

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 458 291**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2007 E 11161399 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013 EP 2397138**

54 Título: **Derivados de amidas aromáticas como inhibidores de la cinasa C-KIT**

30 Prioridad:

20.04.2006 US 793471 P

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

30.04.2014

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**ILLIG, CARL R.;
BALLENTINE, SHELLEY K.;
CHEN, JINGSHENG;
MEEGALLA, SANATH K.;
WALL, MARK J.;
WILSON, KENNETH J.;
RUDOLPH, M. JONATHAN;
DESJARLAIS, RENEE L.;
MOLLOY, CHRISTOPHER J.;
MANTHEY, CARL L. y
FLORES, CHRISTOPHER**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 458 291 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).

Derivados de amidas aromáticas como inhibidores de la cinasa C-KIT**DESCRIPCIÓN****5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS**

[0001] La presente solicitud reivindica prioridad a la solicitud provisional de EE.UU. para la patente 60/793.471 presentada el 20 de abril de 2006.

10 CAMPO DE LA INVENCION

[0002] La presente invención se refiere a compuestos para su uso en procedimientos de reducción o inhibición de la actividad de cinasas de C-KIT en una célula o un sujeto, y el uso de tales procedimientos para prevenir o tratar en un sujeto un trastorno de células proliferativas y/o trastornos relacionados con C-KIT.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0003] Las proteínas quinasas son componentes enzimáticos de las vías de transducción de la señal que catalizan la transferencia del fosfato terminal del ATP al grupo hidroxilo de los residuos tirosina, serina y/o treonina de las proteínas. Por lo tanto, los compuestos que inhiben las funciones proteína quinasa son herramientas valiosas para evaluar las consecuencias fisiológicas de la activación de la proteína quinasa. La sobreexpresión o la expresión inadecuada de las proteínas quinasas normales o mutantes en mamíferos ha sido el objeto de extensos estudios y se ha demostrado que juega un papel importante en el desarrollo de muchas enfermedades, incluidas diabetes, angiogénesis, psoriasis, reestenosis, enfermedades oculares, esquizofrenia, artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular y cáncer. Los beneficios cardiotónicos de la inhibición de la quinasa también se han estudiado. En resumen, los inhibidores de las proteínas quinasas tienen una utilidad particular en el tratamiento de las enfermedades humanas y animales.

[0004] El receptor de tipo tirosina quinasa C-KIT y su ligando el factor de células madre (SCF) son esenciales para la hematopoyesis, la melanogénesis y la fertilidad. El SCF actúa a múltiples niveles de la jerarquía hematopoyética para promover la supervivencia, proliferación, diferenciación, adhesión y activación funcional de la célula. Tiene una importancia particular en los linajes de mastocitos y eritroide, aunque también actúa sobre células madre y progenitoras multipotenciales, los megacariocitos y un subconjunto de progenitores linfoides (véase, *Int J Biochem Cell Biol.* 1999 Oct;31(10):1037-51). Las mutaciones esporádicas de C-KIT, así como los mecanismos de activación autocrina/paracrina de la vía SCF/C-KIT se han implicado en varios tipos de tumores. La activación de C-KIT contribuye a la aparición de metástasis intensificando el crecimiento tumoral y reduciendo la apoptosis. Además, C-KIT está presente en algunos cánceres de pulmón (véase, *Leuk Res.* 2004 May;28 Suppl 1:S11-20). El receptor CKIT también se expresa en más del 10% de los blastos en el 64% de las leucemias mielógenas agudas (LMA) y en el 95% de las LMA recidivadas. C-kit media en la proliferación y efectos anti-apoptóticos en la LMA (véase, *Curr Hematol Rep.* 2005 Jan;4(1):51-8).

[0005] La expresión de C-Kit se ha documentado en una amplia variedad de tumores humanos, incluidos mastocitosis, leucemia de mastocitos, tumor del estroma gastrointestinal, linfoma sinusal de células asesinas naturales/linfocitos T, seminoma, disgerminoma, carcinoma de tiroides, carcinoma de pulmón microcítico, melanoma maligno, carcinoma cístico adenoide, carcinoma de ovarios, leucemia mielógena aguda, linfoma anaplásico de células grandes, angiosarcoma, carcinoma endometrial, LLA de linfocitos T pediátrica, linfoma, carcinoma de mama y carcinoma de próstata. Véase, Heinrich, Michael C. et al. Review Article: Inhibition of KIT Tyrosine Kinase Activity: A Novel Molecular Approach to the Treatment of KIT-Positive Malignancies. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 20, No 6 (March 15), 2002: pp 1692-1703.

[0006] Los documentos WO2006047277, WO2006138155 y WO2007048088, comprendidos en el estado de la materia conforme al Art. 54(3) de CPE, desvelan derivados de amidas aromáticas que tienen la misma fórmula general (I) que los de la presente invención. Sin embargo, estos tres documentos no desvelan su uso en el tratamiento de mastocitosis, leucemia mastocítica, tumor del estroma gastrointestinal, linfoma sinusal de linfocitos citolíticos espontáneos/T, seminoma, disgerminoma, carcinoma tiroideo, carcinoma de pulmón de células pequeñas, melanoma maligno, carcinoma cístico adenoide, angiosarcoma, carcinoma de endometrio o LLA de linfocitos T pediátrica.

60 RESUMEN DE LA INVENCION

[0007] La presente invención proporciona compuestos para su uso en la prevención o el tratamiento de mastocitosis, leucemia mastocítica, tumor del estroma gastrointestinal, linfoma sinusal de linfocitos citolíticos espontáneos/T, seminoma, disgerminoma, carcinoma tiroideo, carcinoma de pulmón de células pequeñas, melanoma maligno, carcinoma cístico adenoide, angiosarcoma, carcinoma de endometrio o LLA de linfocitos T pediátrica.

[0008] Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción detallada de la invención y de las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0009] Los términos "que comprende", "que incluye" y "que contiene" se usan en la presente invención en su sentido abierto, no limitado.

ABREVIATURAS

[0010] Como se usa en la presente invención, las siguientes abreviaturas tienen como objetivo los siguientes significados (las abreviaturas adicionales se incluyen cuando sea necesario a lo largo de toda la memoria descriptiva):

15	ATP	adenosina trifosfato
	Boc o BOC	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
	DCM	diclorometano
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
20	EDCI	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato
	EDTA	ácido etilendiaminatetraacético
	EtOAc	acetato de etilo
	FP	polarización de fluorescencia
	HOBt o HOBt	1-hidroxibenzotriazol hidrato
25	LC/MS (ESI)	Cromatografía líquida/espectro de masas (ionización por electronebulización)
	MeOH	Alcohol metílico
	NMR	Resonancia magnética nuclear
	TA	temperatura ambiente
	TFA	ácido trifluoroacético
30	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa fina

DEFINICIONES

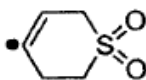
[0011] El término "**alquilo**" se refiere a radicales de cadena lineal y ramificada de hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente hasta 6 átomos de carbono, salvo que se indique otra cosa, aunque no se limita a metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo 5 y dodecilo.

[0012] El término "**hidroxialquilo**" se refiere a radicales de cadena lineal y ramificada de hasta 6 átomos de carbono, en la cual un átomo de hidrógeno se ha sustituido por un grupo OH.

[0013] El término "**hidroxialquilamino**" se refiere a un grupo hidroxialquilo en el cual un átomo de hidrógeno de la cadena de carbono se ha sustituido por un grupo amino, en el cual el nitrógeno es el punto de unión al resto de la molécula.

[0014] El término "**cicloalquilo**" se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado compuesto de 3 a 8 átomos de carbono. En el anillo pueden estar presentes hasta cuatro sustituyentes alquilo. Ejemplos incluyen ciclopropilo, 1,1-dimetil-ciclobutilo, 1,2,3-trimetilciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y 4,4-dimetilciclohexenilo.

[0015] El término "**dihidrosulfonopirranilo**" se refiere al siguiente radical:



[0016] El término "**hidroxialquilo**" se refiere a al menos un grupo hidroxilo unido a cualquier átomo de carbono de una cadena alquilo.

[0017] El término "**aminoalquilo**" se refiere a al menos un grupo amino primario o secundario unido a cualquier tomo de carbono de una cadena alquilo, en donde un grupo alquilo es el punto de unión al resto de la molécula.

[0018] El término "**alquilamino**" se refiere aun amino con un sustituyente alquilo, en el que el grupo amino es el punto de unión al resto de la molécula.

[0019] El término "**dialquilamino**" se refiere a un amino con dos sustituyentes alquilo, en el que el grupo amino es el punto de unión al resto de la molécula.

5 **[0020]** El término "**heteroaromático**" o "**heteroarilo**" se refiere a sistemas de anillo aromáticos monocíclicos de 5 a 7 elementos o bicíclicos de 8 a 10 elementos, pudiendo consistir cualquier anillo en uno a cuatro heteroátomos seleccionados de N, O u S, donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden existir en cualquier estado de oxidación permitido. Ejemplos incluyen benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, imidazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, tiazolilo y tienilo.

10 **[0021]** El término "**heteroátomo**" se refiere a un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden existir en cualquier estado de oxidación permitido.

15 **[0022]** El término "**alcoxi**" se refiere a radicales de cadena lineal y ramificada de hasta 12 átomos de carbono, salvo que se indique otra cosa, unido a un átomo de oxígeno. Ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi.

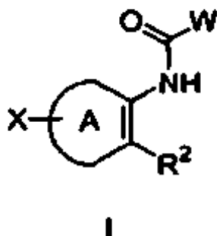
20 **[0023]** El término "**arilo**" se refiere a sistemas de anillo aromáticos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 12 carbonos en el anillo. En el anillo pueden estar opcionalmente presentes sustituyentes alquilo. Ejemplos incluyen benceno, bifenilo y naftaleno,

[0024] El término "**aralquilo**" se refiere a un grupo alquilo C1-6 que contiene un sustituyente arilo. Ejemplos incluyen bencilo, feniletilo o 2-naftilmetilo.

25 **[0025]** El término "**sulfonilo**" se refiere al grupo $-S(O)_2Ra$, donde Ra es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroalquilo. Un "agente sulfonilante" añade el grupo $-S(O)_2Ra$ a una molécula.

FÓRMULA I

30 **[0026]** La presente invención comprende los compuestos de fórmula I (denominados en el presente documento "los compuestos de la presente invención"):



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

45 **A** es fenilo o piridilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno de cloro, fluoro, metilo, $-N_3$, $-NH_2$, $NH(\text{alquilo})$, $-N(\text{alquilo})_2$, $-S(\text{alquilo})$, $-O(\text{alquilo})$ o 4-aminofenilo;

50 **W** es pirrolilo (incluyendo 1H-pirrol-2-il), imidazolilo, (incluyendo 1H-imidazol-2-il), isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4 triazolilo o furanilo (incluyendo furan-2-il), cualquiera de los cuales puede estar unido a través de cualquier átomo de carbono, en el que el pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4 triazolilo o furanilo puede contener una sustitución - Cl, CN, $-NO_2$, $-OMe$ o $-CF_3$, unida a cualquier otro carbono;

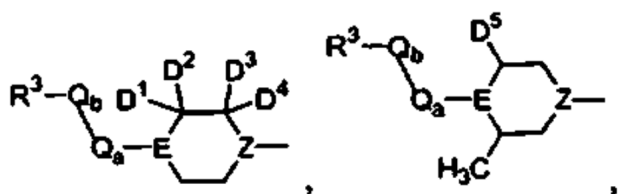
55 **R₂** es cicloalquilo (incluyendo ciclohexenilo, ciclopentenilo), tiofenilo, dihidrosulfonopiranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo o dihidropiranilo, cualquiera de los cuales puede estar independientemente sustituido con uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro y alquilo $C_{(1-3)}$ (incluyendo, 4,4-dimetil-ciclohexenilo, 4-metil-ciclohexenilo, 2-metil-tiofenilo, 3-metil-tiofenilo), con la condición de que el tetrahidropiridilo esté unido al anillo A a través de un enlace carbono-carbono;

60

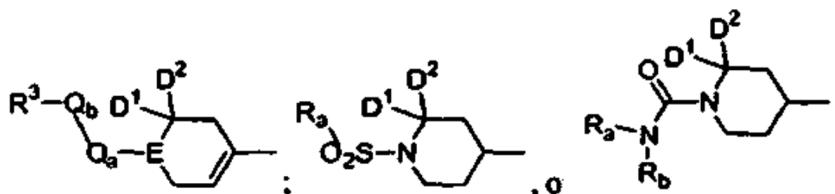
X es

65

5



10



15

20 **Z** es
CH o N;

D1 y **D2**son
cada uno de ellos hidrógeno o tomados juntos forman un doble enlace con un oxígeno;

25 **D3** y **D4**son
cada uno de ellos hidrógeno o tomados juntos forman un doble enlace con un oxígeno;

30 **D5** es
hidrógeno o -CH₃, en donde dicho -CH₃ puede estar relativamente orientado como *sin* o *anti*;

Ra y **Rb**son independientemente
hidrógeno, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

35 **E** es
N, S, O, SO o SO₂, con la condición de que E pueda no ser N si se cumplen simultáneamente las tres condiciones siguientes: Q_a está ausente, Q_b está ausente y R₃es un grupo amino o un radical amino cíclico, en el que el punto de unión a E es N;

40 **Qa** es
ausente, -CH₂-, 5 -CH₂CH₂- o C(O);

45 **Qb** es
ausente, -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂- o C(O), con la condición de que Q_b pueda no ser C(O) si Q_aes C(O) y con la condición adicional de que Q_b pueda no ser -NH- si E es N y Q_a está ausente, y con la condición adicional de que Q_b pueda no ser -NH- si R₃es un grupo amino o un radical amino cíclico en el que el punto de unión a Q_b es N;

50 **R3** es
hidrógeno, fenilo, hidroxialquilamino (incluyendo 2-hidroxi-etilamino), (hidroxialquilo)₂amino, hidroxialquil(alquil) amino (incluyendo 1-hidroxiet-2-il(metil)amino), alquilamino (incluyendo metilamino), aminoalquilo(incluyendo 2-amino isopropilo), dihidroxialquilo(incluyendo 1,3-dihidroxi-isopropilo, 1,2-dihidroxietilo), alcoxi(incluyendo metoxi), dialquilamino (incluyendo dimetilamino), hidroxialquilo(incluyendo 1-hidroxi-et-2-ilo), -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂-alquil-R₄(incluyendo -SO₂CH₃), -NH₂ o un anillo de 5 ó 6 elementos que contiene al menos un heteroátomo N y puede contener opcionalmente un heteroresto adicional seleccionado de S, SO₂, N y O y el anillo de 5 ó 6 elementos puede ser saturado, parcialmente insaturado o aromático (incluyendo piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo y piridilo) en el que el nitrógeno aromático en el anillo de 5 ó 6 elementos puede estar presente como N-óxido (incluyendo N-óxido de piridilo) y el anillo de 5 ó 6 elementos puede estar opcionalmente sustituido con metilo, halógeno, alquilamino o alcoxi (incluyendo 1 metil-imidazolilo); R₃ puede estar también ausente, con la condición de que R₃ no esté ausente cuando E sea nitrógeno;

60 **R4** es
hidrógeno, -OH, alcoxi, carboxi, carboxamido o carbamoilo.

65 para su uso en el tratamiento de mastocitosis, leucemia mastocítica, tumor del estroma gastrointestinal, linfoma sinonasal de linfocitos citolíticos espontáneos/T, seminoma, disgerminoma, carcinoma tiroideo, carcinoma de pulmón de células pequeñas, melanoma maligno, carcinoma cístico adenoide, angiosarcoma, carcinoma de endometrio o

LLA de linfocitos T pediátrica.

REALIZACIONES

5 **[0027]** Las realizaciones de la presente invención incluyen un compuesto de fórmula I en el que:

a) A es fenilo o piridilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno de cloro, flúor, metilo, -N₃, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -S(alquilo), -O(alquilo) o 4-aminofenilo;

10 b) A es fenilo;

c) W es pirrolilo (que incluye 1*H*-pirrol-2-ilo), imidazolilo (que incluye 1*H*-imidazol-2-ilo), isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo o furanilo (que incluye furan-2-ilo), cualquiera de los cuales puede estar conectado mediante cualquier átomo de carbono, en el que pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo o furanilo pueden contener una sustitución de -Cl, -CN, -NO₂, -OMe o -CF₃, conectada a cualquier otro carbono;

15 d) W es furan-2-ilo, 1*H*-pirrol-2-ilo o 1*H*-imidazol-2-ilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido en los carbonos 4 ó 5 con -CN;

20 e) W es 3*H*-2-imidazolil-4-carbonitrilo o 5-ciano-1*H* pirrol-2-ilo;

f) W es 3*H*-2-imidazolil-4-carbonitrilo;

25 g) R² es cicloalquilo (que incluye ciclohexenilo, ciclopentenilo), tiofenilo, dihidrosulfonopiraniilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo o dihidropiraniilo, cualquiera de los cuales puede estar independientemente sustituido con uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, flúor y alquilo C₍₁₋₃₎ (que incluye 4,4-dimetilciclohexenilo, 4-metilciclohexenilo, 2-metiltiofenilo, 3-metiltiofenilo), con la condición de que el tetrahidropiridilo esté conectado al anillo A mediante un enlace carbono-carbono;

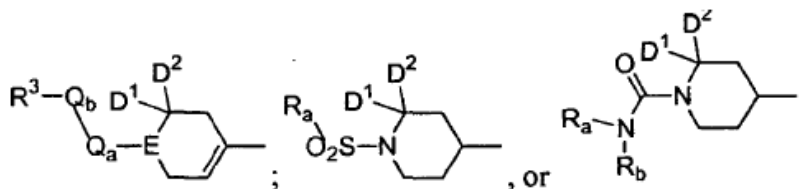
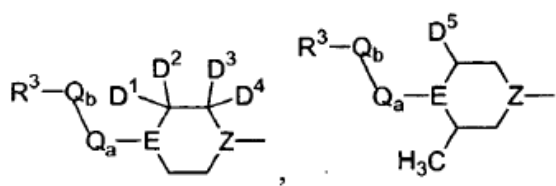
30 h) R² es cicloalquilo (que incluye ciclohexenilo, ciclopentenilo), que puede estar sustituido con uno o dos alquilo C₍₁₋₃₎ (que incluye 4,4-dimetilciclohexenilo, 4-metilciclohexenilo);

35 i) R² es ciclohexenilo, que puede estar sustituido con uno o dos alquilo C₍₁₋₃₎;

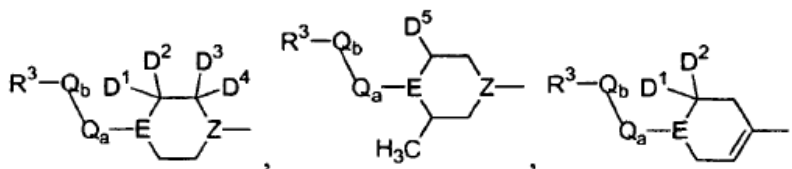
j) R² es ciclohexenilo, 4,4-dimetilciclohexenilo o 4-metilciclohexenilo;

40 k) R² es ciclohexenilo;

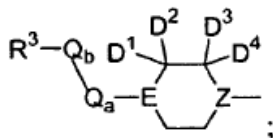
l) X es



m) X es



n) X es



- 5
- o) Z es
CH o N;
- 10 p) Z es
CH;
- q) D¹ y D² son
cada uno hidrógeno o tomados conjuntamente forman un doble enlace con un oxígeno;
- 15 r) D¹ y D² son
cada uno hidrógeno;
- s) D³ y D⁴ son
cada uno hidrógeno o tomados conjuntamente forman un doble enlace con un oxígeno;
- 20 t) D³ y D⁴ son
cada uno hidrógeno;
- u) D⁵ es
hidrógeno o -CH₃, en el que dicho -CH₃ puede estar relativamente orientado *syn* o *anti*;
- v) R_a y R_b son independientemente
hidrógeno, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;
- 25 w) E es
N, S, O, SO o SO₂, con la condición de que E no pueda ser N si se cumplen simultáneamente las tres siguientes condiciones: Q_a está ausente, Q_b está ausente y R³ es un grupo amino o radical amino cíclico en el que el punto de unión a E es N;
- x) E es
N, con la condición de que E no pueda ser N si se cumplen simultáneamente las tres siguientes condiciones: Q_a está ausente, Q_b está ausente y R³ es un grupo amino o radical amino cíclico en el que el punto de unión a E es N;
- 30 y) Q_a está
ausente, es -CH₂-, -CH₂CH₂- o C(O);
- 35 z) Q_a está
ausente, es -CH₂CH₂- o C(O);
- aa) Q_a está
ausente o es C(O);
- 40 bb) Q_a es
C(O);
- cc) Q_b está
ausente, es -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂- o C(O), con la condición de que Q_b no pueda ser C(O) si Q_a es C(O), y adicionalmente a condición de que Q_b no pueda ser -NH- si E es N y Q_a está ausente, adicionalmente a condición de que Q_b no pueda ser -NH- si R³ es un grupo amino o radical amino cíclico en el que el punto de unión a Q_b es N;
- 45 dd) Q_b está
ausente, es -CH₂CH₂- o C(O), con la condición de que Q_b no pueda ser C(O) si Q_a es C(O);
- ee) Q_b está
ausente, o es C(O), con la condición de que Q_b no pueda ser C(O) si Q_a es C(O);
- 50 ff) R³ es
hidrógeno, fenilo, hidroxialquilamino (que incluye 2-hidroxietilamino), (hidroxialquil)₂amino, hidroxialquil(alquil)amino (que incluye 1-hidroxiet-2-il(metil)amino), alquilamino (que incluye metilamino), aminoalquilo (que incluye 2-aminoisopropilo), dihidroxialquilo (que incluye 1,3-dihidroxi-isopropilo, 1,2-dihidroxietilo), alcoxi (que incluye metoxi), dialquilamino (que incluye dimetilamino), hidroxialquilo (que incluye 1-hidroxiet-2-ilo), -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂-alquil-R⁴ (que incluye -SO₂CH₃), -NH₂ o un anillo de 5 o seis miembros que contiene al menos un heteroátomo N y puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de S, SO₂, N y O, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar saturado, parcialmente insaturado o ser aromático (que incluye piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo y piridilo) en el que el nitrógeno aromático en el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar presente como N-óxido (que incluye N-óxido de piridilo), y el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con metilo, halógeno, alquilamino o alcoxi (que incluye 1-metilimidazolilo); R³ también puede estar ausente, con la condición de que R³ no esté ausente cuando E es nitrógeno;
- 55 gg) R³ es
hidrógeno, fenilo, 2-hidroxietilamino, 1-hidroxiet-2-il(metil)amino, metilamino, 2-aminoisopropilo, 1,3-dihidroxi-isopropilo, 1,2-dihidroxietilo, metoxi, dimetilamino, 1-hidroxiet-2-ilo, -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂-, -SO₂CH₃), -NH₂, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, piridilo, N-óxido de piridilo) o 1-metilimidazolilo;
- 60
- 65

hh) R³ es

alquilamino (que incluye metilamino), dialquilamino (que incluye dimetilamino) o -SO₂-alquil-R⁴ (que incluye -SO₂CH₃);

ii) R³ es

5 metilamino, dimetilamino o -SO₂CH₃;

jj) R³ es

dimetilamino;

kk) R⁴ es

10 hidrógeno, -OH, alcoxi, carboxi, carboxamido o carbamoilo; y

ll) R⁴ es

hidrógeno;

y todas las combinaciones de a) a ll), ambas incluidas, anteriormente en el presente documento.

