulverizan en N<sub>2</sub> líquido y se someten a lisis en 400 µl de tampón de lisis XY (10 µg/ml de Leupeptina, 10 µg/ml de inhibidor de tripsina-quimotripsina, 10 µg/ml de tosilfenil-alanil clorometil cetona, 10 µg/ml de aprotinina, 60 mM Beta-Glicerol Fosfato, Triton X100 al 1%, 25 mM de Tris pH 7,5, pirofosfato 2,5 mM, NaCl 150 mM, p-tosil-1-arginina metiléster 2 mM, para-nitrofenil fosfato 15 mM, benzamidina 5 mM, vanadato sódico 1 mM, NaF 10 mM, 50 µg/ml de fluoruro de difenil-metanosulfonilo, 1,4-ditiotreitol (DTT) 1 mM, EDTA 15 mM pH 8,0, EGTA 5 mM pH 8,0, microcistina 1 µM, ácido ocadáico 1 µM y 1 mini-tableta de inhibidor de

15

proteasa Completa Roche para 10 ml) usando tubos Matrix A de Lisis (MP Biomedicals, Solon, OH, n° de cat 36910-500) y BIO101 Thermo Savant Fast Prep FP12. Los lisados se separan en alícuotas y se someten a ensayo inmediatamente o se almacenan a -80 °C para su posterior prueba. Se mide la Inhibición Objetivo *in vivo* de p70 S6K y AKT utilizando tecnología de ELISA Meso Scale Discovery (Gaithersburg, MD) para valorar los efectos del compuesto en la fosforilación del sitio 240/244 de serina del efector S6RP corriente abajo. La fosforilación de p70 S6K (T389), AKT(S473) y GSK3P (S9) también se valora usando esta tecnología en un formato multiplexado. En resumen, se añaden 20 µl del lisado a una placa de 96 pocillos de electrodo de carbono previamente manchada con los anticuerpos de captura apropiados. La proteína de interés se prueba usando un anticuerpo de detección marcado con rutenio. Después del paso de corriente sobre el electrodo en presencia del tampón de lectura que contiene el TPA coreactivo, la electroquimioluminiscencia da lugar a la generación de luz que se cuantifica y registra usando el instrumento Sector 6000 MSD. Para cada estudio, se calculan los porcentajes de inhibición en relación al vehículo del grupo de control y se realiza en análisis ANOVA usando el paquete de software JMP para la determinación de significación estadística.

El Ejemplo 31 se probó esencialmente como se describe anteriormente en el ensayo de inhibición objetivo *in vivo* y se encontró que tenía la siguiente actividad:

Dosis IV (mpk)	Dosis después de IV	% de inhibición de (S240) S6	% de inhibición de p(T389) p70 -	% de inhibición de p(S9)GSK3β	% de inhibición de pAKT S473 -
12,5	1	79,2	77,3	48,4	4,0
12,5	2	87,6	76,1	12,6	-22,3
12,5	4	94,9	76,1	20,5	-19,2
12,5	6	91,7	76,1	51,7	-26,3
12,5	8	96,4	70,7	20,1	-9,4
12,5	24	45,0	61,6	6,0	22,6

Esto demuestra la capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir la cinasa p70 S6 y AKT *in vivo*.

#### Ensayo HERG

La evaluación de la afinidad de los compuestos para el canal de K<sup>+</sup> humano HERG en células HEK-293 transfectadas se determina en un ensayo de unión a radioligando. Se incuban homogeneizados de membrana celular (40 µg de proteína) durante 75 minutos a 22 °C con 2 nM de [<sup>3</sup>H]astemizol en ausencia o presencia del compuesto de prueba en un tampón que contiene Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), KCl 10 mM, MgCl<sub>2</sub> 1,2 mM y 0,1% de Albúmina de Suero Bovino (BSA). El enlace no específico se determina en presencia de 10 µM de astemizol. Después de la incubación, las muestras se filtran rápidamente a vacío a través de filtros de fibra de vidrio (GF/B, Packard) previamente empapados con 0,3% de PEI y aclarados varias veces con Tris-HCl 50 mM enfriado en hielo usando un recolector de células de 96 muestras (Unifilter, Packard). Los filtros se secan y después se recuentan para determinar la radioactividad en un contador de centelleo (Topcount, Packard) usando un cóctel de centelleo (Microscint 0, Packard). Los resultados se expresan como porcentaje de inhibición de la unión específica de radioligando control. El compuesto de referencia patrón es astemizol, que se prueba en cada experimento en varias concentraciones obteniendo una curva de competición a partir de la cual se calcula su CI<sub>50</sub>. (Finalayson et al, [<sup>3</sup>H]dofetilide binding in SHSY5Y and HEK293 cell expressing a HERG-like K<sup>+</sup> channels, Eur. J. Pharmacol., 412: 203 (2001)).

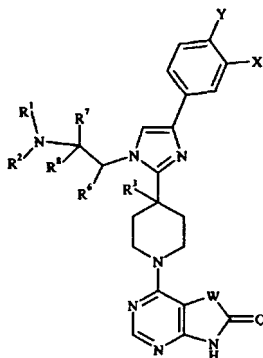
El Ejemplo 37 se probó esencialmente como se describe anteriormente y se encontró que tenía una CI<sub>50</sub> de 13,9 µM.

Los compuestos preferentes de la presente invención tienen baja actividad HERG.

35

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



- 5 en la que:

X es F, Cl, CF<sub>3</sub>, CN o H;

Y es F, H o Cl;

- 10 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidina opcionalmente sustituido con hidroximetilo en la posición 2 o hidroxilo en la posición 3, o un anillo de azetidina sustituido con hidroxilo en la posición 3;

R<sup>3</sup> es H u OH;

R<sup>6</sup> es H; o R<sup>6</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que R<sup>2</sup> está unido, forman un anillo de piperidina;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente H o CH<sub>3</sub>; o R<sup>7</sup> y R<sup>1</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que R<sup>1</sup> está unido forman un anillo de pirrolidina;

- 15 W es CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>10</sup>, C=O o C=CH-R<sup>9</sup>;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente H, CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopentano; o uno de R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es bencilo y el otro es H;

R<sup>9</sup> es 2-tiazolilo, 4-piridilo, 2-metil-4-tiazolilo, 2-imidazolilo, 5-tiazolilo, o 4-imidazolilo; y

R<sup>10</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y es F.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es Cl, CF<sub>3</sub> o F.

- 25 4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W es CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente H o CH<sub>3</sub>, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopentano.

- 30 6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W es NR<sup>10</sup>.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W es C=CH-R<sup>9</sup>.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>9</sup> es 5-tiazolilo.

- 35 9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente



aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidina opcionalmente sustituido con hidroximetilo en la posición 2 o hidroxilo en la posición 3.

- 5 **10.** El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>3</sup> es H.
- 11.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 4-{4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-5,7-dihidro-pirrol[2,3-d]-pirimidin-6-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 **12.** Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 13.** Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.
- 15 **14.** Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por uso en el tratamiento de glioblastoma multiforme.