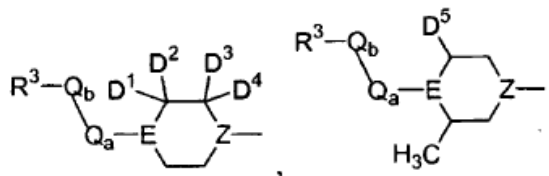
15 **[0028]** Otras realizaciones preferidas de fórmula I son aquellas en las que:

A es fenilo o piridilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno de cloro, flúor, metilo, -N₃, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -S(alquilo), -O(alquilo) o 4-aminofenilo;

20 W es pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo o furanilo, cualquiera de los cuales puede estar conectado mediante cualquier átomo de carbono, en el que pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo o furanilo pueden contener una sustitución de -Cl, -CN, -NO₂, -OMe o -CF₃, conectada a cualquier otro carbono;

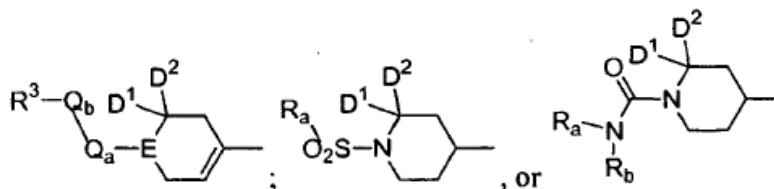
25 R² es cicloalquilo, tiofenilo, dihidrosulfonopiraniolo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo o dihidropiraniolo, cualquiera de los cuales puede estar independientemente sustituido con uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, flúor y alquilo C₍₁₋₃₎, con la condición de que tetrahidropiridilo esté conectado al anillo A mediante un enlace carbono-carbono; X es

30



35

40



45

y está orientado *para* con respecto a NHCO-W;

Z es CH o N;

D¹ y D² son cada uno hidrógeno o tomados conjuntamente forman un doble enlace con un oxígeno;

50 D³ y D⁴ son cada uno hidrógeno o tomados conjuntamente forman un doble enlace con un oxígeno;

D⁵ es hidrógeno o -CH₃, en el que dicho -CH₃ puede estar relativamente orientado *syn* o *anti*;

R_a y R_b son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

55 E es N, S, O, SO o SO₂, con la condición de que E no pueda ser N si se cumplen simultáneamente las tres siguientes condiciones: Q_a está ausente, Q_b está ausente y R³ es un grupo amino o radical amino cíclico en el que el punto de unión a E es N;

Q_a está ausente, es -CH₂-, -CH₂CH₂- o C(O);

60 Q_b está ausente, es -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂- o C(O), con la condición de que Q_b no pueda ser C(O) si Q_a es C(O), y adicionalmente a condición de que Q_b no pueda ser -NH- si E es N y Q_a está ausente, adicionalmente a condición de que Q_b no pueda ser -NH- si R³ es un grupo amino o radical amino cíclico en el que el punto de unión a Q_b es N;

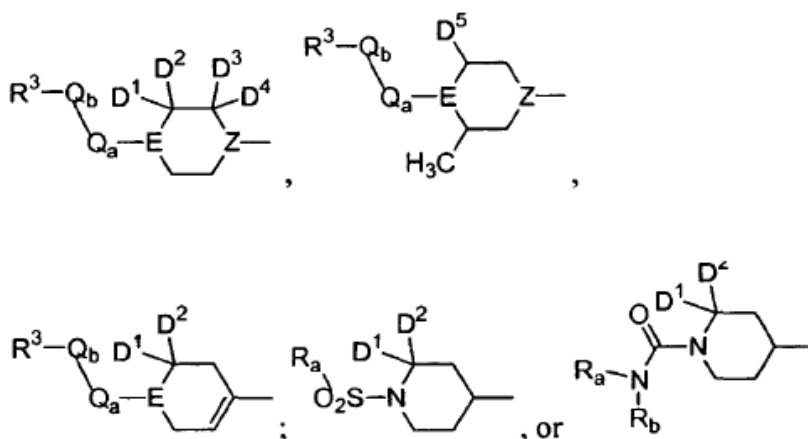
65 R³ es hidrógeno, hidroxialquilamino, (hidroxialquil)₂amino, alquilamino, aminoalquilo, dihidroxialquilo, alcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂-alquil-R⁴, -NH₂ o un anillo de 5 o seis miembros que contiene al menos un heteroátomo N y puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de S, SO₂, N y O, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar saturado, parcialmente insaturado o ser aromático, en el que el nitrógeno aromático en el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar presente como

N-óxido, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con metilo, halógeno, alquilamino o alcoxi; R^3 también puede estar ausente, con la condición de que R^3 no esté ausente cuando E es nitrógeno;

R^4 es hidrógeno, -OH, alcoxi, carboxi, carboxamido o carbamoilo.

- 5
[0029] Otras realizaciones preferidas de fórmula I son aquellas en las que:
 A es fenilo o piridilo;
 10 W es pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo o furanilo, cualquiera de los cuales puede estar conectado mediante cualquier átomo de carbono, en el que pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo o furanilo pueden contener una sustitución de -Cl, -CN, -NO₂, -OMe o -CF₃, conectada a cualquier otro carbono;
 15 R^2 es cicloalquilo, tiofenilo, dihidrosulfonopiraniilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo o dihidropiraniilo, cualquiera de los cuales puede estar independientemente sustituido con uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, flúor y alquilo C₍₁₋₃₎, con la condición de que tetrahidropiridilo esté conectado al anillo A mediante un enlace carbono-carbono;

20 X es



y está orientado *para* con respecto a -NHCO-W;

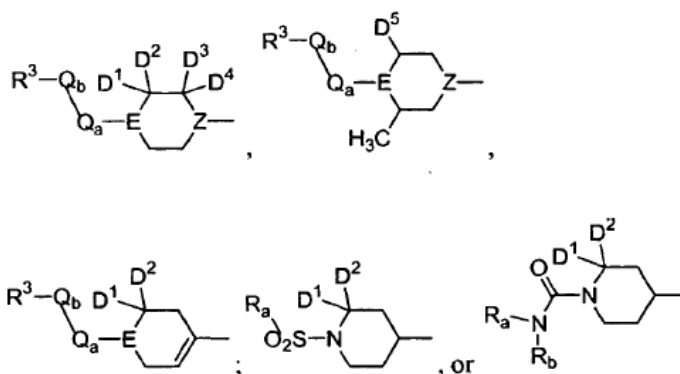
- 40 Z es CH o N;
 D^1 y D^2 son cada uno hidrógeno o tomados conjuntamente forman un doble enlace con un oxígeno;
 D^3 y D^4 son cada uno hidrógeno o tomados conjuntamente forman un doble enlace con un oxígeno;
 D^5 es hidrógeno o -CH₃, en el que dicho -CH₃ puede estar relativamente orientado *syn* o *anti*;
 R_a y R_b son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;
 45 E es N, S, O, SO o SO₂, con la condición de que E no pueda ser N si se cumplen simultáneamente las tres siguientes condiciones: Q_a está ausente, Q_b está ausente y R^3 es un grupo amino o radical amino cíclico en el que el punto de unión a E es N;
 Q_a está ausente, es -CH₂-, -CH₂CH₂- o C(O);
 50 Q_b está ausente, es -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂- o C(O), con la condición de que Q_b no pueda ser C(O) si Q_a es C(O), y adicionalmente a condición de que Q_b no pueda ser -NH- si E es N y Q_a está ausente, adicionalmente a condición de que Q_b no pueda ser -NH- si R^3 es un grupo amino o radical amino cíclico en el que el punto de unión a Q_b es N;
 R^3 es hidrógeno, hidroxialquilamino, (hidroxialquil)₂amino, alquilamino, aminoalquilo, dihidroxialquilo, alcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂-alquil- R^4 , -NH₂ o un anillo de 5 o seis miembros que contiene al menos un heteroátomo N y puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de S, SO₂, N y O, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar saturado, parcialmente insaturado o ser aromático, en el que el nitrógeno aromático en el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar presente como *N*-óxido, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con metilo, halógeno, alquilamino o alcoxi; R^3 también puede estar ausente, con la condición de que R^3 no esté ausente cuando E es nitrógeno;
 60 R^4 es hidrógeno, -OH, alcoxi, carboxi, carboxamido o carbamoilo.

65 **[0030]** Otras realizaciones preferidas de fórmula I son aquellas en las que:

A es fenilo o piridilo;

W es 3H-2-imidazolil-4-carbonitrilo;
 R² es cicloalquilo, tiofenilo, dihidrosulfonopiraniilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo o dihidropiraniilo, cualquiera de los cuales puede estar independientemente sustituido con uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, flúor y alquilo C₍₁₋₃₎, con la condición de que tetrahidropiridilo esté conectado al anillo A mediante un enlace carbono-carbono;

X es



y está orientado *para* con respecto a NHCO-W;

Z es CH o N;

D¹ y D² son cada uno hidrógeno o tomados conjuntamente forman un doble enlace con un oxígeno;

D³ y D⁴ son cada uno hidrógeno o tomados conjuntamente forman un doble enlace con un oxígeno;

D⁵ es hidrógeno o -CH₃, en el que dicho -CH₃ puede estar relativamente orientado *syn* o *anti*;

R_a y R_b son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

E es N, S, O, SO₂, con la condición de que E no pueda ser N si se cumplen simultáneamente las tres siguientes condiciones: Q_a está ausente, Q_b está ausente y R³ es un grupo amino o radical amino cíclico en el que el punto de unión a E es N;

Q_a está ausente, es -CH₂-, -CH₂CH₂- o C(O);

Q_b está ausente, es -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂- o C(O), con la condición de que Q_b no pueda ser C(O) si Q_a es C(O), y adicionalmente a condición de que Q_b no pueda ser -NH- si E es N y Q_a está ausente, adicionalmente a condición de que Q_b no pueda ser -NH- si R³ es un grupo amino o radical amino cíclico en el que el punto de unión a Q_b es N;

R³ es hidrógeno, hidroxialquilamino, (hidroxialquil)₂amino, alquilamino, aminoalquilo, dihidroxialquilo, alcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂-alquil-R⁴, -NH₂ o un anillo de 5 o seis miembros que contiene al menos un heteroátomo N y puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de S, SO₂, N y O, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar saturado, parcialmente insaturado o ser aromático, en el que el nitrógeno aromático en el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar presente como N-óxido, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con metilo, halógeno, alquilamino o alcoxi; R³ también puede estar ausente, con la condición de que R³ no esté ausente cuando E es nitrógeno;

R⁴ es hidrógeno, -OH, alcoxi, carboxi, carboxamido o carbamoilo.

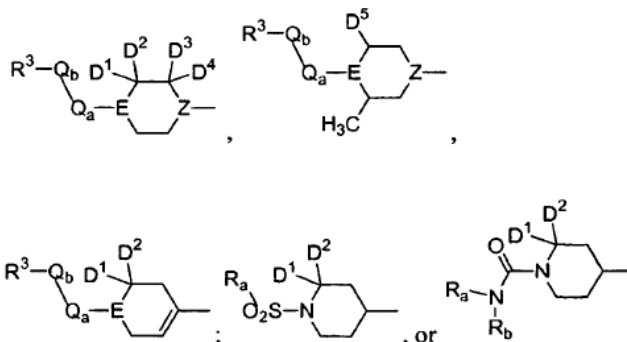
[0031] Otras realizaciones preferidas de fórmula I son aquellas en las que:

A es fenilo o piridilo;

W es 3H-2-imidazolil-4-carbonitrilo;

R² es ciclohexenilo que puede estar sustituido con uno o dos grupos metilo;

X es



y está orientado *para* con respecto a NHCO-W;

Z es CH o N;

D¹ y D² son cada uno hidrógeno o tomados conjuntamente forman un doble enlace con un oxígeno;

D³ y D⁴ son cada uno hidrógeno o tomados conjuntamente forman un doble enlace con un oxígeno;

5 D⁵ es hidrógeno o -CH₃, en el que dicho -CH₃ puede estar relativamente orientado *syn* o *anti*;

R_a y R_b son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

E es N, S, O, SO o SO₂, con la condición de que E no pueda ser N si se cumplen simultáneamente las tres siguientes condiciones: Q_a está ausente, Q_b está ausente y R³ es un grupo amino o radical amino cíclico en el que el punto de unión a E es N;

10 Q_a está ausente, es -CH₂-, -CH₂CH₂- o C(O);

Q_b está ausente, es -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂- o C(O), con la condición de que Q_b no pueda ser C(O) si Q_a es C(O), y adicionalmente a condición de que Q_b no pueda ser -NH- si E es N y Q_a está ausente, adicionalmente a condición de que Q_b no pueda ser -NH- si R³ es un grupo amino o radical amino cíclico en el que el punto de unión a Q_b es N;

15 R³ es hidrógeno, hidroxialquilamino, (hidroxialquil)₂amino, alquilamino, aminoalquilo, dihidroxialquilo, alcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂-alquil-R⁴, -NH₂ o un anillo de 5 o seis miembros que contiene al menos un heteroátomo N y puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de S, SO₂, N y O, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar saturado, parcialmente insaturado o ser aromático, en el que el nitrógeno aromático en el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar presente como N-óxido, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con metilo, halógeno, alquilamino o alcoxi; R³ también puede estar ausente, con la condición de que R³ no esté ausente cuando E es nitrógeno;

20 R⁴ es hidrógeno, -OH, alcoxi, carboxi, carboxamido o carbamoilo.

25 **[0032]** Otras realizaciones preferidas de fórmula I son aquellas en las que:

A es fenilo o piridilo;

30 W es 3H-2-imidazolil-4-carbonitrilo;

R² es ciclohexenilo que puede estar sustituido con uno o dos grupos metilo;

X es



y está orientado *para* con respecto a -NHCO-W;

Z es CH;

D¹ y D² son cada uno hidrógeno;

45 D³ y D⁴ son cada uno hidrógeno;

D⁵ es -CH₃, en el que dicho -CH₃ puede estar relativamente orientado *syn* o *anti*;

E es N;

Q_a está ausente, es -CH₂-, -CH₂CH₂- o C(O);

50 Q_b está ausente, es -CH₂-, -CH₂CH₂- o C(O), con la condición de que Q_b no pueda ser C(O) si Q_a es C(O), adicionalmente a condición de que Q_b no pueda ser -NH- si R³ es un grupo amino o radical amino cíclico en el que el punto de unión a Q_b es N;

R³ es hidrógeno, hidroxialquilamino, (hidroxialquil)₂amino, alquilamino, aminoalquilo, dihidroxialquilo, alcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂-CH₃, -NH₂, piridilo, N-óxido de piridilo o morfolinilo.

55 **[0033]** Otras realizaciones preferidas de fórmula I son aquellas en las que:

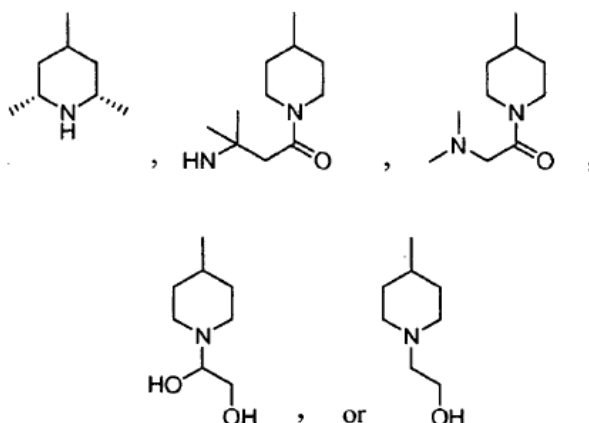
A es fenilo o piridilo;

60 W es 3H-2-imidazolil-4-carbonitrilo;

R² es ciclohexenilo que puede estar sustituido con uno o dos grupos metilo;

X es

65



y está orientado *para* con respecto a -NHCO-W.

[0034] Ejemplos de compuestos de fórmula I incluyen:

[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furano-2-carboxílico, y [4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(2-metil-tiofen-3-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furano-2-carboxílico, y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0035] Ejemplos adicionales de compuestos de fórmula I incluyen:

[4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-(1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 [2-ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 [2-ciclohex-1-enil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furano-2-carboxílico,
 [2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furano-2-carboxílico,
 [2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 [4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 [2'-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida de ácido 5-ciano-furano-2-carboxílico, y
 [2'-fluoro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida de ácido 5-ciano-furano-2-carboxílico, y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0036] Otros ejemplos de compuestos de fórmula I son:

ácido (4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidin-1-il)-acético,
 [4-(1-carbamoilmetil-piperidin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 [2-(4-metil-ciclohex-1-enil)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 [2-(4-metil-ciclohex-1-enil)-4-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 {4-[1-(2-ciano-etil)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metanosulfonil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 [2-ciclohex-1-enil-4-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 (2-ciclopent-1-enil-4-[1-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 (2-ciclopent-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico,
 [2-ciclohex-1-enil-4-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinil-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, y
 [4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico, y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0037] Otros ejemplos de compuestos de fórmula I son:

5 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(1-oxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(1-oxi-piridin-4-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(3-morfolin-4-il-propionil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 10 amida de ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidin-1-carboxílico,
 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(piridin-3-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 (2-hidroxi-etil)-amida de ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidin-1-carboxílico,
 15 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-3H-imidazol-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 (2-ciclohex-1-enil-4-{1-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-acetil]-piperidin-4-il}-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 20 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-3-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metanosulfonil-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 25 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-2-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, y
 [4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 **[0038]** Otro ejemplo de compuesto de fórmula I es:

[2-ciclohex-1-enil-4-(1-{2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-acetil}-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 **[0039]** Otro ejemplo de compuesto de fórmula I es:

{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-dimetilaminoacetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0040] Otro ejemplo de compuesto de fórmula I es:

45 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0041] Todavía otros ejemplos de compuestos de fórmula I son:

50 sal de ácido trifluoroacético de {4-[1-(3-amino-3-metil-butiril)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 sal de ácido bis-trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico,
 sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 5-cloro-4H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico,
 55 sal de ácido bis-trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(cis-2,6-dimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 sal de ácido bis-trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(trans-2,6-dimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 60 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(R)-(+)-(2,3-dihidroxi-propionil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 sal de ácido trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(1-metoxi-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 sal de ácido trifluoroacético de [6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-
 65 amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 sal de ácido trifluoroacético de {4-[1-(2-amino-2-metil-propionil)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida

de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, y
[6-ciclohex-1-enil-1'-(2-metanosulfonil-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4]bipiridinil-5-il]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0042] Ejemplos adicionales de compuestos de fórmula I son:

{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
sal de ácido trifluoroacético de [1'-(2-dimetilamino-acetil)-6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4]bipiridinil-5-il]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, y
sal de ácido trifluoroacético de [6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-1'-(2-metanosulfonil-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4]bipiridinil-5-il]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0043] Como se usa en el presente documento, el término "los compuestos de la presente invención" también debe incluir solvatos, hidratos, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

SALES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES

[0044] Como se ha señalado, los compuestos de la presente invención también pueden estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables.

[0045] Para su uso en medicamentos, las sales de los compuestos de la presente invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Las sales farmacéuticamente aceptables aprobadas por la FDA (*Ref. International J. Pharm.* 1986, 33, 201-217; *J. Pharm. Sci.*, 1977, Jan, 66(1), p1) incluyen sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables.

[0046] Sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitarse a, acetato, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gliceptato, gluconato, glutamato, glicilarsenilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tannato, tartrato, teoclatoy, tosilatoy, trietiyoduro. Ácidos orgánicos o inorgánicos también incluyen, y no se limitan a, ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido metanosulfónico, ácido hidroxietanosulfónico, ácido oxálico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido ciclohexanosulfámico, ácido sacarínico o ácido trifluoroacético.

[0047] Sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitarse a, aluminio, 2-amino-2-hidroxi-metil-propano-1,3-diol (también conocido como tris(hidroxi-metil)aminometano, trometano o "TRIS"), amoníaco, benzatina, *t*-butilamina, calcio, gluconato cálcico, hidróxido cálcico, cloroprocaína, colina, bicarbonato de colina, cloruro de colina, ciclohexilamina, dietanolamina, etilendiamina, litio, LiOMe, L-lisina, magnesio, meglumina, NH₃, NH₄OH, N-metil-D-glucamina, piperidina, potasio, *t*-butóxido potásico, hidróxido potásico (acuoso), procaína, quinina, sodio, carbonato sódico, 2-etilhexanoato sódico (SEH), hidróxido sódico o zinc.

PROFÁRMACOS

[0048] También se divulgan los profármacos de los compuestos de la presente invención. En general, dichos profármacos, serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* en un compuesto activo. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento para los cuales se usan los compuestos de la presente invención, el término "administración" debe abarcar los significados de tratamiento, mejoría o prevención de un síndrome, trastorno o enfermedad descritos en la presente invención con los compuestos de la presente invención o un profármaco del mismo. Procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados adecuados de profármacos se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

ISÓMEROS ESTEREOQUÍMICOS

[0049] El experto en la materia reconocerá que algunos compuestos de la presente invención tienen uno o más átomos de carbono asimétricos en su estructura. Se pretende que la presente invención incluya dentro de su ámbito formas enantioméricas individuales de los compuestos de la presente invención, mezclas racémicas y mezclas de enantiómeros en las cuales existe un exceso enantiomérico.

[0050] El término "enantiómero individual" como se usa en la presente invención define todas las formas

homoquirales y que pueden poseer los compuestos de la presente invención y sus N-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias y derivados fisiológicamente funcionales puede poseer.

[0051] Las formas estereoquímicamente puras se pueden obtener mediante la aplicación de principios conocidos. Los diastereoisómeros se pueden separar mediante métodos de separación física, tales como cristalización fraccionada y técnicas cromatográficas y los enantiómeros se pueden separar uno de otro por cristalización selectiva de las sales diastereoisómeras con ácidos o bases ópticamente activos o mediante cromatografía quiral. Los estereoisómeros puros también se pueden separar sintéticamente de materiales de partida estereoquímicamente puros apropiados o utilizando reacciones estereoselectivas.

[0052] El término "isómero" se refiere a compuestos que tienen la misma composición y peso molecular, pero que difieren en sus propiedades físicas y/o químicas. Dichas sustancias tienen el mismo número y tipo de átomos, pero difieren en estructura. La diferencia estructural puede ser en constitución (isómeros geométricos) o en su capacidad de rotar el plano de la luz polarizada (enantiómeros).

[0053] El término "estereoisómero" se refiere a isómeros de constitución idéntica que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio. Los enantiómeros y diastereoisómeros son ejemplos de estereoisómeros.

[0054] El término "quiral" se refiere a la característica estructural de una molécula que hace que sea imposible superponerla sobre su imagen especular.

[0055] El término "enantiómero" se refiere a un par de especies moleculares que son imágenes especulares una de otra y que no son superponibles.

[0056] El término "diastereoisómero" se refiere a estereoisómeros que no son imágenes especulares.

[0057] Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de sustituyentes alrededor de un átomo(s) de carbono quiral.

[0058] El término "racemato" o "mezcla racémica" se refiere a una composición compuesta de cantidades equimolares de dos especies enantioméricas, en donde la composición carece de actividad óptica.

[0059] El término "homoquiral" se refiere a un estado de pureza enantiomérica.

[0060] El término "actividad óptica" se refiere al grado en el cual una molécula homoquiral o mezcla no racémica de moléculas quirales rota un plano de luz polarizada.

[0061] Se entiende que los diferentes estereoisómeros sustituyentes, isómeros geométricos y mezclas de los mismos usados para preparar los compuestos de la presente invención están comercializados, se pueden preparar por síntesis a partir de materiales de partida comercializados o se pueden preparar como mezclas isoméricas y obtenerse después como isómeros resueltos utilizando técnicas bien conocidas por el experto en la materia.

[0062] Los descriptores isoméricos "R" y "S" se usan como se describe en la presente invención para indicar la configuración(es) de los átomos respecto a una molécula central y se pretende que se usen como se define en la literatura (IUPAC Recommendations for Fundamental Stereochemistry (Section E), Pure Appl. Chem., 1976, 45:13-30).

[0063] Los compuestos de la presente invención se pueden preparar como un isómero individual mediante síntesis específica del isómero o resolverse a partir de una mezcla isomérica. Las técnicas de resolución convencionales incluyen la formación de la base libre de cada isómero de un par isomérico utilizando una sal ópticamente activa (seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre), formando un éster o amida de cada uno de los isómeros de un par isomérico (seguido de separación cromatográfica y eliminación de la auxiliar quiral) o resolución de una mezcla isomérica de un material de partida o un producto final usando TLC preparativa (cromatografía de capa fina) o una columna de HPLC quiral.

POLIMORFOS Y SOLVATOS

[0064] Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas cristalinas polimorfas o amorfas. Además, los compuestos pueden formar solvatos, por ejemplo, con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos frecuentes. Como se usa en la presente invención, el término "solvato" significa una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica varios grados de enlace iónico y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En determinados casos, el solvato será susceptible de aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" pretende abarcar tanto solvatos en fase de solución como aislables. Ejemplos no limitativos de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares.

[0065] Se pretende que la presente invención incluya dentro de su alcance solvatos de los compuestos de la presente invención. Así, en los procedimientos de tratamiento para los que se usan los compuestos de la presente invención, el término "administrar" debe englobar los compuestos de la presente invención o un solvato de los mismos, para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad descrito en el presente documento.

N-ÓXIDOS

[0066] Los compuestos de la presente invención se pueden convertir en la correspondiente forma N-óxido siguiendo los procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma N-óxido. Dicha reacción de N-oxidación puede llevarse a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida con un peróxido orgánico o inorgánico adecuado. Peróxidos orgánicos adecuados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o peróxidos de metales alcalinotérreos, por ej., peróxido sódico, peróxido potásico, peróxidos orgánicos adecuados pueden comprender ácidos peroxi, tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboxiperoico o ácido bencenocarboxiperoico sustituido con halo, por ej., ácido 3-clorobencenocarboxiperoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ej., ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, por ej., hidroperóxido de *t*-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ej., etanol y similares, hidrocarburos, por ej., tolueno, cetonas, por ej., 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ej., diclorometano y mezclas de dichos disolventes.

FORMAS TAUTÓMERAS

[0067] Los compuestos de la presente invención también pueden existir en sus formas tautómeras.

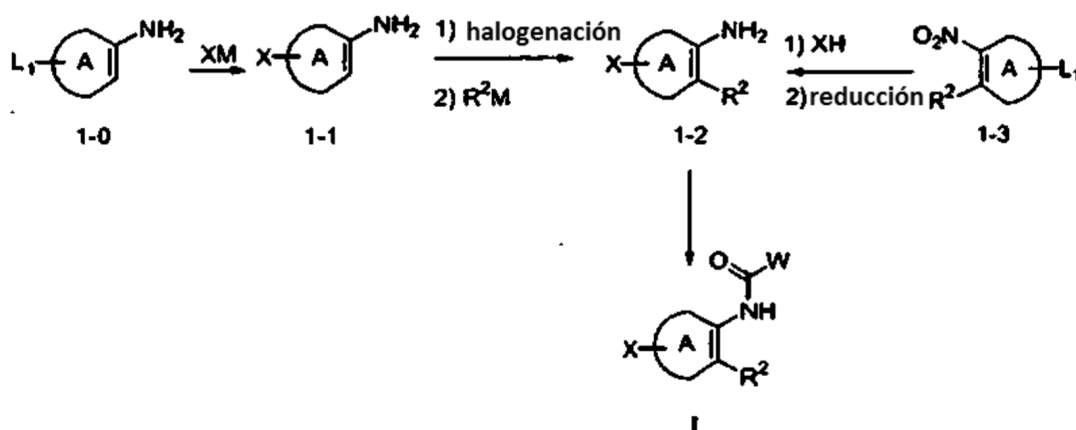
PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA PRESENTE INVENCION

[0068] Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, podría ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos o cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede lograr mediante los grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protecting Groups, P. Kocienski, Thieme Medical Publishers, 2000; and T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed. Wiley Interscience, 1999. Los grupos protectores se pueden eliminar en una etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica.

Procedimientos de preparación

[0069]

Esquema 1



[0070] El Esquema 1 ilustra la metodología general para la preparación de compuestos de Fórmula I. Los compuestos de Fórmula 1-2 se pueden obtener mediante ortohalogenación, preferiblemente bromación de los compuestos amino de Fórmula 1-1 seguido de las reacciones de acoplamiento catalizadas con metal con ácidos borónicos o ésteres de boronato (reacciones de Suzuki, donde R₂M es R₂B(OH)₂ o un éster borónico) o reactivos de estaño (reacciones de Stille donde R₂M es R₂Sn(alquil)₃) (para revisiones, véase N. Miyaura, A. Suzuki, Chem. Rev., 95:2457 (1995), J. K. Stille, Angew. Chem, Int. Ed. Engl., 25: 508024 (1986) y A. Suzuki en Metal-Catalyzed Coupling Reactions, F. Deiderich, P. Stang, Eds., Wiley-VCH, Weinheim (1988)). Los compuestos de Fórmula 1-1 están comercializados o se pueden usar las reacciones de transacoplamiento mediadas por paladio anteriores descritas anteriormente para generar compuestos de Fórmula 1-1 a partir del material de partida 1-0.

[0071] Condiciones preferidas para la bromación de 1-1 son N-bromosuccinimida (NBS) en un disolvente apropiado, tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF), diclorometano (DCM) o acetonitrilo. Los acoplamientos catalizados por metal, preferiblemente reacciones de Suzuki, se pueden realizar de acuerdo con la metodología estándar, preferiblemente en presencia de un catalizador de paladio, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (Pd(PPh₃)₄), una base acuosa, tal como Na₂CO₃ ac. y un disolvente adecuado, tal como tolueno, etanol, dimetoxietano (DME) o DMF.

[0072] Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar por reacción de los compuestos de Fórmula 1-2 con ácidos carboxílicos WCOOH de acuerdo con los procedimientos estándar para la formación de enlace amida (para una revisión; véase: M. Bodansky and A. Bodansky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, NY (1984)) o mediante reacción con cloruros de ácido WCOCl o ésteres activados WCO₂Rq (donde Rq es un grupo saliente, tal como pentafluorofenilo o N-succinimida). Las condiciones de reacción preferidas para el acoplamiento con WCOOH son: cuando W es un furano, cloruro de oxalilo en DCM con DMF como catalizador para formar el cloruro de ácido WCOCl y después el acoplamiento en presencia de una trialkilamina, tal como DIEA; cuando W es un pirrol, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) y clorhidrato de 1-hidroxibenzotriazol-6-sulfonamidometilo (HOBt) y cuando W es un imidazol, las condiciones preferidas son hexafluorofosfato de bromotripirrolidinfosfonio (PyBrOP) y diisopropiletilamina (DIEA) en DCM.

[0073] Se entiende que la sustitución opcional presente en el anillo A de la Fórmula I puede estar presente en los materiales de partida 1-1 o 1-3 y, en tales casos, se llevaría a cabo mediante la síntesis señalada en el Esquema 1. En otra alternativa, diversos sustituyentes de los compuestos de Fórmula I se pueden introducir de formas diferentes descritas a continuación para proporcionar la sustitución opcional indicada para la Fórmula I. El grupo saliente "L₁" presente en el anillo A de la Fórmula 1-0 o 1-3, se puede sustituir antes o en cualquier paso durante el Esquema 1. Cuando dichos grupos salientes (preferiblemente flúor o cloro) están activados por el grupo nitro de Fórmula 1-2 para el ataque nucleófilo, estos se pueden someter a sustitución aromática nucleófila con amoníaco y anión azida o con aminas, alcoholes, tioles y otros nucleófilos en presencia de una base adecuada, tal como K₂CO₃, *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) o NEt₃. Cuando el grupo saliente es adecuado para los acoplamientos catalizados por metal (preferiblemente, bromo o trifluorometanosulfonilo), se pueden llevar a cabo diversas reacciones de transacoplamiento (tales como las reacciones de Suzuki o Stille como se ha descrito anteriormente para la introducción de R₂35). Otras reacciones de acoplamiento catalizadas por metal que se pueden emplear incluyen la aminación y la amidación aromática y heteroaromática (para revisiones, véase: S. L. Buchwald, et al, *Top. Curr. Chem.*, 219:131-209 (2001) y J. F. Hartwig en "*Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*," Wiley Interscience, NY (2002). Se pueden utilizar reacciones de transacoplamiento catalizadas por metal con 2,4,6-trimetilciclotrioxano si L₁ es bromo, yodo o cloro activado por nitro para generar una sustitución con metilo opcional (véase M. Gray, et al, *Tetrahedron Lett.*, 41: 6237-40 (2000)).

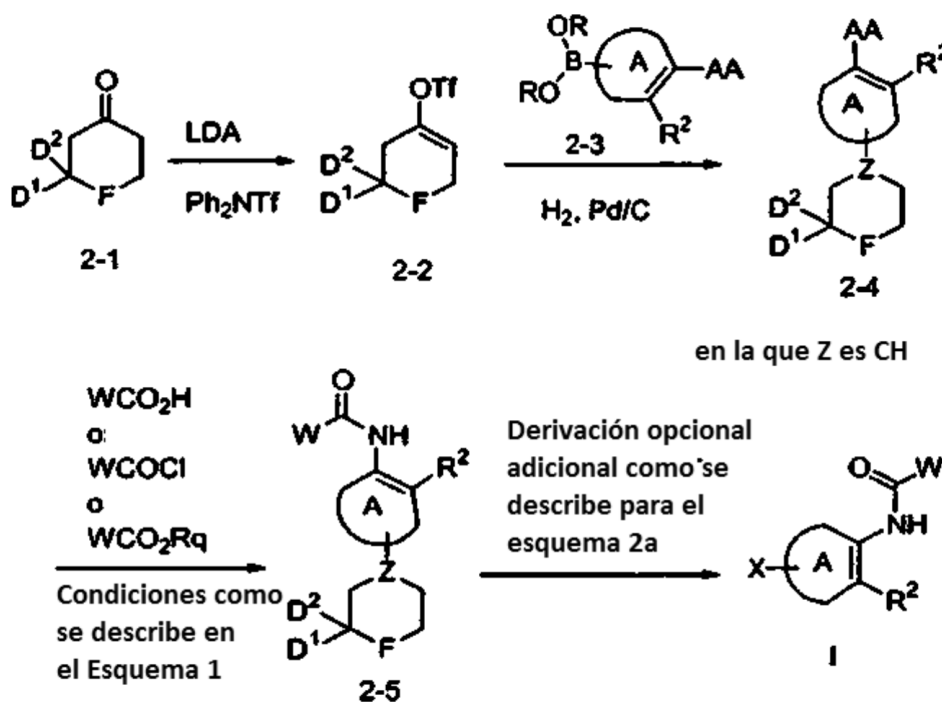
[0074] En algunos casos, los sustituyentes iniciales se pueden derivar adicionalmente, como se describe a continuación, para proporcionar la sustitución final de la Fórmula I.

[0075] Un método alternativo para la introducción de sustituyentes heterociclos que contienen nitrógeno en el anillo A es formar el heterociclo a partir de un grupo amino del anillo A. El grupo amino puede estar presente originalmente en el material de partida en forma protegida o no protegida o puede resultar de la reducción de un grupo nitro, el cual también puede estar presente originalmente en el material de partida o se puede unir mediante una reacción de nitración. Además, el grupo amino se puede formar mediante reducción de un grupo azida, el cual puede estar presente en el material o puede resultar de la sustitución aromática nucleófila de un haluro activado mediante un anión azida como se ha mencionado anteriormente. El grupo amino también puede resultar de la sustitución aromática nucleófila de un haluro activado (en, por ejemplo, un compuesto nitrohalo) por amoníaco o por el anión de un equivalente de amoníaco protegido, por ejemplo, carbamato de *t*-butilo. Si se introduce en una forma protegida, la amina se puede desproteger de acuerdo con los métodos estándar de la literatura. (Para ejemplos de grupos protectores de amina y métodos de desprotección, véase: Theodore W. Greene and Peter G. M. Wuts, *John Wiley and Sons, Inc.*, NY (1991). La reacción de formación del anillo implica el tratamiento del grupo amino de la anilina con un dielectrófilo opcionalmente sustituido adecuado, preferiblemente un compuesto dihaluro o dicarbonilo, la cual da lugar a dos sustituciones en el grupo amino para formar un heterociclo opcionalmente sustituido. En el caso de los dihaluros, se puede añadir cualquiera de diversas bases adecuadas como depurador de ácido, tal como, carbonato potásico, hidróxido sódico o una trialkilamina, tal como trietilamina. Por lo tanto, el tratamiento con una bis(2-haloetil)amina, tal como bis(2-cloroetil)amina o bis(2-bromoetil)amina daría un anillo piperazina (véase, por ejemplo, *J. Med. Chem.*, 29: 640-4 (1986) y *J. Med. Chem.*, 46: 2837 (2003)). La sustitución opcional en el nitrógeno de la amina del reactivo incorporaría una sustitución opcional en la amina terminal de la piperazina. Por ejemplo, el tratamiento con *N,N*-bis(2-cloroetil)anilina daría un grupo *N*-fenilpiperazino. El tratamiento con un bis(2-haloetil)éter o bis(2-haloetil)tióéter daría un anillo morfolina o tiomorfolina, respectivamente.

[0076] Otro método alternativo para la sustitución directa para introducir sustituyentes heterocíclicos en el anillo A es formar el heterociclo a partir de un aldehído (es decir, de un grupo formilo del anillo A). El grupo formilo puede estar originalmente presente en el material de partida de forma protegida o desprotegida o puede proceder de una cualquiera de diversa reacciones de formilación conocidas en la literatura, incluida la reacción de Vilsmeier-Haack (para una revisión de la química de formilación, véase: G. A. Olah, et al, *Chem Rev.*, 87: (1987)) o mediante paraformilación de nitroaromáticos (véase: A. Katritzky and L. Xie, *Tetrahedron Lett.*, 37:347-50 (1996)).

[0077] Por último, se entiende que los compuestos de Fórmula 1 pueden derivarse adicionalmente. Los grupos protectores de los compuestos de Fórmula I se pueden eliminar de acuerdo con metodologías sintéticas estándar (Theodore W. Greene and Peter G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., NY (1991)) y a continuación se pueden someter a una derivación adicional. Ejemplos de derivación adicional de los compuestos I incluyen, pero sin limitarse a: cuando los compuestos de Fórmula I contienen una amina primaria o secundaria, la amina puede reaccionar con aldehídos o cetonas en presencia de un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro sódico (véase Abdel-Magid J.Org. Chem. 61, pp. 3849-3862, (1996)) para dar reductivamente alquilatos; con cloruros ácidos o ácidos carboxílicos y un reactivo formador de enlace amida como se ha descrito anteriormente para formar amidas; con cloruros de sulfonilo para formar sulfonamidias; con isocianatos para formar ureas; con haluros de arilo o heteroarilo en presencia de un catalizador de paladio como se ha descrito anteriormente (véase las referencias anteriores de Buchwald and Hartwig) para formar arilaminas y heteroarilaminas. Además, cuando los compuestos de Fórmulas I contienen un haluro de arilo o un haluro de heteroarilo, estos compuestos se pueden someter a reacciones catalizadas por metal con ácidos borónicos (por ejemplo, acoplamientos de Suzuki o Stille, como se ha descrito más arriba), o aminas o alcoholes (acoplamientos de tipo (Buchwald o Hartwig, véase la referencia de Buchwald y Hartwig anteriores). Cuando los compuestos de Fórmulas I contienen un grupo ciano, este grupo se puede hidrolizar en amidas o ácidos en condiciones ácidas o básicas. Las aminas básicas se pueden oxidar en N-óxidos y, al contrario, los N-óxidos, se pueden reducir en aminas básicas. Cuando los compuestos de Fórmula I contienen un sulfuro, acíclico o cíclico, el sulfuro se puede oxidar adicionalmente en los correspondientes sulfóxidos o sulfonas. Los sulfóxidos se pueden obtener por oxidación utilizando un oxidante adecuado, tal como un equivalente de (ácido *meta*-cloroperbenzoico) MCPBA o por tratamiento con NaIO₄ (véase, por ejemplo, J. Regan, et al, J. Med. Chem., 46: 4676-86 (2003)) y las sulfonas se pueden obtener usando dos equivalentes de MCPBA o mediante tratamiento con N-óxido de 4-metilmorfolina y tetróxido de osmio catalítico (véase, por ejemplo, solicitud PCT WO 01/47919).

Esquema 2a



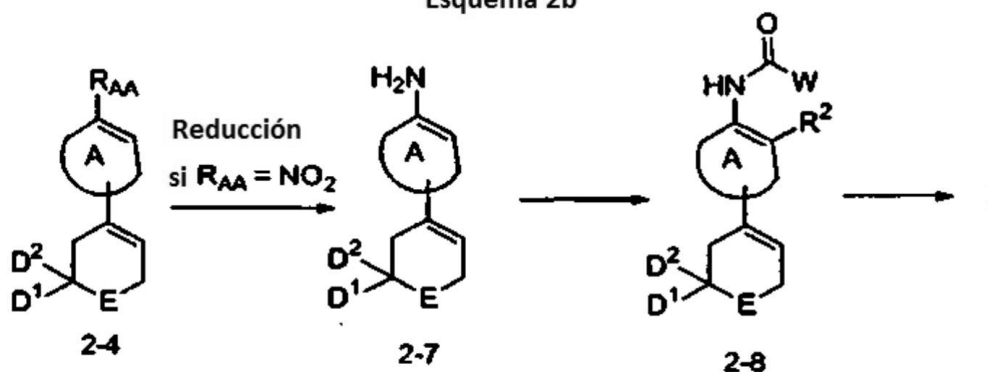
[0078] El Esquema 2a ilustra una ruta para obtener los compuestos de Fórmula I. F representa -NQAQbR₃-, -O-, S, SO o SO₂, y AA representa -NH₂ o -NO₂. D₁ y D₂ se muestran sólo con fines ilustrativos; el experto en la materia sabe que también pueden estar presentes D₅, D₆, D₇, D₈. Las cetonas de Fórmula 2-1 se pueden convertir en triflato de vinilo de Fórmula 2-2 por tratamiento con una base no nucleófila, tal como LDA y después atrapando el enolato resultante con un reactivo triflato, tal como anhídrido trifluorometanosulfónico o preferiblemente N-feniltrifluorometanosulfonimida. El acoplamiento de Suzuki de ácidos borónicos o ésteres boronato de Fórmula 2-3 a triflatos de vinilo de Fórmula 2-2 puede proporcionar los compuestos de Fórmula 2-4, donde Z es C (Synthesis, 993 (1991)).

[0079] Para los compuestos de Fórmula 2-4, el tratamiento con Pd/C puede reducir la olefina (y el nitro si AA es NO₂) para dar Z que es CH, AA es NH₂. Los compuestos de Fórmula 2-4 donde F representa -SO₂ se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula 2-4 donde AA es -NO₂ y F es un sulfuro (F es -S-) por oxidación con MCPBA u otros métodos descritos en el Esquema 1. El grupo nitro se puede reducir a continuación con Pd/C para reducir el nitro y la olefina.

[0080] Los compuestos de Fórmula 2-4 (AA es NH₂) se convierten a continuación en compuestos de Fórmula 2-5 (los cuales pueden representar también compuestos de Fórmulas I si no se requieren modificaciones adicionales) como se describe 5 en el Esquema 1.

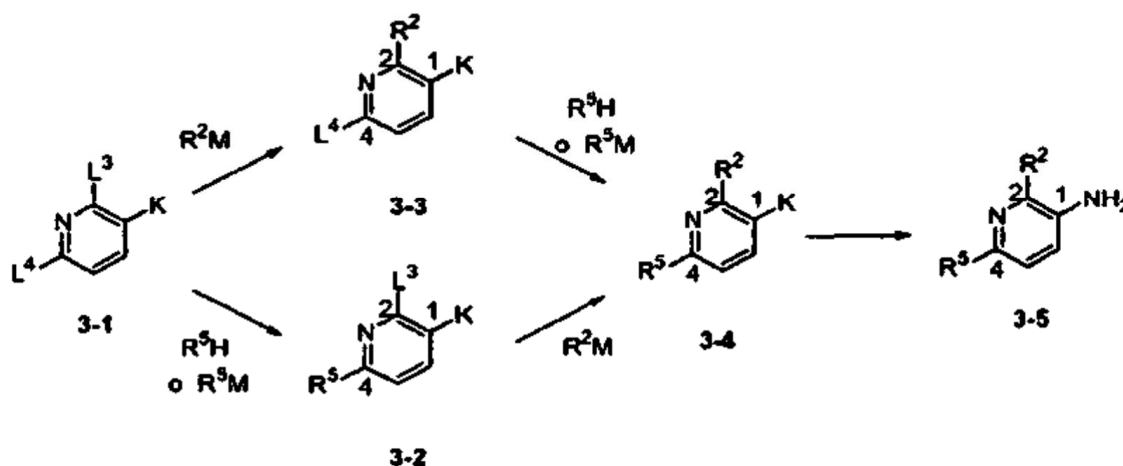
5 [0081] Los compuestos de Fórmula 2-5 se pueden modificar aún más para proporcionar compuestos adicionales de Fórmula I. Por ejemplo, en los casos donde F es —NQ_aQ_bR₃-, Q_aQ_b es un enlace directo y R₃ representa un grupo protector BOC (CO₂tBu), el grupo BOC se puede eliminar de acuerdo con la metodología estándar, tal como con ácido trifluoroacético (TFA) en DCM (Greene and Wuts, *ibid.*) para proporcionar una amina secundaria que se puede derivar adicionalmente para proporcionar los compuestos de Fórmula I. La derivación adicional incluye, pero no se limita a: reacciones con aldehídos o cetonas en presencia de un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro sódico para proporcionar compuestos de Fórmula II donde F es -NCH₂R₃ (A. F. Abdel-Magid, *ibid.*); con cloruros de ácido o con ácidos carboxílicos y un reactivo formador de enlace amida (como se describe en el Esquema 1) para proporcionar compuestos de Fórmula II donde F es -NCOR₃; con cloruros de sulfonilo (como se describe en el Esquema 1) para proporcionar compuestos de Fórmula I donde F es -NSO₂R_a; con isocianatos (como se describe en el Esquema 1) para proporcionar compuestos de Fórmula II donde F es -NCONR_aR_b; sometimiento a reacciones de sustitución catalizadas con metal como se señala en el Esquema 1 para proporcionar compuestos de Fórmula I donde F es -NR₃. (S. L. Buchwald, et al, *ibid.*; J. H. Hartwig, *ibid.*). Para el ejemplo anterior, R_a y R_b son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo.

Esquema 2b



35 [0082] El Esquema 2b ilustra una modificación del Esquema 2^a para sintetizar compuestos parcialmente insaturados de Fórmula I. E representa -NQ_aQ_bR₃-, -O- (D₁ y D₂ son H), -S- (D₁ y D₂son H), -(D₁ y D₂son H) o -SO₂- (D₁ y D₂son H) y R_{AA} representa -NH₂ o -NO₂. Los compuestos de Fórmula 2-4 se preparan como se muestra en el Esquema 2. Si R_{AA}es -NO₂, el grupo nitro debe reducirse mediante un método que no reduce olefinas, tal como cloruro de hierro y amonio. Si R_{AA}de Fórmula 2-4 es un grupo amino, entonces, no es necesaria ninguna etapa y los compuestos de Fórmula 2-4 también son compuestos de Fórmula 2-7. Para preparar los compuestos de Fórmula 2-7 donde E es -SO₂- o -SO-, la oxidación del sulfuro debe realizarse en el compuesto 2-4 donde R_{AA}es -NO₂como se ha descrito anteriormente, seguido de la reducción del nitro.

Esquema 3



65 [0083] El Esquema 3 ilustra la preparación de intermedios para la síntesis de compuestos de Fórmula I, donde el anillo A es piridilo y R₅ es la sustitución opcional en el anillo A o uno de los sustituyentes heterocíclicos como se

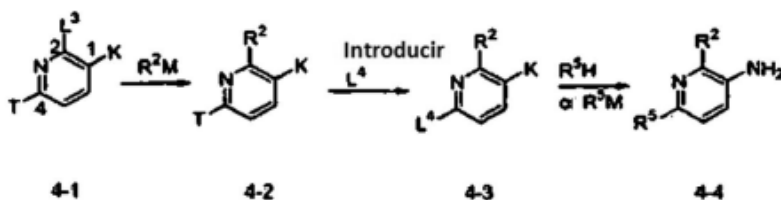
define en la Fórmula I. K es NH₂ u otros grupos funcionales, tales como NO₂, COOH o COOR, los cuales pueden convertirse eventualmente en un grupo amino mediante métodos conocidos en la literatura, tales como reducciones para el NO₂ (como se describe para el Esquema 1) o reordenación de Curtius para COOH (para una revisión, véase *Organic Reactions*, 3: 337 (1947)). L₃ y L₄ son halógenos. (K igual a COOH se puede formar también cuando K es COOR mediante hidrólisis catalizada por base o ácido). En general, la selectividad y el orden de introducción de R₂ y R₅ se puede lograr mediante la reactividad relativa de los halógenos L₃ y L₄ elegidos en el compuesto (3-1), la selectividad intrínseca del heterociclo y/o las condiciones de reacción empleadas. Un ejemplo de uso de la reactividad relativa de los halógenos L₃ y L₄ en la introducción selectiva de R₂ y R₅ incluiría la situación en la que, en los compuestos de Fórmula 3-1, donde L₃ es un grupo fluoro y L₄ es un grupo bromo, se puede lograr el desplazamiento selectivo del grupo fluoro por un nucleófilo seguido de la sustitución del grupo bromo restante mediante química de sustitución catalizada por metal (tales como las reacciones de transacoplamiento de Suzuki o Stille, como se describe a continuación). De forma similar, en los compuestos de Fórmula 3-1, donde uno de L₃ y L₄ es un grupo yodo y el otro es un grupo bromo o cloro, se puede realizar la química de sustitución catalizada por metal (tales como las reacciones de transacoplamiento de Suzuki o Stille o las aminaciones de Buchwald/Hartwig como se describe a continuación) seguido de la sustitución del grupo bromo o cloro restante mediante otra sustitución catalizada por metal.

[0084] Como se ha ilustrado en el Esquema 3, el grupo saliente L₃ en la Fórmula 3-1 se puede sustituir primero para obtener compuestos de Fórmula 3-3 o el grupo saliente L₄ se puede sustituir primero para obtener el compuesto de Fórmula 3-2. Los compuestos 3-2 o 3-3 se pueden hacer reaccionar a continuación para desplazar L₃ o L₄ para dar el compuesto de Fórmula 3-4.

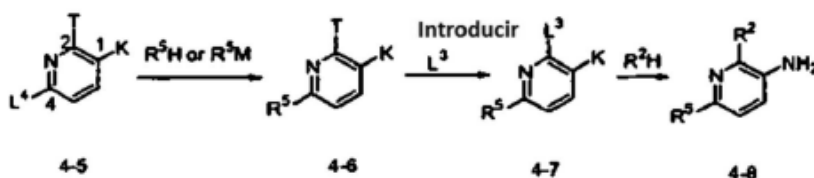
[0085] Por lo tanto, se puede usar un desplazamiento nucleófilo directo o aminación catalizada por metal del compuesto de Fórmula 3-1 con una amina secundaria, amoníaco o una amina protegida, tal como carbamato de *tert*-butilo (para revisión, véase *Modern Amination Methods*: Ricci, A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2000), para introducir R₅ en las Fórmulas 3-2 o 3-3 donde R₅ es una amina primaria o secundaria, un grupo amino (NH₂) y una amina equivalente o un grupo amino protegido. El acoplamiento catalizado por metal del compuesto 3-1 con ácidos borónicos o ésteres boronatos (reacción de Suzuki, M es un grupo ácido borónico o grupo éster boronato) o con compuestos de organoestaño (reacción de Stille, M es SnR₃, donde R es alquilo y los otros sustituyentes lo definido anteriormente, como se describe en el Esquema 1), puede proporcionar compuestos de Fórmulas 3-2 o 3-3.

[0086] El compuesto 3-2 se puede convertir además en el compuesto 3-4 mediante acoplamiento de Suzuki o Stille catalizado por metal como se ha descrito anteriormente. L₄ en el compuesto 3-3 también se puede sustituir posteriormente con R₅ para obtener compuestos de Fórmula 3-4, de nuevo, mediante una sustitución nucleófila directa o reacción catalizada por metal con un nucleófilo o mediante la misma reacción de acoplamiento catalizada por metal como se ha descrito anteriormente. Cuando R₅ en las Fórmulas (3-2, 3-3 o 3-4) es una amina protegida y K no es un grupo amino, este se puede desproteger para desenmascarar la funcionalidad amino. Esta funcionalidad amino puede derivarse adicionalmente como se describe en el Esquema 1. Cuando el grupo K en la Fórmula 3-4 no es un grupo amino (como una funcionalidad descrita anteriormente), este se puede convertir en un grupo amino de acuerdo con los métodos conocidos en la literatura (véase, por ejemplo *Comprehensive Organic Transformations*: Larock, R.S.; Wiley and Sons Inc., USA, 1999) y la amina resultante 3-5 se puede emplear en reacciones de formación de un enlace amida como se ha descrito en el Esquema (1) para obtener los compuestos de Fórmula I. Cuando K en la Fórmula 3-4 es un grupo amino, este se puede usar directamente en un acoplamiento de amida como se ha descrito anteriormente.

Esquema 4a

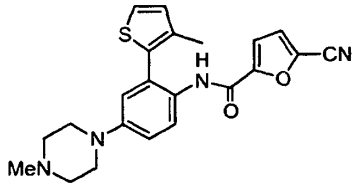
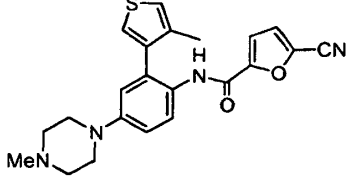
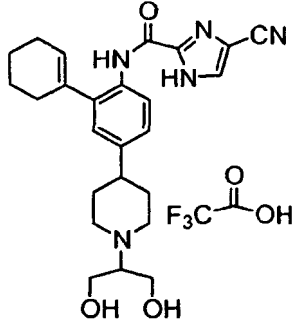


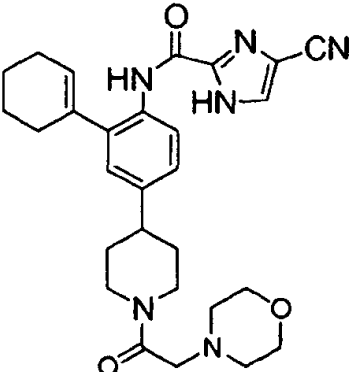
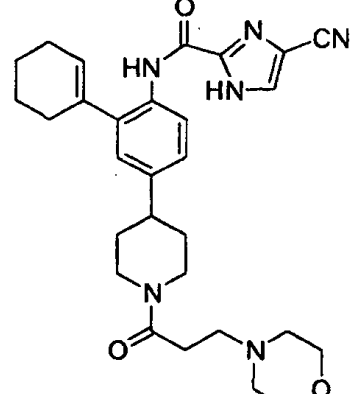
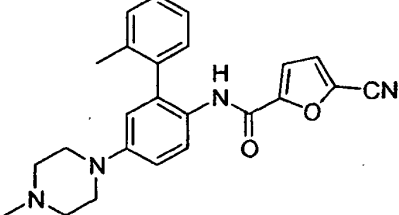
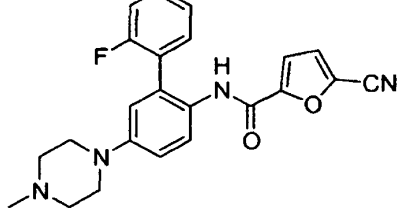
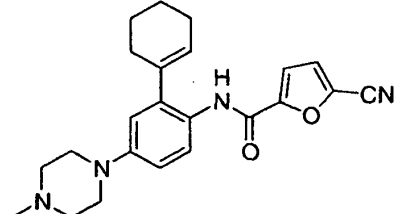
Esquema 4b

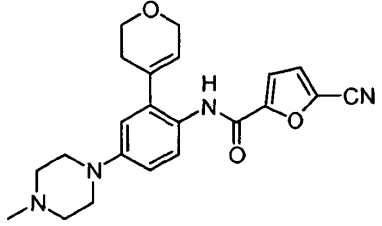
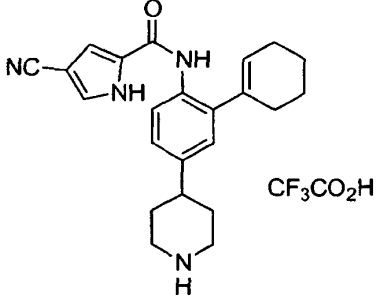
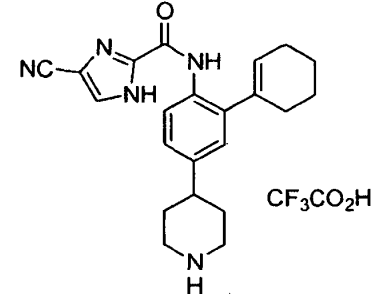
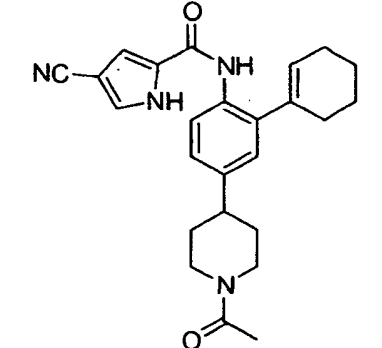


[0087] Los Esquemas 4a y 4b ilustran la preparación de intermedios que se pueden modificar adicionalmente de acuerdo con el Esquema 3 partiendo de un compuesto sustituido con monohalo de Fórmulas 4-1 y 4-5 introduciendo el segundo grupo saliente después de que se ha completado la sustitución del primero. Estos se pueden usar también para la síntesis de los compuestos de Fórmula 1 donde el anillo A es una piridina y R₅ es la sustitución opcional en el Anillo A o uno de los sustituyentes heterocíclicos. Al igual que en el Esquema 3, las restantes posiciones 5 del anillo piridina se pueden sustituir como se describe en la Fórmula 1. K es NH₂ u otros grupos funcionales, tales como NO₂, COOH o COOR, los cuales eventualmente se pueden convertir en un grupo amino mediante métodos conocidos en la literatura, tales como reducciones o reordenamiento de Curtis, como se describe en el Esquema 3. L₃ y L₄ son halógenos. En estos compuestos, T es H o es un grupo funcional, tal como OH, que se puede convertir en grupos salientes L₃ o L₄, tales como halógeno, triflato o mesilato mediante métodos conocidos en la literatura (véase, por ejemplo, Nicolai, E., et al., J. Heterocyclic Chemistry, 31, (73), (1994)). El desplazamiento de L₃ en el compuesto de Fórmula 4-1 o L₄ en la Fórmula 4-5 mediante los métodos descritos en el Esquema 3, puede dar compuestos de Fórmulas 4-2 y 4-6. En este punto, el sustituyente T de los compuestos 4-2 o 4-6 se puede convertir en un grupo saliente L₄ o L₃ (preferiblemente un halógeno) mediante métodos estándar para proporcionar compuestos de Fórmulas 4-3 y 4-5. Por ejemplo, cuando T es OH, los reactivos preferidos para realizar esta transformación son cloruro de tionilo, POCl₃ o PBr₃ (véase, por ejemplo, Kolder, den Hertog., Recl. Trav. Chim. Pays-Bas; 285, (1953) e Iddon, B, et. al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1., 1370, (1980)). Cuando T es H, este se puede halogenar directamente (preferiblemente bromar) para proporcionar los compuestos de Fórmulas 4-3 o 4-7 (véase, por ejemplo, Canibano, V. et al., Synthesis, 14, 2175, (2001)). Las condiciones preferidas de bromación son NBS en un disolvente 20 adecuado, tal como DCM o acetonitrilo. Los compuestos de Fórmulas 4-3 o 4-7 se pueden convertir en los compuestos de Fórmulas 4-4 o 4-8 por introducción de los grupos restantes R₂ o R₅, respectivamente, mediante los métodos descritos anteriormente y después en los compuestos de Fórmula 1, mediante los métodos descritos en el Esquema 3 para la conversión de los compuestos de Fórmulas 3-4 y 3-5 en los compuestos de Fórmula 1.

[0088] Compuestos representativos de la presente invención y su síntesis se presentan en el siguiente diagrama y ejemplos más adelante. Lo siguiente son solo para fines a modo de ejemplo y de ninguna forma pretende limitar la invención. Los compuestos preferidos de la presente invención son los Ejemplos 5, 17, 23, 34, 38 y 51. Los Ejemplos preferidos de inhibidores de C-KIT son 51a, 48, 52, 55 y 26.

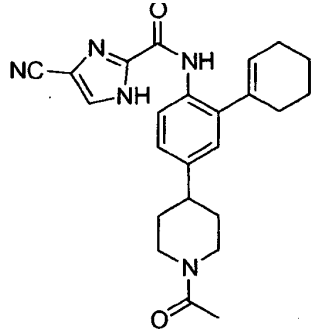
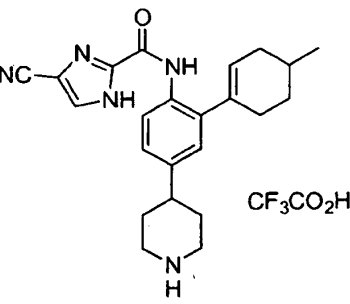
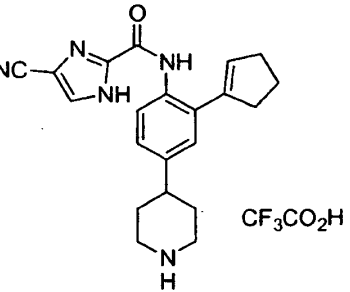
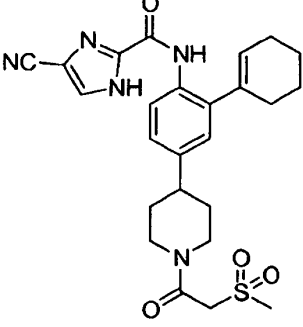
	Nombre	Estructura
4	<i>[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furano-2-carboxílico</i>	
5	<i>[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-(4-metil-tiofen-3-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furano-2-carboxílico</i>	
6	<i>Sal de ácido trifluoroacético de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-hidroximetil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>	

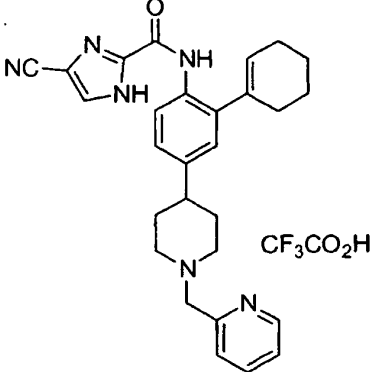
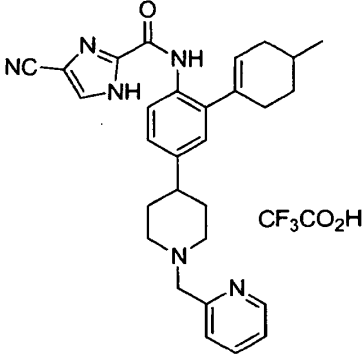
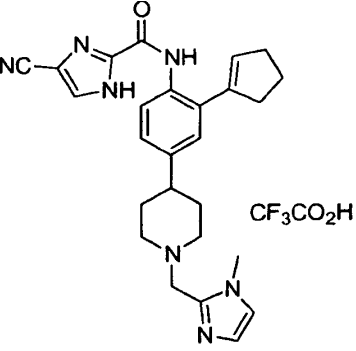
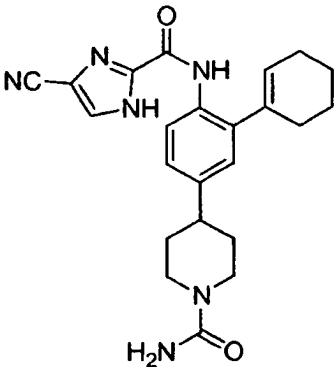
	Nombre	Estructura
5 10 15	7 <i>{2-Ciclohex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>	
20 25 30	8 <i>{2-Ciclohex-1-enil-4-[1-(3-morfolin-4-il-propionil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>	
35 40	9 <i>[2'-Metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida de ácido 5-ciano-furano-2-carboxílico</i>	
45 50	10 <i>[2'-Fluoro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida de ácido 5-ciano-furano-2-carboxílico</i>	
55 60	11 <i>[2-Ciclohex-1-enil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furano-2-carboxílico</i>	

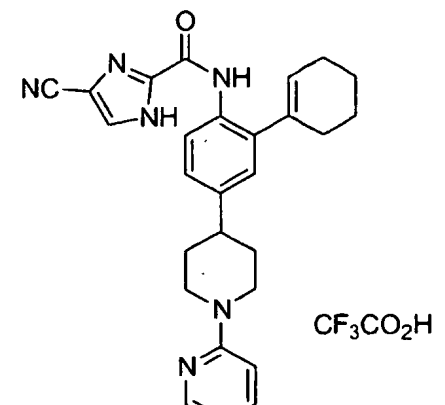
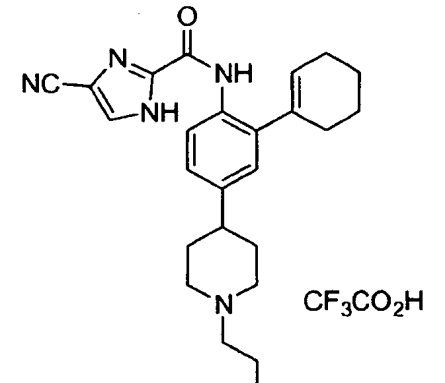
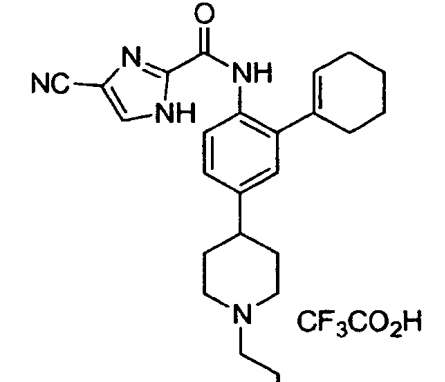
	Nombre	Estructura
5 10 15	12 <i>[2-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida ácido 5-ciano-furano-2-carboxílico</i>	
20 25 30	13 <i>Ácido 4-ciano-1H-pirrol 2 carboxílico, sal de la (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido trifluoroacético</i>	
35 40 45	14 <i>Ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, sal de la (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido trifluoroacético</i>	
50 55	15 <i>[4-(1-Acetil-piperidin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico</i>	

60

65

	Nombre	Estructura
5 10 15	16 [4-(1-Acetil-piperidin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
20 25 30	17 Sal de ácido trifluoroacético de [2-(4-metil-ciclohex-1-enil)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
35 40 45	18 Sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclopent-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
50 55 60 65	20 {2-Ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metanosulfonil-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	

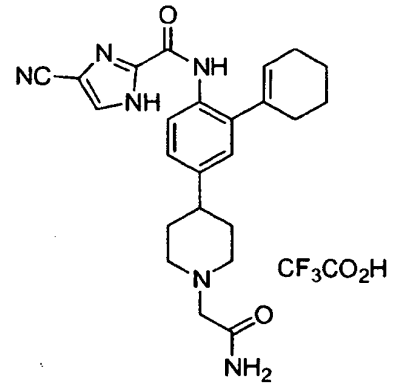
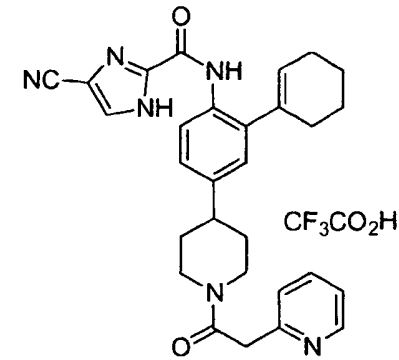
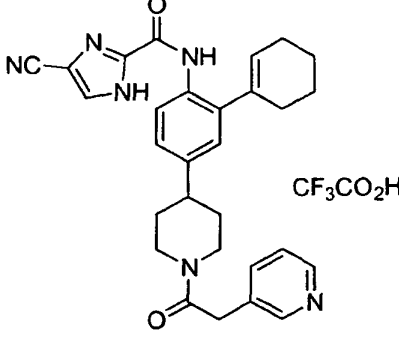
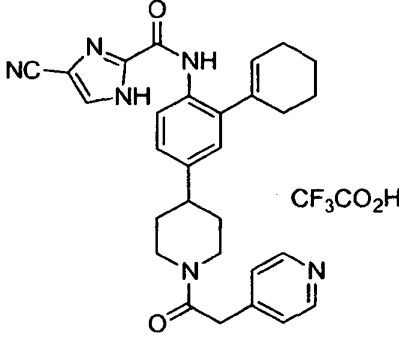
	Nombre	Estructura
5 10 15	<p>21</p> <p>Sal de ácido trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</p>	
20 25 30	<p>22</p> <p>Sal de ácido trifluoroacético de [2-(4-metil-ciclohex-1-enil)-4-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</p>	
35 40 45	<p>23</p> <p>Sal de ácido trifluoroacético de {2-ciclopent-1-enil-4-[1-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</p>	
50 55 60 65	<p>24</p> <p>Amida de ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidin-1-carboxílico</p>	

	Nombre	Estructura
5 10 15	25 <i>Sal de ácido trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2'] biperidinil-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>	
20 25 30	26 <i>Sal de ácido trifluoroacético de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>	
35 40 45 50	27 <i>Sal de ácido trifluoroacético de {4-[1-(2-ciano-etil)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>	

55

60

65

	Nombre	Estructura
5 10 15	28 <i>Sal de ácido trifluoroacético de [4-(1-carbamoilmetil-piperidin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>	
20 25 30	29 <i>Sal de ácido trifluoroacético de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-2-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>	
35 40 45	30 <i>Sal de ácido trifluoroacético de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-3-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>	
50 55 60	31 <i>Sal de ácido trifluoroacético de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>	

5

10

15

20

25

30

35

40

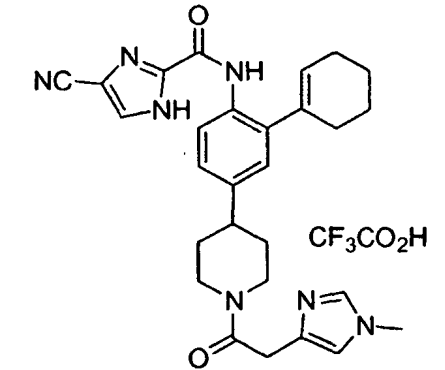
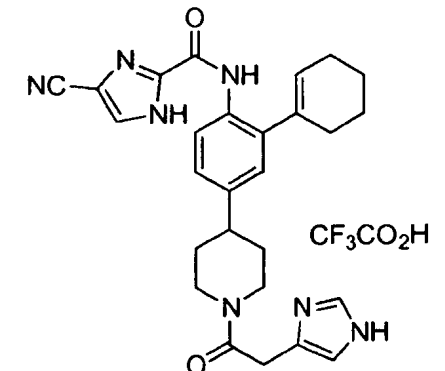
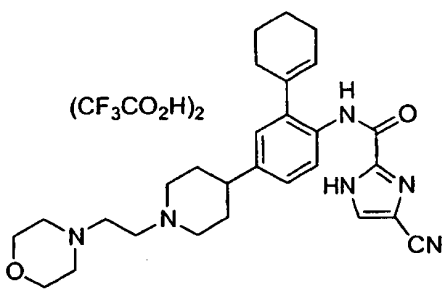
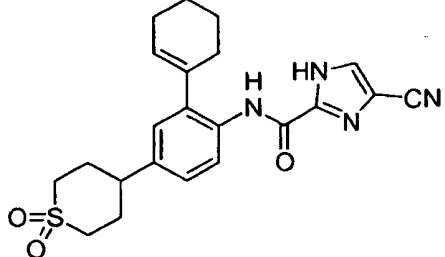
45

50

55

60

65

	Nombre	Estructura
32	Sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-[1-[2-(1-Metil-1H-imidazol-4-il)-acetil]-piperidin-4-il]-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
33	Sal de ácido trifluoroacético de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-1H-imidazol-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
34	Sal de ácido di-trifluoroacético de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
35	[2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-1λ6-tiopian-4-il)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	

5

10

15

20

25

30

35

40

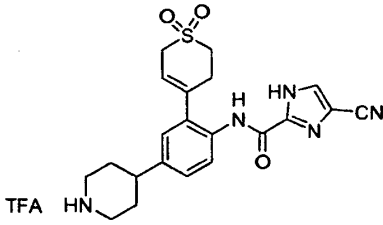
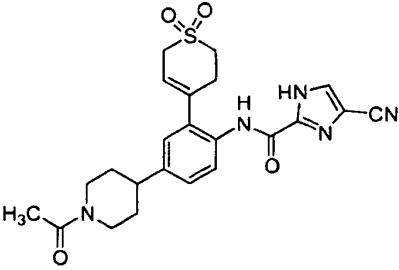
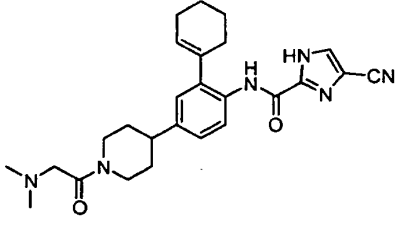
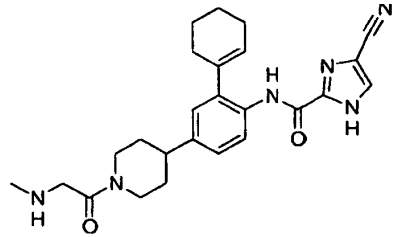
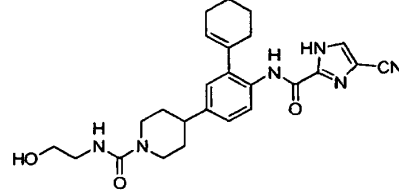
45

50

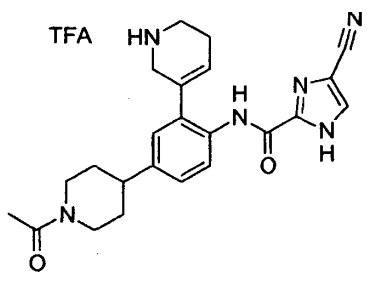
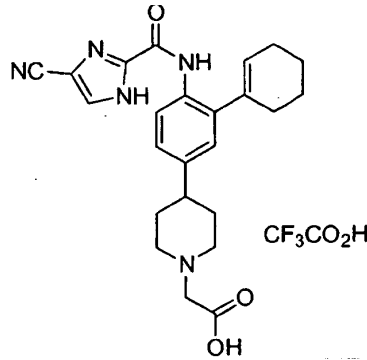
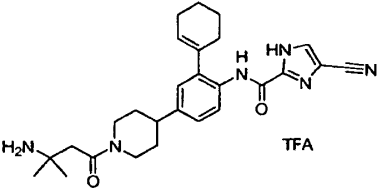
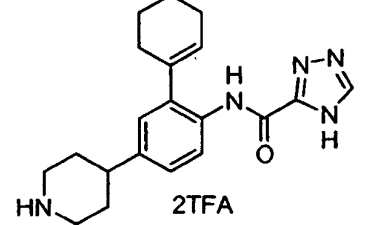
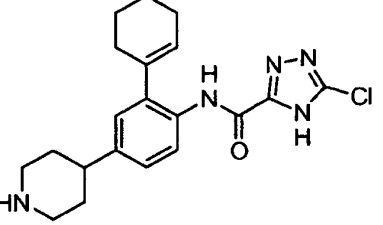
55

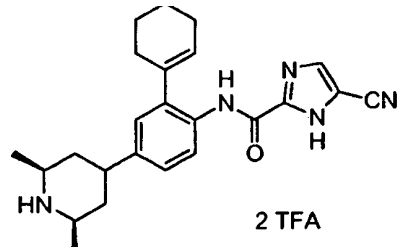
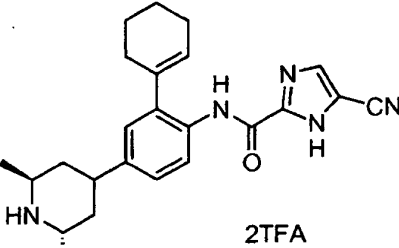
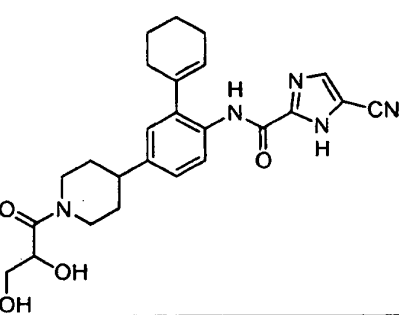
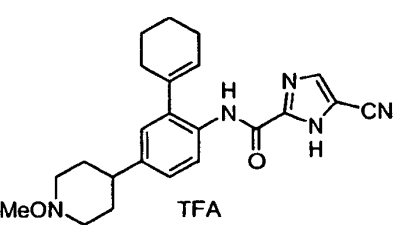
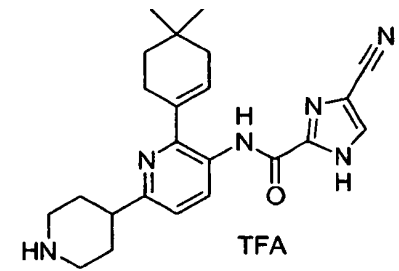
60

65

	Nombre	Estructura
36	Sal de ácido trifluoroacético de [2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1λ ⁶ -tiopiran-4-il)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
37	[4-(1-Acetil-piperidin-4-il)-2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1λ ⁶ -tiopiran-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
38	{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-dimetilaminoacetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
38b	{2-Ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
39	(2-Hidroxi-etil)-amida de ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidin-1-carboxílico	

	Nombre	Estructura
5 10	40 <i>{2-Ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metanosulfonil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>	
15 20	41 4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid {2-cyclohex-1-enyl-4-[1-(1-oxy-pyridine-4-carbonyl)-piperidin-4-yl]-phenyl}-amide	
25 30	42 4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid {2-cyclohex-1-enyl-4-[1-(1-oxy-pyridine-3-carbonyl)-piperidin-4-yl]-phenyl}-amide	
35 40	43 <i>{2-Ciclohex-1-enil-4-[1-(piridin-3-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>	
45 50	44 <i>Sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-{1-[2-(2-hidroxi-etilamino)-acetil]-piperidin-4-il}-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>	
55 60	45 <i>Sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-{1-[2-(2-hidroxi-etil)-metil-amino-acetil]-piperidin-4-il}-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>	

	Nombre	Estructura
5 10 15	46 <i>Sal de ácido trifluoroacético de [4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-(1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>	
20 25 30	47 <i>Sal de ácido trifluoroacético de ácido (4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidin-1-il)-acético</i>	
35 40	48 <i>Sal de ácido trifluoroacético de {4-[1-(3-amino-3-metil-butiril)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>	
45 50	49 <i>Sal de ácido bis-trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico</i>	
55 60	50 <i>Sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 5-cloro-4H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico</i>	

	Nombre	Estructura
5 10	51a Sal de ácido bis-trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(cis-2,6-dimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	 2 TFA
15 20	51b sal de ácido bis-trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(trans-2,6-dimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	 2TFA
25 30	52 <i>{2-Ciclohex-1-enil-4-[1-(R)-(+)-(2,3-dihidroxi-propionil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>	
35 40	53 <i>Sal de ácido trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(1-metoxi-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>	 TFA
50 55	54 <i>Sal de ácido trifluoroacético de [6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>	 TFA

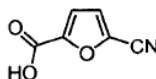
60

65

	Nombre	Estructura	
5	55	Sal de ácido trifluoroacético de [1'-(2-dimetilamino-acetil)-6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
10	56	Sal de ácido trifluoroacético de [6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-1'-(2-metanosulfonil-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
15	57	Sal de ácido trifluoroacético de {4-[1-(2-amino-2-metil-propionil)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	
20	58	[6-Ciclohex-1-enil-1'-(2-metanosulfonil-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico	

Ejemplo 1

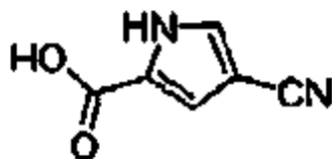
Ácido 5-ciano-furano-2-carboxílico



A un matraz con una barra de agitación y columna Vigreux bajo Ar se añadió ácido 2-formil-5-furanocarboxílico (2,8 g, 20 mmoles), clorhidrato de hidroxilamina (2,7 g, 40 mmoles) y piridina seca (50 ml). La mezcla se calentó a 85 °C, se añadió anhídrido acético (40 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h. Después de enfriarse hasta 60 °C se añadió agua (250 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 70 h. La mezcla se acidificó hasta pH 2 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con 3:1 de diclorometano-isopropanol (8 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anh y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título como un sólido de color tostado (1,26 g, 46 %). RMN ¹H (CD₃OD; 400 MHz): δ 14,05 (s a, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 3,8 Hz).

Ejemplo 2

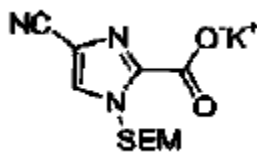
Ácido 4-ciano-1H-pirrol 2 carboxílico



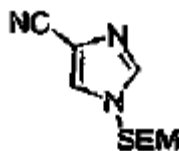
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento de la literatura (Loader and Anderson, Canadian J. Chem. 59: 2673 (1981)). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 12,70 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,13 (s, 1H).

Ejemplo 3

4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato, sal potásica

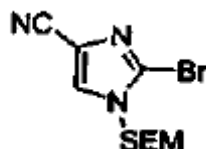


a) 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo



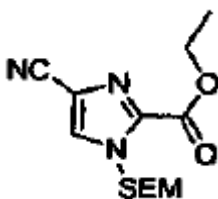
Se agitó un matraz cargado con imidazol-4-carbonitrilo (0,5 g, 5,2 mmol) (Synthesis, 677, 2003), cloruro de 2-(trimetilsilil) etoximetilo (SEMCl) (0,95 ml, 5,3 mmol), K_2CO_3 (1,40 g, 10,4 mmol) y acetona (5 ml) durante 10 h a TA. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml) y la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 . El producto bruto se eluyó en un cartucho de SPE de 20 g (sílice) con EtOAc 30%/hexano para dar 0,80 g (70%) del compuesto del título como un aceite incoloro. Espectro de masas (CI (CH_4), m/z) Calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OSi}$, 224,1 (M+H), hallado 224,1.

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



A una solución de 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo (0,70 g, 3,1 mmol) (preparado en el paso previo) en CCl_4 (10 ml) se añadió NBS (0,61 g, 3,4 mmol) y AIBN (cat) y la mezcla se calentó a 60°C durante 4 h. La reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con NaHCO_3 (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y después se concentró. El compuesto del título se eluyó en un cartucho de SPE de 20 g (sílice) con EtOAc 30%/hexano para dar 0,73 g (77%) de un sólido amarillo. Espectro de masas (CI (CH_4), m/z) Calc. Para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{OSi}$, 302,0/304,0 (M+H), hallado 302,1/304,1.

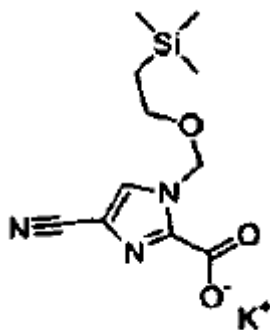
c) Éster etílico del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico



A una solución de 2-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo (0,55 g, 1,8 mmol) (preparado en el paso previo) en THF (6 ml) a -40°C , se añadió gota a gota una solución de $i\text{-PrMgCl}$ 2M en THF (1 ml). La reacción se dejó agitar durante 10 min a -40°C y después se enfrió hasta -78°C y se añadió cianoformiato de etilo (0,3 g, 3,0 mmol). La reacción se dejó llegar hasta TA y se agitó durante 1 h. La reacción se interrumpió con NH_4Cl

ac sat, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó consalmuera (2 x 20 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y después se concentró. El compuesto del título se eluyó en un cartucho de SPE de 20 g (sílice) con EtOAc 30%/hexano para dar 0,4 g (74%) de un aceite incoloro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₁₃H₂₁N₃O₃Si, 296.1 (M+H), hallado 15 296.1.

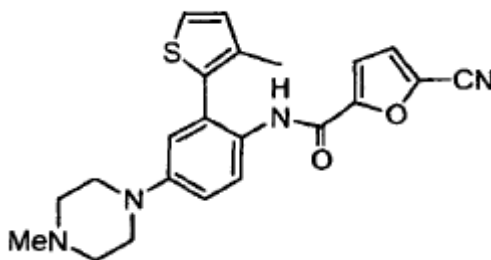
d) 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato, sal potásica



A una solución de éster etílico del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (0,4 g, 1,3 mmol) (preparado en el paso previo) en etanol (3 ml) se añadió una solución de KOH 6M (0,2 ml) y la reacción se agitó durante 10 min y después se concentró para dar 0,40 g (100%) del compuesto del título como un sólido amarillo. 1H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,98 (s, 1H), 5,92 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 0,94 (m, 2H), 0,00 (s, 9H). Espectro de masas (ESI-neg, m/z) Calc. para C₁₁H₁₇N₃O₃Si, 266,1 (M-H), hallado 266.0.

Ejemplo 4

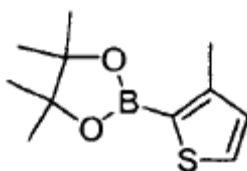
[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furano-2-carboxílico



a) 1-(3-Bromo-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina

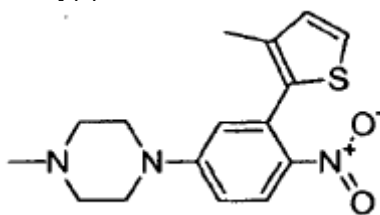
Se añadió 2-bromo-4-fluoronitrobenzoceno (949 mg, 4,31 mmoles) en dos porciones a N-metilpiperazina pura (8 ml) a 0 °C y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La reacción se calentó a 60 °C durante 1 h, y luego se diluyó con 50 ml de EtOAc y se vertió H₂O (50 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ ac sat, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío proporcionando 580 mg (45 %) del compuesto del título como un sólido amarillo: Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₁₁H₁₄BrN₃O₂, 300,0 (M+H), hallado 300,1.

b) 4,4,5,5-Tetrametil-2-(3-metil-tiofen-2-il)-[1,3,2]dioxaborolano



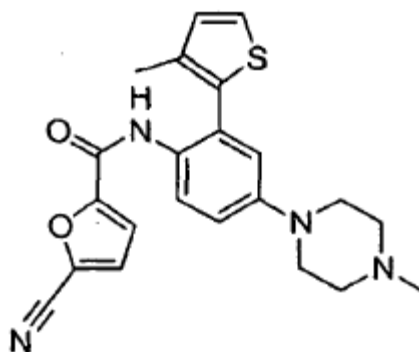
A una disolución con agitación de 2-bromo-3-metil-tiofeno (337 mg, 1,9 mmoles) en 8 ml de THF a -40 °C se añadió n-BuLi (0,8 ml, 2,5 M/hexanos) y la reacción se dejó con agitación durante 30 min. En este momento se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (775 µl, 3,8 mmoles) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y la agitación continuó durante 1 h. Entonces la reacción se enfrió a 0 °C y se extinguió con NaHCO₃ ac sat (10 ml). La mezcla se vertió en EtOAc (100 ml), se lavó con H₂O (2 x 50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. La purificación del residuo por cromatografía preparativa en capa fina en gel de sílice (20 % de EtOAc-hexanos) proporcionó 224 mg (53 %) del compuesto del título como un aceite. RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ 1,36 (s, 12H), 2,5 (s, 3H), 6,99 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 4,8 Hz).

c) 1-Metil-4-[3-(3-metil-tiofen-2-il)-4-nitro-fenil]-piperazina

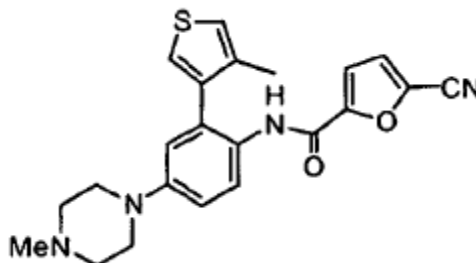


A un matraz que contiene 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina (68 mg, 0,2 mmoles, como se ha preparado en el Ejemplo 4, etapa (a)), 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-metil-tiofen-2-il)-[1,3,2]dioxaborolano (61 mg, 0,27 mmoles, como se ha preparado en la etapa previa) y Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 6 % en moles) se cargó tolueno (3 ml), etanol (3 ml) y Na₂CO₃ 2 M (4 ml). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 2 h y luego se vertió EtOAc (25 ml). La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía preparativa en capa fina en gel de sílice (EtOAc) proporcionó 40 mg (63 %) del compuesto del título como un sólido amarillo claro. Espectro de masas (ESI, *m/z*): Calcd. para C₁₆H₁₉N₃O₂S, 318,1 (M+H), hallado 318,2.

d) [4-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furano-2-carboxílico

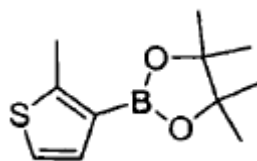


Se agitó 1-metil-4-[3-(3-metil-tiofen-2-il)-4-nitro-fenil]-piperazina (60 mg, 0,18 mmoles, como se ha preparado en la etapa previa) con 40 mg de 5 % de Pd-C en MeOH (5 ml) bajo H₂ (1 atm) durante 2 h. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró a vacío proporcionando 40 mg (72 %) de 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-fenilamina como un sólido marrón, que se usó inmediatamente sin más purificación. Usando un procedimiento similar al Ejemplo 9, etapa (c), 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-fenilamina (40 mg, 0,13 mmoles) se dejó reaccionar con cloruro de 5-ciano-furano-2-carbonilo (30 mg, 0,19 mmoles, como se ha preparado en el Ejemplo 9, etapa (c)) en presencia de DIEA (61 µl, 0,34 mmoles) proporcionando 18,9 mg (36 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ 2,13 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,59-2,62 (m, 4H), 3,24-3,27 (m, 4H), 6,92 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 3,7Hz), 7,19 (d, 1H, J = 3,7 Hz), 7,02 (dd, 1H, J=2,8, 9,0 Hz), 7,42 (d, 1H, J=5,1 Hz), 8,11 (s, 1H), 8,34 (d, 1H, J = 9,0 Hz); Espectro de masas (ESI, *m/z*): Calcd. para C₂₂H₂₂N₄O₂S, 407,1 (M+H), hallado 407,1.

Ejemplo 5*[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-(4-metil-tiofen-3-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furano-2-carboxílico*

a) 4,4,5,5-Tetrametil-2-(2-metil-tiofen-3-il)-[1,3,2]dioxaborolano

5



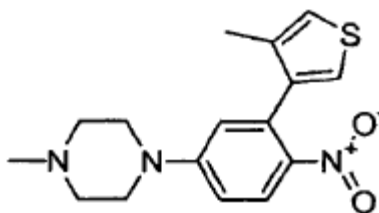
10

Usando un procedimiento similar al Ejemplo 4, etapa (b), 3-bromo-4-metiltiofeno (571 mg, 3,2 mmoles) se trató con n-BuLi (1,41 ml, 2,5 M/hexanos) y luego se dejó reaccionar con 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (775 μ l, 3,8 mmoles) proporcionando 189 mg (26 %) del compuesto del título como un aceite incoloro. RMN 1 H (CDCl₃; 400 MHz): δ 1,32 (s, 12H), 2,42 (s, 3H), 6,90-6,91 (m, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 2,9 Hz).

15

b) 1-Metil-4-[3-(4-metil-tiofen-3-il)-4-nitro-fenil]-piperazina

20



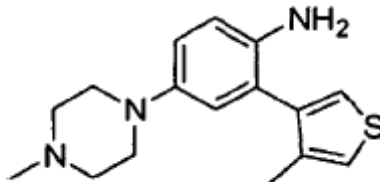
25

Usando un procedimiento similar al Ejemplo 4, etapa (c), 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina (162 mg, 0,54 mmoles), 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-tiofen-3-il)-[1,3,2]dioxaborolano (145 mg, 0,64 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (37 mg, 6 % en moles) se dejaron reaccionar proporcionando 108 mg (71 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. RMN 1 H (CDCl₃; 400 MHz): δ 2,02 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,55-2,57 (m, 4H), 3,42-3,45 (m, 4H), 6,66 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 6,87 (s, 1H), 6,99-7,00 (m, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 9,2 Hz).

30

c) 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-(4-metil-tiofen-3-il)-fenilamina

35



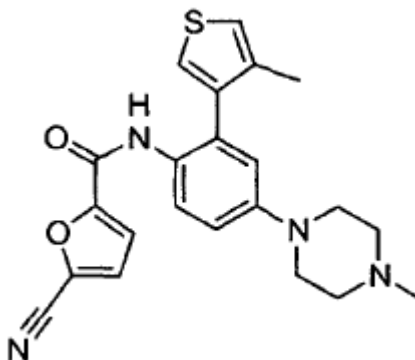
40

Usando un procedimiento similar al Ejemplo 4, etapa (d), 1-metil-4-[3-(4-metil-tiofen-3-il)-4-nitro-fenil]-piperazina (100 mg, 0,32 mmoles) se agitó con 80 mg de 5 % de Pd-C bajo H₂ proporcionando 82 mg (89 %) del compuesto del título como un aceite oscuro, que se usó inmediatamente sin más purificación. Espectro (ESI, *m/z*): Calcd. para C₁₆H₂₁N₃S, 288,15 (M+H), hallado 288,1.

45

d) [4-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-(4-metil-tiofen-3-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furano-2-carboxílico

50



55

60

65

Usando un procedimiento similar al Ejemplo 9, etapa (c), cloruro de 5-ciano-furano-2-carbonilo (64 mg, 0,41 mmoles, como se ha preparado en el Ejemplo 9, etapa (c)) se dejó reaccionar con 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(4-metil-tiofen-3-il)-fenilamina (80 mg, 0,27 mmoles, como se ha preparado en la etapa previa) en presencia de DIEA (0,10 ml, 0,59 mmoles) proporcionando 25,8 mg (24 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. RMN 1 H (CDCl₃; 400 MHz): δ 2,09 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,59-2,60 (m, 4H), 3,24-3,26 (m, 4H), 6,83 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 6,98-7,06 (m, 2H), 7,14-7,21 (m, 3H), 7,96 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, J = 9,0 Hz). Espectro de masas (ESI, *m/z*): Calcd. para C₂₂H₂₂N₄O₂S,

407,1 (M+H), hallado 407,1.

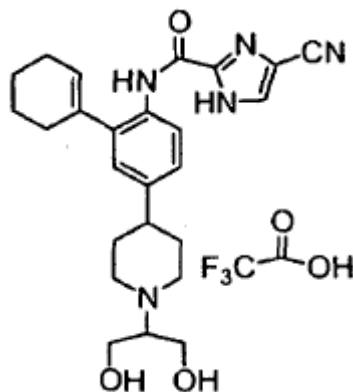
Ejemplo 6

5 Sal de ácido trifluoroacético de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

10

15

20



25 a) {2-Ciclohex-1-enil-4-[1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-il)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

30

35

A una suspensión de sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (81 mg, 0,16 mmoles, como se ha preparado en el Ejemplo 14, etapa (b)) en CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió NEt₃ (33 µl, 0,24 mmoles). La disolución se trató entonces con 2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ona (31 mg, 0,24 mmoles) y la reacción se dejó con agitación durante 3 h. En este momento se añadió NaBH(OAc)₃ (51 mg, 0,24 mmoles) en una porción, y la reacción se dejó con agitación durante 4 h adicionales. La reacción se diluyó con H₂O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía preparativa en capa fina en gel de sílice (10 % de MeOH-CHCl₃) proporcionó 22 mg (28 %) del compuesto del título como un semi-sólido blanquecino. Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₂₈H₃₅N₅O₃, 490,2 (M+H), hallado 490,6.

40 b) Ácido trifluoroacético de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-il)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

45

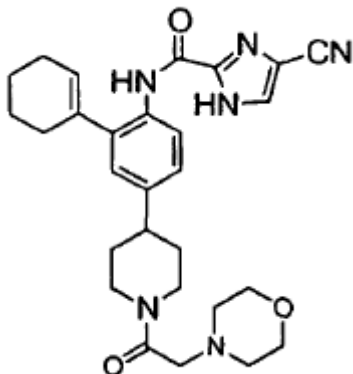
A una disolución de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-il)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (22 mg, 0,04 mmoles, como se ha preparado en la etapa previa) en THF-H₂O (1 ml, 4:1 v/v) se añadió TFA (0,4 ml), y la reacción se dejó con agitación durante 1 h. La eliminación del disolvente a vacío proporcionó 14 mg (60 %) del compuesto del título como una espuma ámbar. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 1,78-1,90 (m, 4H), 2,03-2,16 (m, 3H), 2,29 (s a, 4H), 2,88-2,96 (m, 1H), 3,37-3,40 (m, 1H), 3,46-3,53 (m, 2H), 3,74-3,78 (m, 3H), 5,83 (s, 1H), 7,13 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,22 (dd, 1H, J = 2,0, 8,4 Hz), 8,03 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J = 8,4 Hz); Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₂₅H₃₁N₅O₃, 450,2 (M+H), hallado 450,2.

Ejemplo 7

50 {2-Ciclohex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

55

60



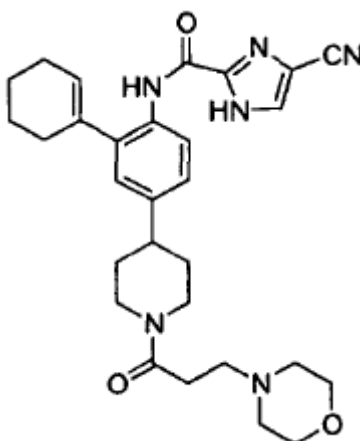
65

A una disolución de éster etílico de ácido morfolin-4-il-acético (117 mg, 0,67 mmoles) en etanol (4 ml) se añadió KOH 6 N (110 µl, 0,67 mmoles) mediante jeringuilla y la agitación continuó durante 3 h. La concentración a vacío

proporcionó 122 mg (100 %) de sal de potasio de ácido morfolin-4-il-acético. A una mezcla de sal de potasio de ácido morfolin-4-il-acético (29 mg, 0,15 mmoles), sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (65,1 mg, 0,13 mmoles, como se ha preparado en el Ejemplo 14, etapa (b)) y PyBroP (93 mg, 0,19 mmoles) en CH₂Cl₂ (4 ml) se añadió DIEA (51 µl, 0,29 mmoles) y la reacción se dejó con agitación durante la noche. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml), se lavó con H₂O (2 x 25 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. La purificación del producto en bruto por CCF preparativa en gel de sílice proporcionó 8,1 mg (12 %) del compuesto del título como un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ 1,68-2,04 (m, 5H), 2,20-2,29 (m, 4H), 2,53-2,78 (m, 5H), 3,09-3,23 (m, 6H), 3,35-3,40 (m, 1H), 3,72 (s a, 4H), 4,16-4,22 (m, 1H), 4,73-4,77 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H, J = 0,6, 8,0 Hz), 7,73 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 9,48 (s, 1H); Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₂₈H₃₄N₆O₃, 503,27 (M+H), hallado 503,1.

Ejemplo 8

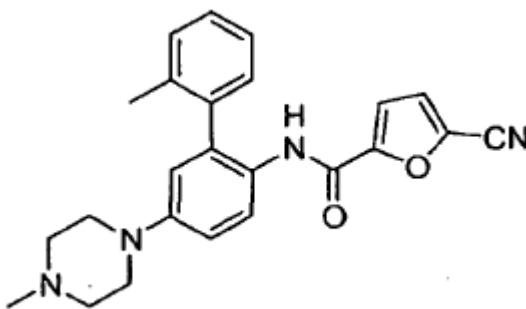
{2-Ciclohex-1-enil-4-[1-(3-morfolin-4-il-propionil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



A un matraz que contiene sal de potasio de ácido 3-morfolin-4-il-propiónico (94 mg, 0,47 mmoles, preparada a partir de éster etílico de ácido 3-morfolin-4-il-propiónico exactamente como se describe en el Ejemplo 7), sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (179 mg, 0,36 mmoles, como se ha preparado en el Ejemplo 14 (b)), EDCI (83 mg, 0,43 mmoles) y HOBT (68 mg, 0,5 mmoles) se añadió DMF (4 ml). A la suspensión con agitación se añadió DIEA (157 µl, 0,9 mmoles) y la reacción se dejó con agitación durante la noche. La reacción se diluyó con H₂O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron a vacío y el producto en bruto se purificó por CCF preparativa en gel de sílice proporcionando 10,4 mg (6 %) del compuesto del título como un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ 1,49-1,93 (m, 5H), 2,22-2,31 (m, 3H), 2,52 (s a, 4H), 2,58-2,63 (m, 3H), 2,74-2,76 (m, 4H), 3,10-3,17 (m, 2H), 3,72 (s a, 4H), 3,97-4,02 (m, 2H), 4,76-4,81 (m, 2H), 5,81-5,82 (m, 1H), 6,81-6,82 (m, 1H), 6,99-7,00 (m, 1H), 7,09-7,13 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 9,51 (s, 1H); Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₂₉H₃₆N₆O₃, 517,28 M+H, hallado 517,3.

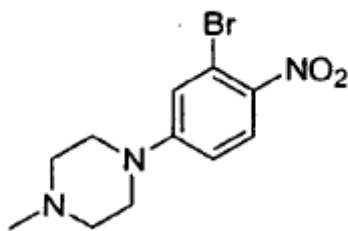
Ejemplo 9

[2'-Metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida de ácido 5-ciano-furano-2-carboxílico



a) 1-(3-Bromo-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina

5



10

15

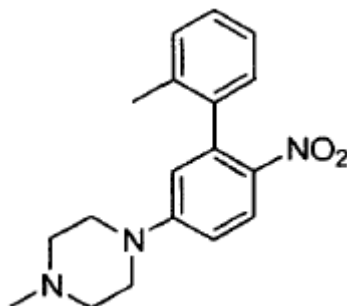
A una disolución enfriada (0 °C) de 1,00 g (4,55 mmoles) de 2-bromo-4-fluoronitrobenzoceno (Oakwood) en 12 ml de EtOH se añadieron 1,52 ml (13,7 mmoles) de piperidina. La disolución se agitó a 0 °C durante 0,5 h y luego a 60 °C durante 4 h. La mezcla se concentró a vacío, se disolvió en EtOAc (60 ml), se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml) y se secó (Na₂SO₄). La concentración a vacío y la cromatografía sobre una columna SPE de sílice de 50 g con 1-3 % de MeOH-diclorometano proporcionaron 1,06 g (77 %) del compuesto del título como sólido amarillo deslustrado. Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₁₁H₁₄BrN₃O₂, 300,0 (M+H, ⁷⁹Br), hallado 300,1.

b) 1-Metil-4-(2'-metil-6-nitro-bifenil-3-il)-piperazina

20

25

30



35

40

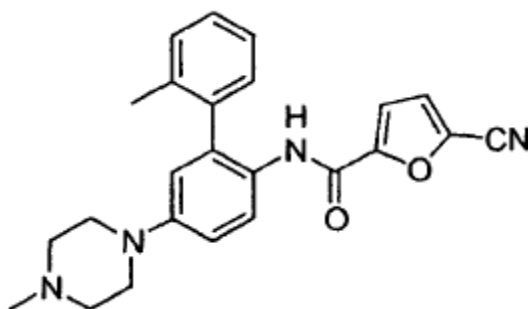
Una mezcla de 200 mg (0,666 mmoles) de 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina (como se ha preparado en la etapa previa), 136 mg (0,999 mmoles) y 77,0 mg (0,0666 mmoles) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) bajo Ar se añadió a 4,0 ml de dimetoxietano desgasificado (DME) y 400 µl (0,799 mmoles) de Na₂CO₃ ac 2,0 M. La mezcla se calentó con agitación bajo Ar a 80 °C durante 14 h. La mezcla enfriada (TA) se concentró y se cromatografió en una columna SPE de sílice de 10 g con 1-5 % de MeOH en diclorometano-hexano (1:1). Las fracciones de producto se trataron con 80 mg de carbón decolorante, se filtraron, se concentraron y luego volvieron a cromatografiarse en una columna similar con 1-3 % de EtOH-diclorometano proporcionando 265 mg del compuesto del título como una resina amarilla (75 % de pureza por RMN ¹H como una mezcla con trifenilfosfina) que se usó en la siguiente reacción sin más purificación: Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₁₁H₂₁N₃O₃, 312,2 (M+H), hallado 312,2.

c) [2'-Metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida de ácido 5-ciano-furano-2-carboxílico

45

50

55



60

Una mezcla de 140 mg (0,337 mmoles basados en el 75 % de pureza) de 1-metil-4-(2'-metil-6-nitro-bifenil-3-il)-piperazina (como se ha preparado en la etapa previa) y 70 mg de 10 % de paladio sobre carbono (Degussa tipo E101-NEW, Aldrich, 50 % en peso de agua) en 5 ml de THF se agitó vigorosamente bajo un balón de hidrógeno durante 1 h. La mezcla se filtró (Celite), se lavó con diclorometano (2 x 2 ml) y la disolución de la anilina resultante se dispuso bajo Ar y se usó inmediatamente en la siguiente reacción.

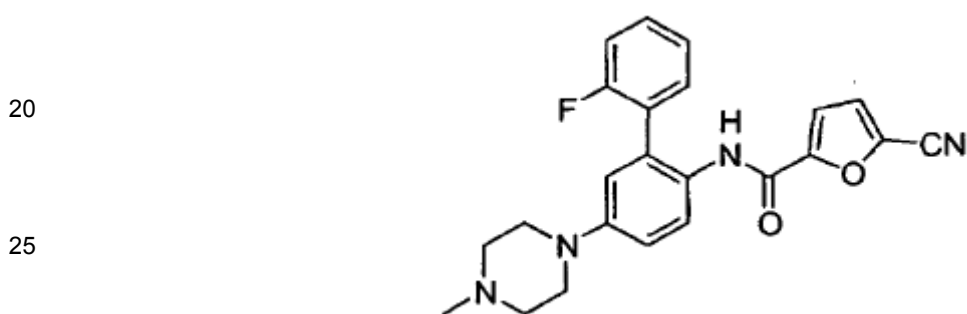
65

Simultáneamente a la anterior reducción, 55,4 mg (0,404 mmoles) de ácido 5-cianofurano-2-carboxílico (como se ha preparado en el Ejemplo 1) en 2,5 ml de diclorometano anh bajo un tubo secante de CaSO₄ se trataron con 52,9 µl (0,606 mmoles) de cloruro de oxalilo seguido de 10 µl de DMF anh. La disolución se agitó durante 25 min y se concentró rápidamente a vacío a 20-25 °C. El cloruro de 5-ciano-furano-2-carbonilo resultante se dispuso bajo alto

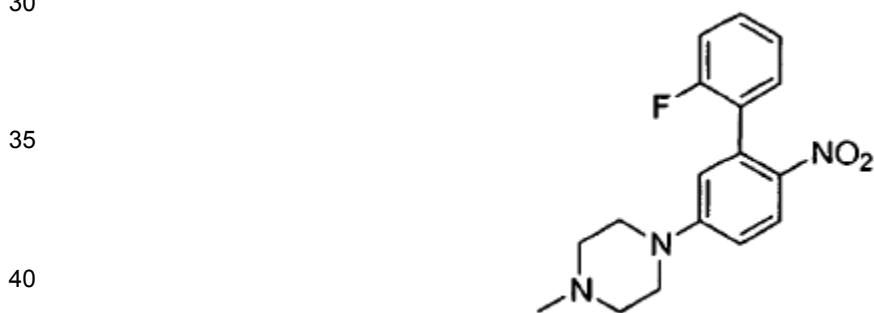
vacío durante 2-3 min y luego se dispuso inmediatamente bajo Ar, se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se trató con la disolución de anilina producida anteriormente, seguido de 141 µl (0,808 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina (DIEA). Después de agitar durante 30 min a TA, la mezcla se concentró a vacío, y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna SPE de sílice de 20 g con 2-10 % de EtOH-diclorometano dando una resina amarilla (que se cristalizó en EtOAc-hexano) proporcionando 17,2 mg (13 %) del compuesto del título puro como un sólido amarillo junto con 70,3 mg de compuesto del título impuro. La fracción impura se disolvió en 50 ml de EtOAc, se lavó con NaHCO₃ ac sat-K₂CO₃ 1 M (1:1, 2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró proporcionando 43,4 mg (32 %) de compuesto del título adicional como un sólido amarillo cristalino (rendimiento total 45 %). RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ 8,32 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,73 (s a, 1H), 7,34-7,54 (m, 3H), 7,25 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,12, 7,14 (AB q, 2H, J = 3,7 Hz), 7,01 (dd, 1H, J = 9,0, 2,8 Hz), 3,25-3,27 (m, 4H), 2,59-2,62 (m, 4H), 2,38 (s, 3H) y 2,15 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₂₁H₂₄N₄O₃, 401,2 (M+H), hallado 401,1.

Ejemplo 10

15 *[2'-Fluoro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida de ácido 5-ciano-furano-2-carboxílico*

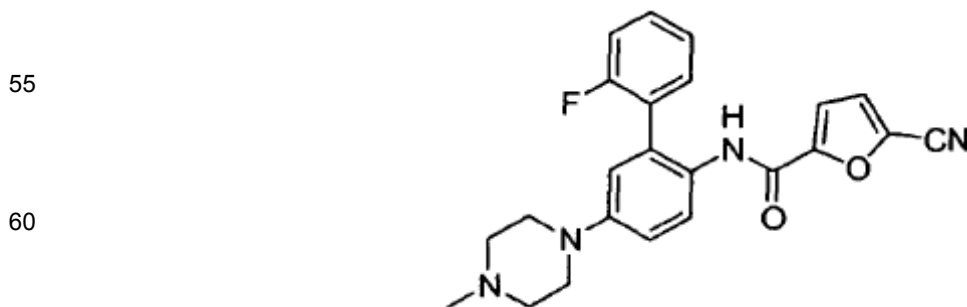


30 a) *1-(2'-Fluoro-6-nitro-bifenil-3-il)-4-metil-piperazina*



45 El procedimiento del Ejemplo 9, etapa (b) se siguió usando 75,0 mg (0,250 mmoles) de 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina (como se ha preparado en el Ejemplo 9, etapa (a)), 136 mg (0,999 mmoles) de ácido 2-fluorofenilborónico, 26,8 mg (0,0232 mmoles) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y 400 µl (0,799 mmoles) de Na₂CO₃ ac 2,0 M en DME, excepto que la mezcla se calentó durante 22 h. La cromatografía sobre una columna SPE de sílice de 5 g con 1-5 % de MeOH en diclorometano-hexano (1:1) proporcionó 95,0 mg del compuesto del título (76 % de pureza por RMN ¹H como una mezcla con trifenilfosfina) como una resina amarilla que se usó en la siguiente reacción sin más purificación. Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₁₇H₁₈FN₃O₃, 316,1 (M+H), hallado 316,2.

50 b) *[2'-Fluoro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2il]-amida de ácido 5-ciano-furano-2-carboxílico*

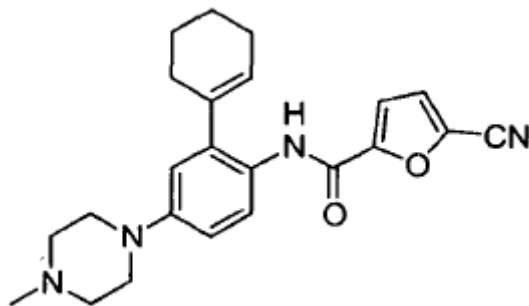


65 El procedimiento del Ejemplo 9, etapa (c), se siguió usando 93,2 mg (0,225 mmoles basados en 76 % de pureza) de 1-(2'-fluoro-6-nitro-bifenil-3-il)-4-metil-piperazina (como se ha preparado en la etapa previa), 46 mg de 10 % de

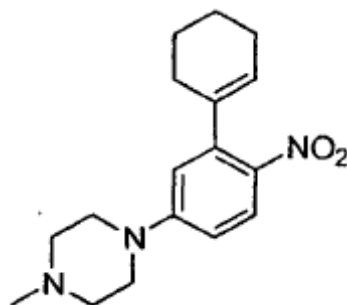
paladio sobre carbono, 37,0 mg (0,270 mmoles) de ácido 5-cianofurano-2-carboxílico (como se ha preparado en el Ejemplo 1), 35,3 µl (0,405 mmoles) de cloruro de oxalilo, 5,0 µl de DMF anh y 94,1 µl (0,540 mmoles) de DIEA. La cromatografía sobre una columna SPE de sílice de 5 g con 1-4 % de MeOH-diclorometano proporcionó 69,8 mg (77 %) del compuesto del título como una resina amarilla. RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ 8,04 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,93 (s a, 1H), 7,434-7,48 (m, 1H), 7,37 (td, 1H, J = 7,5, 1,8 Hz), 7,22-7,31 (m, 2H), 7,13, 7,18 (AB q, 2H, J = 3,7 Hz), 7,02 (dd, 1H, J = 9,0, 2,9 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 3,24-3,27 (m, 4H), 2,57-2,60 (m, 4H), y 2,36 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₂₃H₂₁FN₄O₂, 405,2 (M+H), hallado 405,2.

Ejemplo 11

[2-Ciclohex-1-enil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furano-2-carboxílico

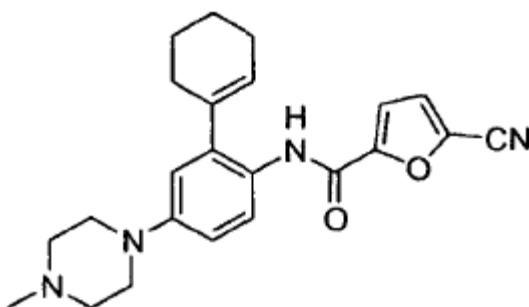


a) 1-(3-Ciclohex-1-enil-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina



Una mezcla de 102 mg (0,340 mmoles) de 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina (como se ha preparado en el Ejemplo 9, etapa (a)), 59,7 mg (0,474 mmoles) de ácido ciclohexen-1-ilborónico, 43,8 mg (0,0379 mmoles) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) bajo Ar se trató con 206 µl (0,412 mmoles) de Na₂CO₃ ac desgasificado 2,0 M, 0,6 ml de tolueno anh desgasificado y 0,2 ml de EtOH anh desgasificado y la mezcla se calentó a 100 °C durante 21 h. Después de enfriarse a ta, la mezcla se vertió en EtOAc (10 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. La cromatografía sobre una columna SPE de sílice de 5 g con 1-3 % de EtOH en diclorometano proporcionó 126 mg del compuesto del título (74 % de pureza por RP-HPLC (C18 columna) como una mezcla con trifenilfosfina) como un aceite amarillo que se usó en la siguiente reacción sin más purificación. Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₁₇H₂₃N₃O₃, 302,2 (M+H), hallado 302,2.

b) [2-Ciclohex-1-enil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furano-2-carboxílico

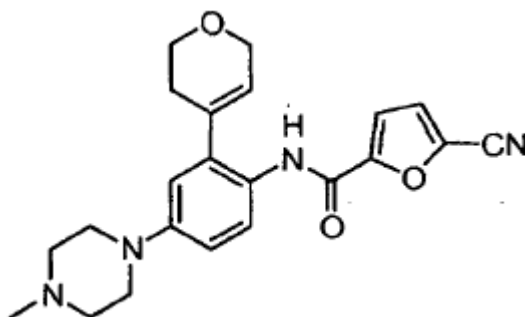


A 122 mg (0,299 mmoles basados en 74 % de pureza) de 1-(3-ciclohex-1-enil-4-nitrofenil)-4-metil-piperazina (como se ha preparado en la etapa previa) en 5,0 ml de EtOH-agua (2:1) se añadieron 83,8 mg (1,50 mmoles) de polvo de hierro y 160 mg (2,99 mmoles) de NH₄Cl y la mezcla se sometió a reflujo bajo Ar durante 12 h. Se añadieron 83,8 mg adicionales (1,50 mmoles) de polvo de hierro, y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 h. La mezcla se vertió

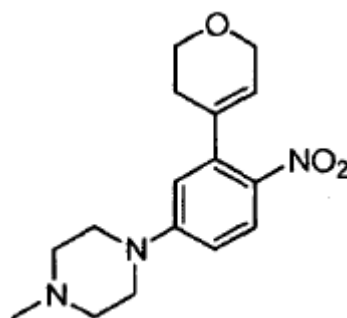
en EtOAc (12 ml), se filtró (Celite), se lavó con EtOAc (2 x 4 ml), se concentró a vacío y se disolvió en THF anh (4,0 ml). La disolución de anilina resultante se dispuso bajo Ar y se usó inmediatamente en la siguiente reacción. 61,6 mg (0,449 mmoles) de ácido 5-cianofurano-2-carboxílico (como se ha preparado en el Ejemplo 1) en 2,5 ml de diclorometano anh bajo un tubo secante de CaSO₄ se trataron con 60,0 µl (0,688 mmoles) de cloruro de oxalilo seguido de 10 µl de DMF anh. La disolución se agitó durante 25 min y se concentró rápidamente a vacío a 20-25 °C. El residuo se dispuso bajo alto vacío durante 2-3 min y luego se dispuso inmediatamente bajo Ar, se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se trató con la disolución de anilina producida anteriormente, seguido de 104 µl (0,598 mmoles) de DIEA. Después de agitar 30 min a TA, la mezcla se concentró a vacío, se disolvió en EtOAc (20 ml), se lavó con K₂CO₃ 1 M (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna SPE de sílice de 10 g con 1-4 % de MeOH-diclorometano dando una resina amarilla que luego se cristalizó en Et₂O-hexano proporcionando 84,7 mg (72 %) del compuesto del título como un sólido amarillo cristalino. RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ 8,57 (s a, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,20, 7,23 (AB q, 2H, J = 3,7 Hz), 6,86 (dd, 1H, J = 9,0, 2,9 Hz), 6,74 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 5,84-5,85 (m, 1H), 3,20-3,22 (m, 4H), 2,57-2,59 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,23-2,30 (m, 4H) y 1,79-1,84 (m, 4H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₂₃H₂₆N₄O₂, 391,2 (M+H), hallado 391,2.

Ejemplo 12

[2-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida ácido 5-ciano-furano-2-carboxílico

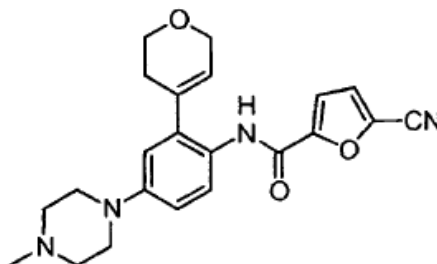


a) 1-[3-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-4-nitro-fenil]-4-metil-piperazina



1-(3-Bromo-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina (como se ha preparado en el Ejemplo 9, etapa (a)) (225,1 mg, 0,79 mmoles), K₂CO₃ (310,9 mg, 2,25 mmoles) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-pirano (Murata, M., y col., Synthesis, 778, (2000)) (157 mg, 0,75 mmoles) en dioxano (5 ml) se calentó a 80 °C durante la noche bajo Ar. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre sílice (10 % de EtOAc/hexano - 20 % de MeOH/EtOAc) obteniéndose el compuesto del título (82 mg, 36 %). RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ 8,04 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 6,78 (dd, 1H, J = 9,4, 2,6 Hz), 6,58 (m, 1H, J = 2,6 Hz), 5,58 (m, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,95 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,46 (m, 4H), 2,57 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,30 (m, 2H).

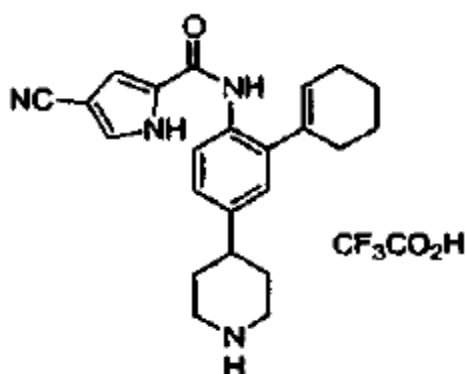
b) [2-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furano-2-carboxílico



1-[3-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-4-nitro-fenil]-4-metil-piperazina (como se ha preparado en la etapa previa) (80 mg, 0,26 mmoles) se convirtió en la amina correspondiente usando un procedimiento similar al Ejemplo 4, etapa (d), y se acopló con cloruro de 5-ciano-furano-2-carbonilo como se ha preparado en el Ejemplo 9, etapa (c) (obtenido a partir de 137 mg, 1,00 mmol de ácido 5-ciano-furano-2-carboxílico como se ha preparado en el Ejemplo 1) en CH₂Cl₂ (2 ml) a 0 °C. El producto se aisló por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (50 % de EtOAc/hexano-10 % de MeOH/EtOAc) obteniéndose el compuesto del título (62,2 mg, 60 %). RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ 8,35 (s a, 1H), 8,12 (d, 1H cada uno, J = 8,76 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 5,08 Hz), 7,19 (d, 1H, J = 5,08 Hz), 6,88 (dd, 1H, J = 8,76, 2,7 Hz), 6,73 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 5,88 (s a, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,94 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,23 (m, 4H), 2,59 (m, 4H), 2,38 (s a, 5H). CL-EM (ESI, m/z): Calcd. para C₂₂H₂₄N₄O₃, 393,1 (M+H), hallado 393,2.

Ejemplo 13

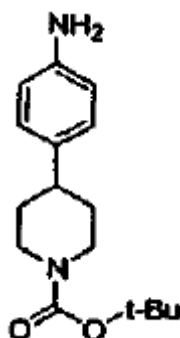
Ácido 4-ciano-1H-pirrol 2 carboxílico, sal de la (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido trifluoroacético



a) Éster terc-butílico del ácido 4-(4-Amino-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

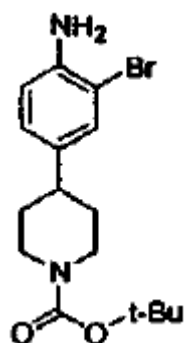
El compuesto del título se preparó mediante acoplamiento de Suzuki de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina con éster terc-butílico del ácido 4-trifluorometanosulfonilo-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (Synthesis, 993, (1991)) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 35, paso (b). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. Para C₁₆H₂₂N₂O₂, 275,2 (M+H), hallado 275,1.

b) Éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-fenil)-piperidin-1-carboxílico



Se hidrogenó una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (0,35 g, 1,2 mmol) (preparado en el paso previo) en metanol sobre Pd/C 10% a 20 psi durante 1 h. La solución se filtró y se concentró para dar 0,35 g (100%) del compuesto del título como un sólido amarillo: Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₁₆H₂₄N₂O₂, 277,2 (M+H), hallado 277,1.

c) Éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-piperidin-1-carboxílico



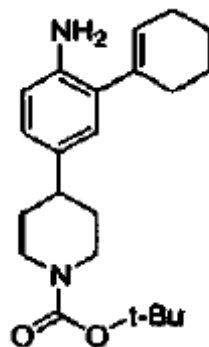
5

10

15 A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-fenil)-piperidin-1-carboxílico (0,20 g, 0,71 mmol) (preparado en el paso previo) en DCM (3 ml), se añadió N-bromosuccinimida (NBS) (0,13 g, 0,71 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 10 h. La reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con NaHCO₃ (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La concentración de la capa orgánica dio 0,26 g (100%) del compuesto del título como una espuma amarilla. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₁₆H₂₃BrN₂O₂, 355,1 (M+H), hallado 355,1.

20

d) Éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidin-1-carboxílico



25

30

35

Se cargó un matraz con éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-piperidin-1-carboxílico (0,13 g, 0,36 mmol) (preparado en el paso previo), ácido ciclohex-1-enil borónico (0,060 g, 0,48 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,04 g, 10 mol%), Na₂CO₃ 2M acuoso (1,5 ml), etanol (1,5 ml) y tolueno (3 ml) y se calentó a 80°C durante 3 h. La reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con NaHCO₃ (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y después se concentró. El compuesto del título se eluyó en un cartucho de SPE de 20 g (sílice) con EtOAc 30%/hexano para dar 0,10 g (85%) del compuesto del título como un aceite amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₂H₃₂N₂O₂, 357,2 (M+H), hallado 357,1.

40

45 e) Ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico, sal de la (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 10 trifluoroacético

Se cargó un matraz con éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (0,050 g, 0,14 mmol) (preparado en el paso previo), ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico (0,019 g, 0,14 mmol) (como la preparada en el Ejemplo 2), EDCI (0,040 g, 0,21 mmol), HOBT (0,019 g, 0,14 mmol), DIEA (0,073 ml, 0,42 mmol) y DCM (0,5 ml) y se agitó a 25°C durante 10 h. La reacción se cargó directamente en un cartucho de extracción en fase sólida (SPE) de 10 g (sílice) y el intermedio resultante se eluyó con EtOAc 30%/hexano. Este compuesto se agitó a TA durante 1 h en TFA 50%/DCM (2 ml) y después se concentró y se purificó mediante RP-HPLC (C18), eluyendo con CH₃CN 30-50% en TFA 0,1%/H₂O durante 12 min para dar el compuesto del título (0,052 g, 77%). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,59 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (m, 2H), 5,74 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,29 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 1,72 (m, 4H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. Para C₂₃H₂₆N₄O, 375,2 (M+H), hallado 375,1.

50

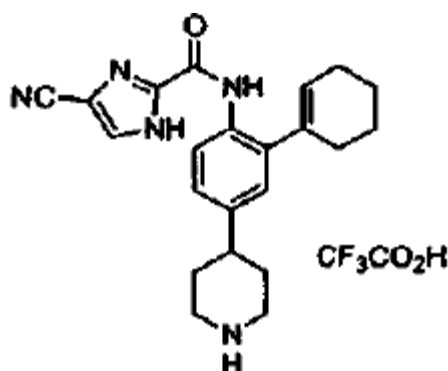
55

Ejemplo 14

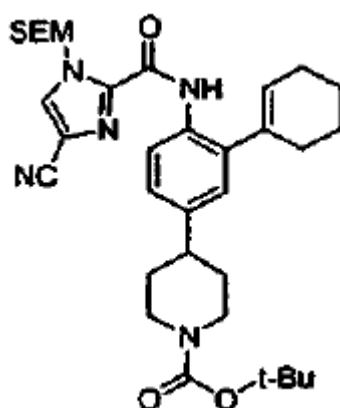
60

Ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, sal de la (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido trifluoroacético

65



a) Éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidin-1-carboxílico



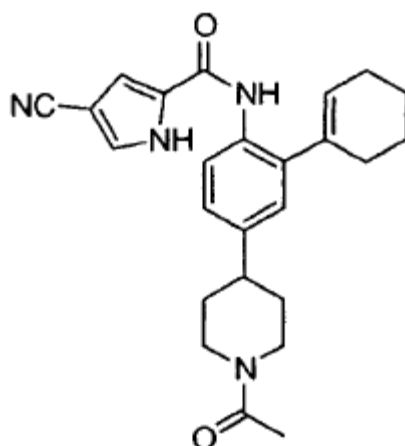
A una solución de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato, sal potásica (3,34 g, 10,9 mmol) (como la preparada en el Ejemplo 3, paso (d)) en 20 ml de DCM, se añadió DIEA (3,8 ml, 21,8 mmol) y PyBroP (5,6 g, 12,0 mmol) y la reacción se agitó a 25°C durante 15 min. Se añadió una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (3,9 g, 10,9 mmol) (como la preparada en el Ejemplo 13, paso (d)) en 10 ml de DCM y la reacción se agitó durante 8 h a 25°C. La reacción se diluyó con EtOAc (60 ml) y se lavó con NaHCO₃ (2 x 60 ml) y salmuera (100 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y después se concentró. El compuesto del título se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 2% EtOAc/DCM para dar 5,5 g (85%) del compuesto del título como un aceite amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₃H₄₇N₅O₄Si, 606,2 (M+H), hallado 606,2.

b) Ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, sal de la (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido trifluoroacético

A una solución del éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (1,5 g, 2,5 mmol) (preparado en el paso previo) en 10 ml de DCM y 0,3 ml de EtOH, se añadieron 3 ml de TFA y la solución se agitó durante 3 h a 25°C. La reacción se diluyó con 5 ml de EtOH y después se concentró. El residuo cristalizó en metanol y éter etílico dando 0,85 g (70%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,18 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,76 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,30 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 1,75 (m, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₂H₂₅N₅O, 376,2 (M+H), hallado 376,2.

Ejemplo 15

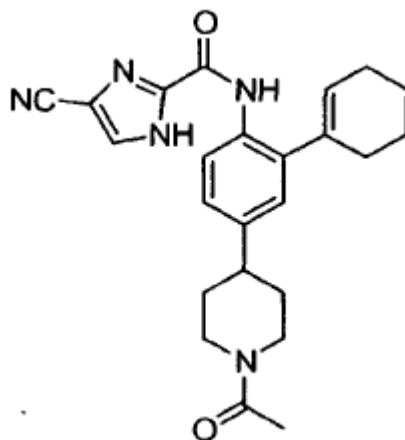
[4-(1-Acetil-piperidin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico



20 El compuesto del título se preparó a partir de sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico (como se ha preparado en el Ejemplo 13, etapa (e)) según el procedimiento en el Ejemplo 37. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,82 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,88 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,98. (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,29 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,80 (m, 8H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$, 417,2 (M+H), hallado 417,1.

25 **Ejemplo 16**

[4-(1-Acetil-piperidin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



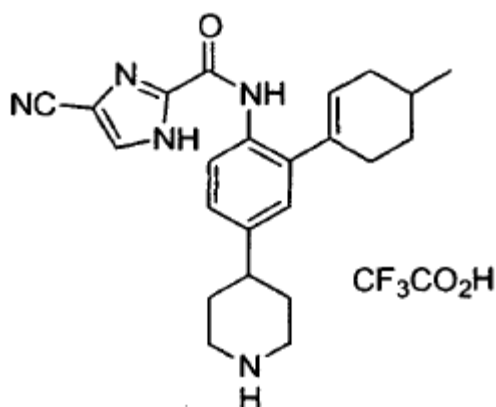
50 El compuesto del título se preparó a partir de la sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en el Ejemplo 13, etapa (b)) según el procedimiento en el Ejemplo 37: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 13,12 (s a, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,84 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,30 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,80 (m, 8H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$, 418,2 (M+H), hallado 418,1.

55 **Ejemplo 17**

Sal de ácido trifluoroacético de [2-(4-metil-ciclohex-1-enil)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

60

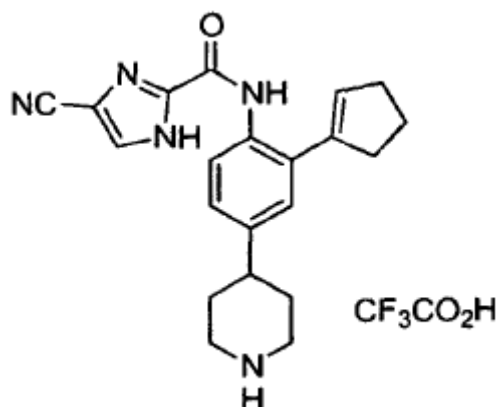
65



El compuesto del título se preparó a partir de sal de potasio de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato (como se ha preparado en el Ejemplo 3, etapa (d)) y éster terc-butílico del ácido 4-[4-amino-3-(4-metil-ciclohex-1-enil)-fenil]-piperidin-1-carboxílico (preparado según el procedimiento en el Ejemplo 13, etapa (d), sustituyendo ácido 4-metil-1-ciclohex-1-enilborónico por ácido ciclohex-1-enilborónico) según el procedimiento por el Ejemplo 14: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,18 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,80 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,30 (m, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,92 (m, 5H), 1,54 (m, 1H), 1,12 (d, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₂₃H₂₇N₅O, 390,2 (M+H), hallado 390,2.

25 **Ejemplo 18**

Sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclopent-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

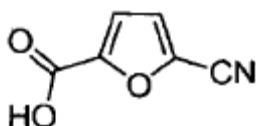


El compuesto del título se preparó a partir de la sal de potasio de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato (como se ha preparado en el Ejemplo 3, etapa (d)) y éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-3-ciclopent-1-enil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (preparado según el procedimiento en el Ejemplo 13, etapa (d), sustituyendo ácido ciclopenten-1-ilborónico por ácido ciclohex-1-enilborónico) según el procedimiento por el Ejemplo 14. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14,25 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,00 (m, 3H), 2,80 (m, 2H), 1,92 (m, 5H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₂₁H₂₃N₅O, 362,2 (M+H), hallado 362,2.

55 **Ejemplo 19**

A continuación se describe un procedimiento alternativo para la síntesis del producto intermedio descrito en el Ejemplo 1.

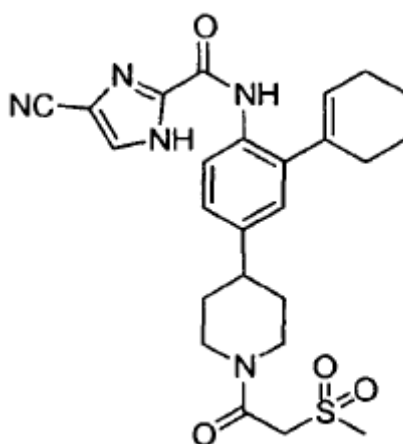
Acido 5-ciano-furano-2-carboxílico



Un matraz redondo de tres bocas de 250 ml equipado con un agitador mecánico, una manta calefactora y un condensador se cargó con ácido 5-formil-2-furanocarboxílico (9,18 g, 65,6 mmoles) y piridina (60 ml). Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (5,01 g, 72,2 mmoles) y la mezcla se calentó a 85 °C. Se añadió anhídrido acético (40 ml) y la reacción se agitó a 85 °C durante 3 h, tiempo después del cual el disolvente se evaporó a 40 °C a presión reducida. El residuo se disolvió en agua, se basificó con disolución de NaOH 2,0 N a pH 9 y se extrajo con 4:1 de diclorometano/2-propanol hasta que la piridina se eliminó completamente (5 x 200 ml). Entonces, la disolución acuosa se acidificó con disolución de HCl 2,0 N a pH 2, se saturó con NaCl sólido y se extrajo con 4:1 de diclorometano/2-propanol (5 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío a sequedad. El residuo se cristalizó en diclorometano dando 6,80 g del compuesto del título como un sólido blanco (76 %). Espectro de masas (ESI-neg, m/z) Calcd. para C₆H₃NO₃, 136,0 (M-H), hallado 136,1. El espectro de RMN ¹H estuvo de acuerdo con la estructura asignada.

Ejemplo 20

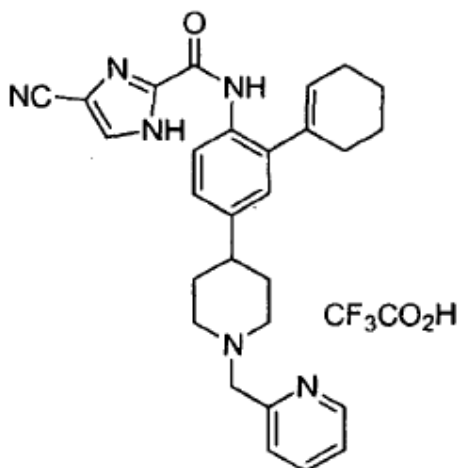
{2-Ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metanosulfonil-acetil)-piperidin-4-il]-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



Un matraz se cargó con ácido metanosulfonilacético (14 mg, 0,10 mmoles), EDCI (30 mg, 0,15 mmoles), HOBT (14 mg, 0,10 mmoles), DIEA (36 µl, 0,20 mmoles) y 0,5 ml de DCM y se agitó a 25 °C. Después de 10 min se añadió una disolución que contenía sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (40 mg, 0,08 mmoles) (como se ha preparado en el Ejemplo 20, etapa (b)) y NEt₃ (14 µl, 0,09 mmoles) en 0,5 ml de DCM y la reacción se dejó avanzar durante 10 h a 25 °C. La mezcla de reacción se cargó sobre un cartucho de SPE de 5 g (sílice) y el compuesto del título se eluyó con 10 % de EtOH/EtOAc dando 10 mg (25 %) de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 11,60 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,86 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 2,30 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 1,84 (m, 5H), 1,72 (m, 1H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₂₅H₂₉N₅O₄S, 496,2 (M+H), hallado 496,2.

Ejemplo 21

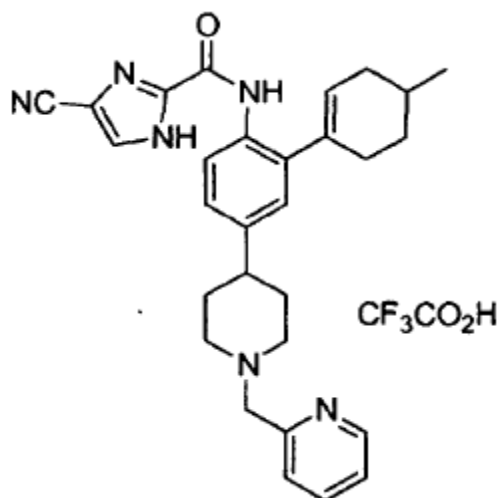
Sal de ácido trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



Un matraz se cargó con sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (88 mg, 0,18 mmoles) (como se ha preparado en el Ejemplo 14, etapa (b)), piridin-2-carbaldehído (17 μ l, 0,21 mmoles), NEt_3 (30 μ l, 0,21 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (56 mg, 0,25 mmoles) y 0,8 ml de 1,2-dicloroetano y se agitó durante 10 h a 25 $^\circ\text{C}$. El disolvente se evaporó, y el compuesto del título se purificó por RP-HPLC (C18), eluyendo con 30-50 % de CH_3CN en 0,1 % de TFA/ H_2O durante 20 min dando 81 mg (78 %) de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14,25 (s a, 1H), 9,90 (s a, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,76 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,20 (m, 4H), 2,00 (m, 4H), 1,72 (m, 4H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}$, 467,2 (M+H), hallado 467,2.

Ejemplo 22

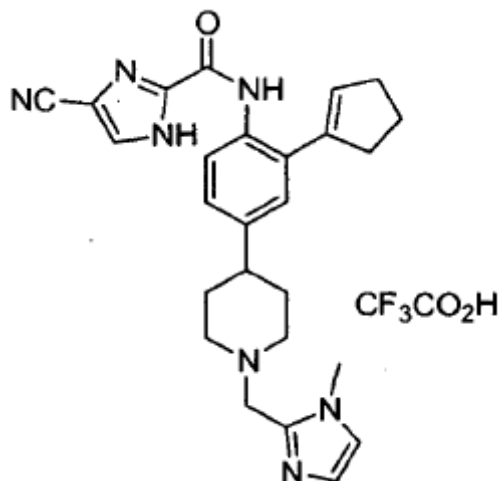
Sal de ácido trifluoroacético de [2-(4-metil-ciclohex-1-enil)-4-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



Este compuesto se preparó según el procedimiento en el Ejemplo 21 a partir de [2-(4-metil-ciclohex-1-enil)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en el Ejemplo 17) y piridin-2-carbaldehído. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14,25 (s a, 1H), 9,90 (s a, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,74 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,48-2,22 (m, 3H), 2,18-2,06 (m, 4H), 1,98-1,82 (m, 3H), 1,52 (m, 1H), 1,02 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}$, 481,2 (M+H), hallado 481,2.

Ejemplo 23

Sal de ácido trifluoroacético de [2-ciclopent-1-enil-4-[1-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

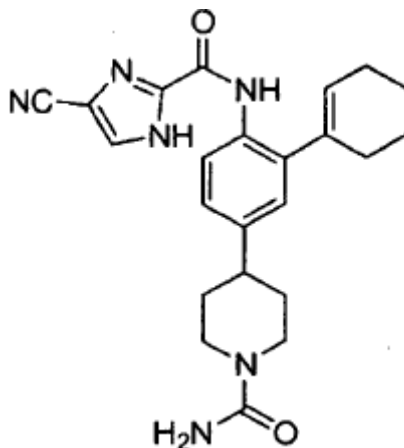


Este compuesto se preparó a partir de la sal de TFA de (2-ciclopent-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-

ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en el Ejemplo 18) y 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído según el procedimiento en el Ejemplo 21. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,03 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,02 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 2,82-2,40 (m, 7H), 2,13-1,84 (m, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₂₆H₂₉N₇O, 456,2 (M+H), hallado 456,2.

Ejemplo 24

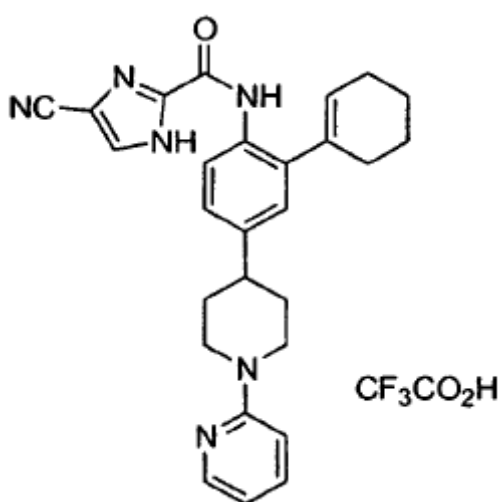
Amida de ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidin-1-carboxílico



Un matraz se cargó con sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H imidazol-2-carboxílico (51 mg, 0,10 mmoles) (como se ha preparado en el Ejemplo 14, etapa (b)), NEt₃ (22 μl, 0,15 mmoles), isocianato de trimetilsililo (16 μl, 0,11 mmoles) y 1,0 ml de DCM y se agitó durante 10 h a 25 °C. El disolvente se evaporó y el compuesto del título se purificó por RP-HPLC (C 18), eluyendo con 35-60 % de CH₃CN en 0,1 % de TFA/H₂O durante 11 min dando 30 mg (70 %) de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 14,28 (s a, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,00 (s a, 2H), 5,72 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 2,80-2,60 (m, 3H), 2,24-2,10 (m, 4H), 1,80-1,60 (m, 6H), 1,50 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₂₃H₂₆N₆O, 419,2 (M+H), hallado 419,0.

Ejemplo 25

Sal de ácido trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2'] biperidinil-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

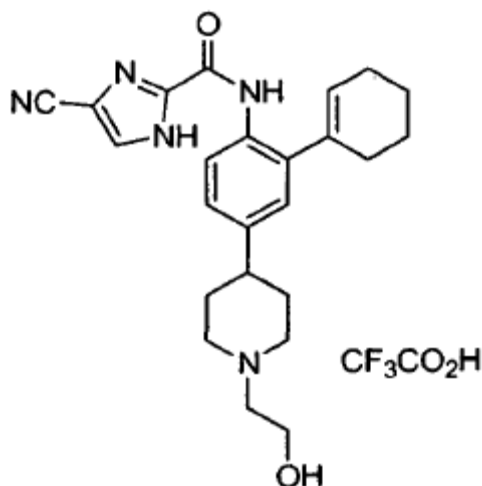


Un matraz se cargó con sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H imidazol-2-carboxílico (75 mg, 0,15 mmoles) (como se ha preparado en el Ejemplo 14, etapa (b)), K₂CO₃ (84 mg, 0,60 mmoles), 2-fluoropiridina (27 μl, 0,30 mmoles) y 0,3 ml de N,N-dimetilacetamida y se agitó durante 8 h a 120 °C. La reacción se diluyó con 3 ml de H₂O y el compuesto del título se purificó por RP-HPLC (C18), eluyendo con 30-50 % de CH₃CN en 0,1 % de TFA/H₂O durante 9 min dando 50 mg (75 %) de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,18 (d, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 5,82 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,30 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 1,96-1,74 (m, 6H). Espectro de masas

(ESI, m/z): Calcd. para $C_{27}H_{28}N_6O$, 453,2 (M+H), hallado 453,2.

Ejemplo 26

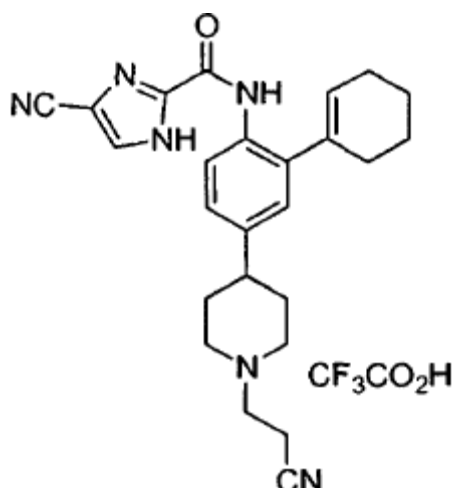
5 *Sal de ácido trifluoroacético de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico*



El compuesto del título se preparó a partir de sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en el Ejemplo 14, etapa (b)) e hidroxiacetaldehído según el procedimiento en el Ejemplo 21. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,18 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,14 (d, 2H), 5,82 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,30 (m, 4H), 2,20-1,98 (m, 4H), 1,96-1,74 (m, 4H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para $C_{24}H_{29}N_5O_2$, 420,2 (M+H), hallado 420,2.

Ejemplo 27

35 *Sal de ácido trifluoroacético de {4-[1-(2-ciano-etil)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico*

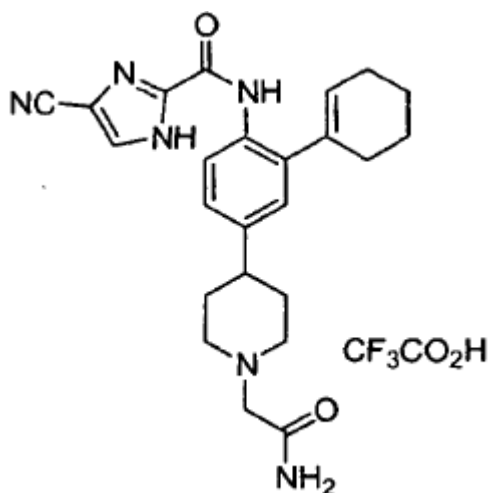


55 Un matraz se cargó con sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H imidazol-2-carboxílico (77 mg, 0,16 mmoles) (como se ha preparado en el Ejemplo 14, etapa (b)), NEt₃ (24 μl, 0,16 mmoles), acrilonitrilo (12 μl, 0,18 mmoles), 0,1 ml de MeOH y 1,0 ml de 1,2-dicloroetano y se agitó durante 1 h a 80 °C. La reacción se concentró y el compuesto del título se purificó por RP-HPLC (C 18), eluyendo con 30-50 % de CH₃CN en 0,1 % de TFA/H₂O durante 12 min dando 83 mg (95 %) de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,18 (d, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,82 (m, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,30 (m, 4H), 2,18-1,98 (m, 4H), 1,92-1,74 (m, 4H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para $C_{25}H_{28}N_6O$, 429,2 (M+H), hallado 429,2.

Ejemplo 28

65 *Sal de ácido trifluoroacético de [4-(1-carbamoilmetil-piperidin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-*

imidazol-2-carboxílico

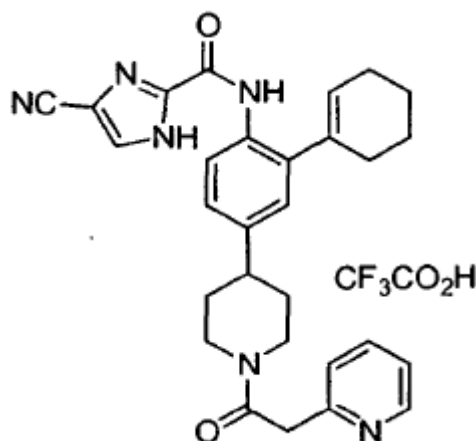
5
10
15
2025
30

Un matraz se cargó con sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (50 mg, 0,10 mmoles) (como se ha preparado en el Ejemplo 14, etapa (b)), NEt_3 (32 μl , 0,23 mmoles), 2-bromoacetamida (16 mg, 0,12 mmoles) y 0,5 ml de DCM y se agitó durante 4 h a 25 °C. La reacción se concentró y el compuesto del título se purificó por RP-HPLC (C 18), eluyendo con 30-50 % de CH_3CN en 0,1 % de TFA/ H_2O durante 12 min dando 42 mg (75 %) de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14,28 (s a, 1H), 9,78 (s, 1H), 9,50 (s a, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,76 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,20 (m, 4H), 1,98 (m, 4H), 1,80 (m, 4H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$, 433,2 (M+H), hallado 433,2.

Ejemplo 29

35

Sal de ácido trifluoroacético de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-2-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

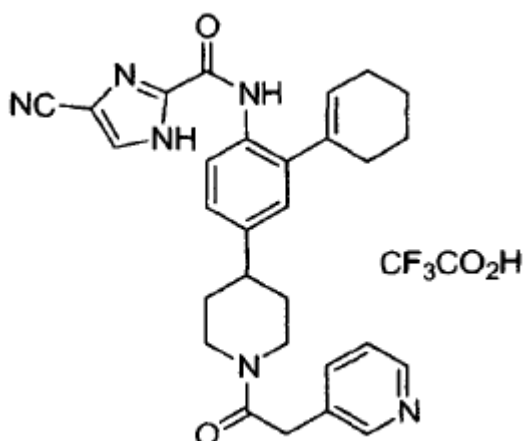
40
45
5055
60

Un matraz se cargó con sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H imidazol-2-carboxílico (25 mg, 0,05 mmoles) (como se ha preparado en el Ejemplo 14, etapa (b)), clorhidrato de ácido piridin-2-il-acético (10 mg, 0,06 mmoles), EDCI (12 mg, 0,06 mmoles), HOBT (8,0 mg, 0,06 mmoles), DIEA (36 μl , 0,20 mmoles) y 0,2 ml DMF y se agitó a 25 °C durante 10 h. La reacción se diluyó con 2 ml de H_2O y el compuesto del título se purificó por RP-HPLC (C18), eluyendo con 30-50 % de CH_3CN en 0,1 % de TFA/ H_2O durante 9 min dando 22 mg (70 %) de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,82 (d, 1H), 8,52 (t, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (m, 3H), 7,20 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,82 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,30 (m, 4H), 2,06-1,60 (m, 8H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2$, 495,2,2 (M+H), hallado 495,2.

Ejemplo 30

65

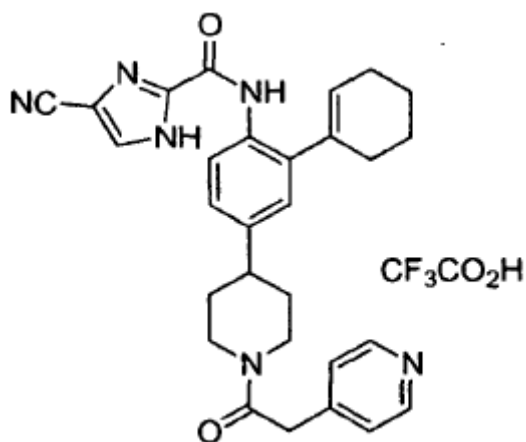
Sal de ácido trifluoroacético de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-3-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



20 El compuesto del título se preparó a partir de sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en el Ejemplo 14, etapa (b)) según el procedimiento en el Ejemplo 29 usando ácido piridin-3-il-acético. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,80 (m, 2H), 8,54 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,06 (t, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,78 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,36 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,28 (m, 4H), 2,06-1,70 (m, 7H), 1,62 (m, 1H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₂₉H₃₀N₆O₂, 495,2 (M+H), hallado 495,2.

25 **Ejemplo 31**

Sal de ácido trifluoroacético de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



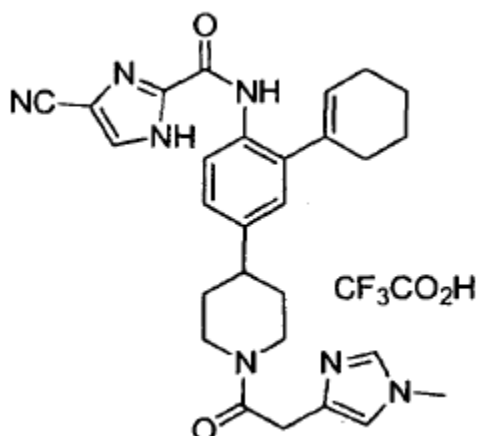
50 El compuesto del título se preparó a partir de sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en el Ejemplo 14, etapa (b)) según el procedimiento en el Ejemplo 29 usando ácido piridin-4-il-acético. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,78 (d, 2H), 8,12 (d, 1H), 8,00 (m, 3H), 7,18 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,80 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,24 (m, 4H), 2,00-1,70 (m, 7H), 1,64 (m, 1H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₂₉H₃₀N₆O₂, 495,2 (M+H), hallado 495,2.

55 **Ejemplo 32**

Sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-{1-[2-(1-Metil-1H-imidazol-4-il)-acetil]-piperidin-4-il}-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

60

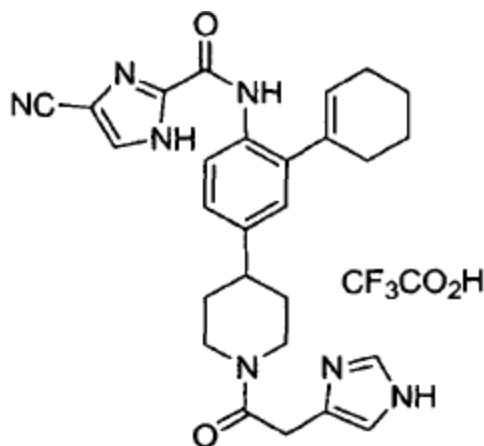
65



El compuesto del título se preparó a partir de sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en el Ejemplo 14, etapa (b)) según el procedimiento en el Ejemplo 29 usando ácido (1-metil-1H-imidazol-4-il)-acético. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,82 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 5,80 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,26 (m, 4H), 2,00-1,70 (m, 7H), 1,64 (m, 1H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_2$, 498,2 (M+H), hallado 498,2.

25 **Ejemplo 33**

Sal de ácido trifluoroacético de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-1H-imidazol-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



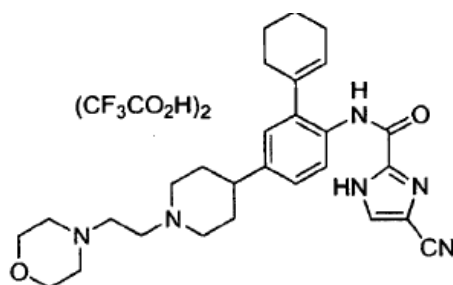
El compuesto del título se preparó a partir de sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en el Ejemplo 14, etapa (b)) según el procedimiento en el Ejemplo 29 usando ácido (1-metil-1H-imidazol-4-il)-acético. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,88 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,82 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,30 (m, 4H), 2,00-1,70 (m, 7H), 1,64 (m, 1H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_2$, 484,2 (M+H), hallado 484,2.

55 **Ejemplo 34**

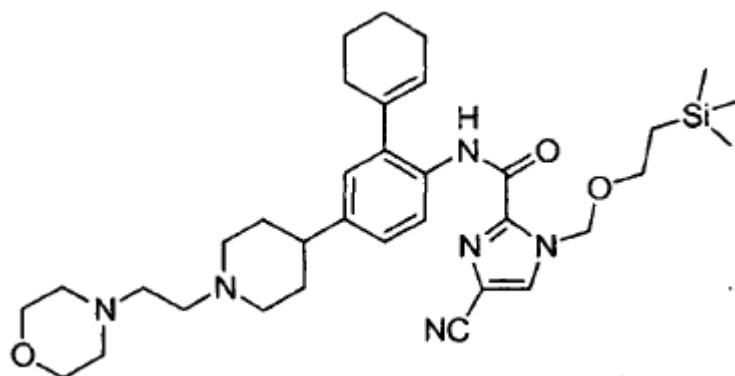
Sal de ácido di-trifluoroacético de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

60

65



a) {2-Ciclohex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico



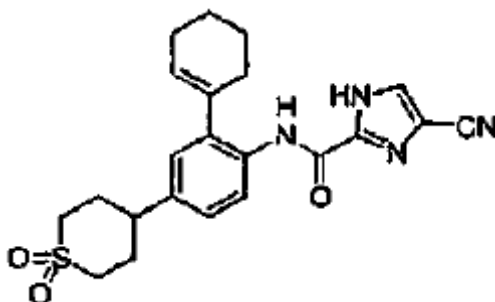
Un matraz se cargó con sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (830 mg, 1,34 mmoles) (como se ha preparado en el Ejemplo 39, etapa (a)), K_2CO_3 (600 mg, 4,34 mmoles), yoduro de sodio (40 mg, 0,27 mmoles), clorhidrato de 4-(2-cloro-etil)-morfolina (260 mg, 1,40 mmoles) y 5,0 ml de *N,N*-dimetilacetamida y se agitó durante 8 h a 80 °C. La reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ (2 x 50 ml), salmuera (50 ml) y se concentró. El compuesto del título se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 5 % de MeOH/DCM) dando 650 mg (78 %) de un sólido blanco. Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para $C_{34}H_{50}N_6O_3$ Si, 619,4 (M+H), hallado 619,3.

b) Sal de ácido trifluoroacético de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

A una disolución de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (650 mg, 1,05 mmoles) (como se ha preparado en la etapa previa) en 10 ml de DCM se añadieron 0,3 ml de EtOH y 3,0 ml de TFA, y la reacción se dejó avanzar durante 2 h a 25 °C. La reacción se diluyó con 10 ml de EtOH y se concentró. El compuesto del título se purificó por RP-HPLC (C18), eluyendo con 30-50 % de CH_3CN en 0,1 % de TFA/ H_2O durante 9 min dando 600 mg (80 %) de un sólido blanco. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,18 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,84 (m, 1H), 3,84 (m, 4H), 3,76 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,30-3,10 (m, 4H), 2,92 (m, 5H), 2,30 (m, 4H), 2,20-2,00 (m, 4H), 1,90-1,74 (m, 4H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para $C_{28}H_{36}N_6O_2$, 489,2, hallado 489,2.

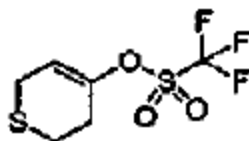
Ejemplo 35

[2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-1 λ_6 -tiopiran-4-il)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-carboxílico



a) Éster 3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-ilico del ácido trifluorometanosulfónico

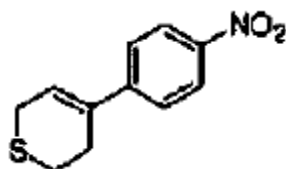
5



10 Se añadió una solución de tetrahidro-tiopiran-4-ona (1,00 g, 8,61 mmol) en 10 ml de THF a una solución de LDA (2,0 M, 4,52 ml, 9,04 mmol) en 20 ml de THF a -78°C en atmósfera de Ar. La mezcla se calentó hasta TA y se agitó durante 0,5 h, y a continuación se enfrió de nuevo hasta -78°C . Se añadió una solución de N-feniltrifluorometanosulfonimida (3,42 g, 9,47 mmol) en 10 ml de THF. La mezcla resultante se calentó hasta TA y se agitó durante 0,5 h en atmósfera de Ar. Tratada con 200 ml de EtOAc, la mezcla se lavó con H_2O (3 x 50 ml), salmuera (50 ml) y se secó (Na_2SO_4). La eliminación del disolvente a presión reducida seguido de cromatografía ultrarrápida del residuo sobre gel de sílice (hexano-3% EtOAc/hexano) dio 810 mg (38%) del compuesto del título como un aceite incoloro. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 6,01 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,86 (dd, 2H, $J = 5,7, 5,7$ Hz), 2,58-2,64 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_6\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_3\text{S}_2$, 249,0 (M+H), hallado 249,3.

20 b) 4-(4-Nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-tiopirano

25



30 A una mezcla de ácido 4-nitrofenilborónico (418 mg, 2,50 mmol), éster 3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-ilico del ácido trifluorometanosulfónico (preparado en el paso previo, 931 mg, 3,75 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (433 mg, 0,375 mmol) y cloruro de litio (LiCl) (212 mg, 5,0 mmol) en 20 ml de 1,4-dioxano, se añadió una solución de Na_2CO_3 2,0 M (3,13 ml, 6,25 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 2 h y a continuación se enfrió hasta TA. Tratada con 200 ml de EtOAc, la mezcla se lavó con H_2O (2 x 30 ml), salmuera (30 ml) y se secó (Na_2SO_4). La eliminación del disolvente a presión reducida seguido de cromatografía ultrarrápida del residuo en gel de sílice (1-3% EtOAc/hexano) dio 470 mg (85%) del compuesto del título como un aceite marrón claro. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 8,19 (d, 2H, $J = 9,1$ Hz), 7,48 (d, 2H, $J = 9,1$ Hz), 6,36 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,91 (t, 2H, $J = 5,7$ Hz), 2,72 (m, 2H).

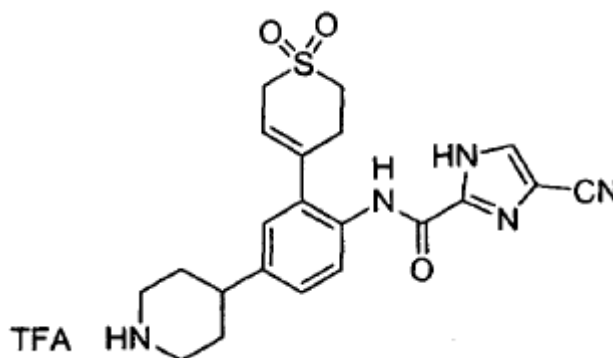
Ejemplo 36

40 Sal de ácido trifluoroacético de [2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

45

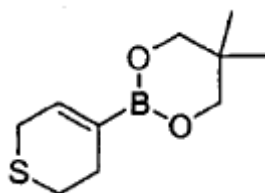
50

55



a) 2-(3,6-Dihidro-2H-tiopiran-4-il)-5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinano

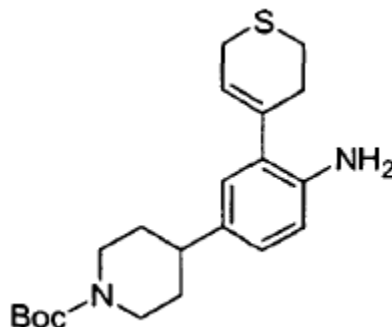
60



65

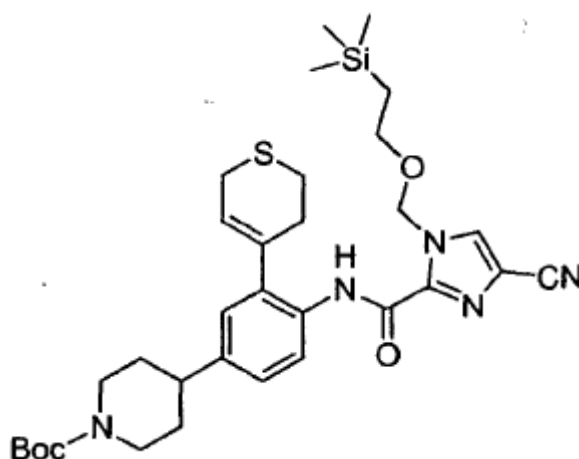
Una mezcla de éster de 3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-ilo de ácido trifluorometanosulfónico (como se ha preparado en el Ejemplo 35, etapa (a), 500 mg, 2,01 mmoles), bis(glicolato de neopentil)diboro (478 mg, 2,11 mmoles), Pd(dppf)Cl₂ (147 mg, 0,20 mmoles) y KOAc (592 mg, 6,03 mmoles) en 8 ml de 1,4-dioxano se agitó a 80 °C durante 8 h bajo Ar, y luego se enfrió a ta. Se trató con 50 ml de EtOAc, la mezcla se lavó con H₂O (2 x 10 ml), salmuera (10 ml) y se secó (Na₂SO₄). La eliminación del disolvente a presión reducida seguido de cromatografía ultrarrápida del residuo sobre gel de sílice (0-5 % de EtOAc/DCM) dio 351 mg (82 %) del compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ 6,62 (m, 1H), 3,63 (s, 4H), 3,21 (m, 2H), 2,68 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 2,37 (m, 2H), 0,96 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₁₀H₁₇BO₂S, 213,1 (M+H), hallado 213,1.

b) Éster terc-butílico del ácido 4-[4-amino-3-(3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-il)-fenil]-piperidin-1-carboxílico



A una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-piperidin-1-carboxílico (como se ha preparado en el Ejemplo 13, etapa (c), 200 mg, 0,563 mmoles), 2-(3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-il)-5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinano (como se ha preparado en la etapa previa, 131 mg, 0,619 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (65 mg, 0,056 mmoles) en 5 ml de 1,4-dioxano se añadió disolución ac de Na₂CO₃ 2,0 M (2,25 ml, 4,5 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 7 h bajo Ar, y luego se enfrió a ta. Se trató con 50 ml de EtOAc, la mezcla se lavó con H₂O (3 x 15 ml), salmuera (20 ml) y se secó (Na₂SO₄). La eliminación del disolvente a presión reducida seguido de cromatografía ultrarrápida del residuo sobre gel de sílice (15-30 % de EtOAc/hexano) dio 141 mg (67 %) del compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ 6,91 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 5,91 (m, 1H), 4,22 (s a, 2H), 3,66 (s a, 2H), 3,29-3,31 (m, 2H), 2,87 (dd, 2H, J = 5,7, 5,7 Hz), 2,77 (m, 2H), 2,47-2,56 (m, 3H), 1,78 (d, 2H, J = 12,6 Hz), 1,50-1,63 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₂₁H₃₀N₂O₂S, 375,2 (M+H), hallado 375,2.

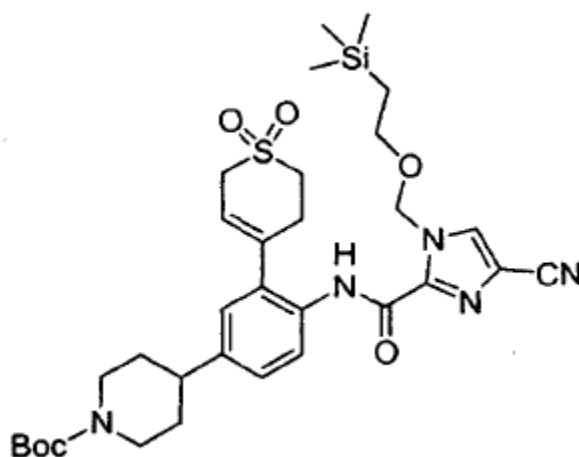
c) Éster terc-butílico del ácido 4-[4-{{4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-(3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-il)-fenil]-piperidin-1-carboxílico



A una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-[4-amino-3-(3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-il)-fenil]-piperidin-1-carboxílico (como se ha preparado en la etapa previa, 45 mg, 0,12 mmoles), 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H* imidazol-2-carboxilato de potasio (como se ha preparado en el Ejemplo 3, etapa (d), 44 mg, 0,144 mmoles) y PyBroP (67 mg, 0,144 mmoles) en 2 ml de DMF se añadió DIEA (42 µl, 0,24 mmoles). La mezcla resultante se agitó a TA durante 4 h bajo Ar. Se trató con 30 ml de EtOAc, la mezcla se lavó con H₂O (3 x 10 ml), salmuera (10 ml) y se secó (Na₂SO₄). La eliminación del disolvente a presión reducida seguido de cromatografía ultrarrápida del residuo sobre gel de sílice (1-2 % de EtOAc/DCM) dio 64 mg (85 %) del compuesto del título como un aceite amarillo claro. RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ 9,51 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,78 (s, 1H), 7,16 (dd, 1H, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 6,00 (m, 1H), 5,92 (s, 2H), 4,25 (s a, 2H), 3,66 (t, 2H, J = 8,2), 3,42 (m, 2H), 2,93 (dd, 2H, J = 5,7, 5,7 Hz), 2,79

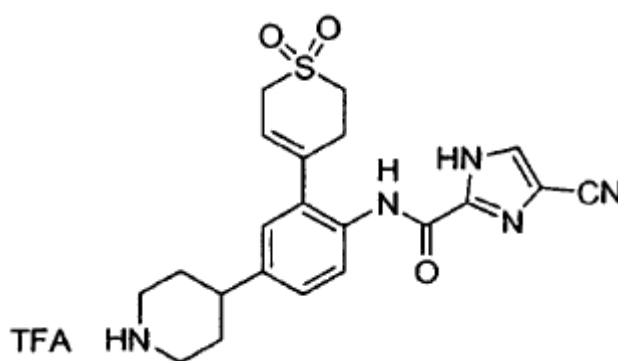
(m, 2H), 2,63 (dddd, 1H, J = 12,3, 12,3, 3,3, 3,3 Hz), 2,49-2,56 (m, 2H), 1,82(d, 2H, J = 12,8 Hz), 1,56-1,66 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 0,97 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 0,00 (s, 9H).

d) *Éster terc-butílico del ácido 4-[4-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-3-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-fenil]-piperidin-1-carboxílico*



Una disolución de ácido 3-cloroperoxisbenzoico (91 mg, 0,404 mmoles, 77 %) en 1 ml de DCM se añadió lentamente a éster terc-butílico del ácido 4-[4-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-3-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-fenil]-piperidin-1-carboxílico (como se ha preparado en la etapa previa, 120 mg, 0,192 mmoles) en 3 ml de DCM a -78 °C bajo Ar. La mezcla se agitó a -78 °C durante 15 min, y luego se calentó a ta. Se trató con 40 ml de EtOAc, la mezcla se lavó con 15 % de Na₂SO₃ (5 ml), disolución ac sat de NaHCO₃ (2 x 10 ml), H₂O (10 ml), salmuera (10 ml) y se secó (Na₂SO₄). La eliminación del disolvente a presión reducida seguido de cromatografía ultrarrápida del residuo sobre gel de sílice (2-10 % de EtOAc/DCM) dio 85 mg (67 %) del compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ 9,23 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,80 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 5,93 (s, 2H), 5,75 (t, 1H, J = 4,1 Hz), 4,25 (s a, 2H), 3,86 (s a, 2H), 3,66 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 3,29 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,03 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 2,74-2,86 (m, 2H), 2,64 (dddd, 1H, J = 12,3, 12,3, 3,3, 3,3 Hz), 1,82 (d, 2H, J = 12,3 Hz), 1,55-1,65 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 0,98 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 0,01 (s, 9H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₃₂H₄₅N₅O₆SSi, 656,3 (M+H), hallado 656,7.

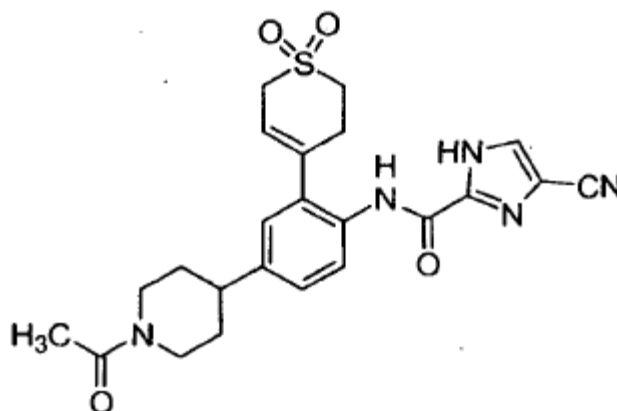
e) *[2-(1,1-Dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, sal de ácido trifluoroacético*



A una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-[4-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-3-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-fenil]-piperidin-1-carboxílico (como se ha preparado en la etapa previa, 81 mg, 0,123 mmoles) en 6 ml de DCM se añadieron 0,20 ml de EtOH, seguido de 2 ml de TFA. La disolución resultante se agitó a TA durante 3 h. La eliminación del disolvente a presión reducida dio 64 mg (96 %) del compuesto del título como un sólido blanco. RMN ¹H (CD₃OD; 400 MHz): δ 8,02 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 5,71 (t, 1H, J = 4,2 Hz), 3,83 (s a, 2H), 3,51 (d, 2H, J = 12,4 Hz), 3,33 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,15 (td, 2H, J = 13,1, 2,6 Hz), 3,01 (m, 2H), 2,94 (dddd, 1H, J = 12,2, 12,2, 3,5, 3,5 Hz), 2,08 (d, 2H, J = 12,9 Hz), 1,91 (m, 2H, J = 13,3, 13,3, 13,3, 3,8 Hz). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₂₁H₂₃N₅O₃S, 426,2 (M+H), hallado 426,2.

Ejemplo 37

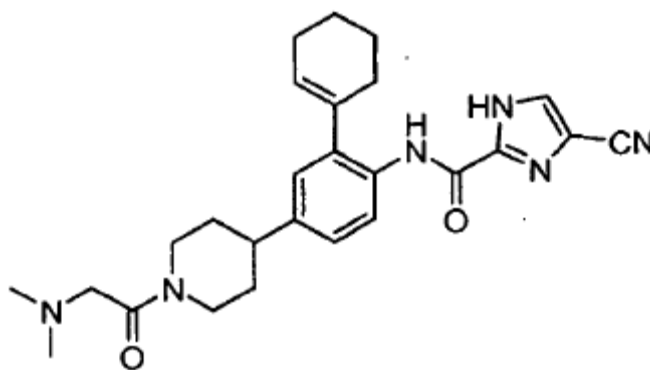
[4-(1-Acetil-piperidin-4-il)-2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



A una suspensión de sal de ácido trifluoroacético de [2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en el Ejemplo 36, etapa (e), 62 mg, 0,115 mmoles) en 4 ml de 1:1 de DCM/DMF a TA se añadió DIEA (60 µl, 0,345 mmoles). La mezcla se agitó durante 5 min, luego se añadió anhídrido acético (11 µl, 0,121 mmoles) lentamente a la mezcla, y la mezcla resultante se agitó a TA durante 0,5 h. Se trató con 40 ml de EtOAc, la mezcla se lavó con H₂O (2 x 20 ml). Las fases acuosas se extrajeron con EtOAc (4 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (1-4 % de MeOH/DCM) dando 50,9 mg (95 %) del compuesto del título como un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ 13,0 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,26 (dd, 1H, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 5,77 (t, 1H, J = 4,3 Hz), 4,84 (dt, 1H, J = 13,3, 2,1 Hz), 4,00 (dt, 1H, J = 13,3, 2,1 Hz), 3,89 (s a, 2H), 3,31 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 3,23 (td, 1H, J = 13,2, 2,5 Hz), 3,02 (m, 2H), 2,77 (dddd, 1H, J = 11,9, 11,9, 3,4, 3,4 Hz), 2,68 (ddd, 1H, J = 12,6, 12,6, 2,9 Hz), 2,18 (s, 3H), 1,70-1,97 (m, 4H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₂₃H₂₅N₅O₄S, 468,2 (M+H), hallado 468,1.

Ejemplo 38

{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-dimetilaminoacetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



Una mezclade ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, sal de la (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido trifluoroacético (preparada en el Ejemplo 14, paso (b), 655 mg, 1,30 mmol) en DCM (15 ml) se enfrió hasta 0°C y se añadió DIEA (0,92 ml, 5,2 mmol). A continuación se añadió por partes cloruro de dimetilaminoacetilo clorhidrato (211 mg, 1,3 mol) durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se dejó calentar a TA y se agitó durante 2 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo resultante se dividió entre salmuera y DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo obtenido se purificó en sílice (5% MeOH: DCM) para obtener 432 mg (70%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 9,49 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,01 (s, 1H), 5,82 (m, 1H), 4,75 (d, 1H, J = 13,4 Hz), 4,13 (d, 1H, J = 13,4 Hz), 3,57 (d, 1H, J = 14,2 Hz), 3,18 (d, 1H, J = 14,2 Hz), 3,12 (td, 1H, J = 13,3, 2,4 Hz), 2,73 (dddd, 1H, J = 11,9, 11,9, 3,8, 3,8 Hz), 2,65 (ddd, 1H, J = 13,3, 13,3, 2,4 Hz), 2,40 (s, 6H), 2,18-2,32 (m, 4H), 1,60-1,98 (m, 8H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₂₆H₃₂N₆O₂, 461,3 (M+H), hallado 461,2.

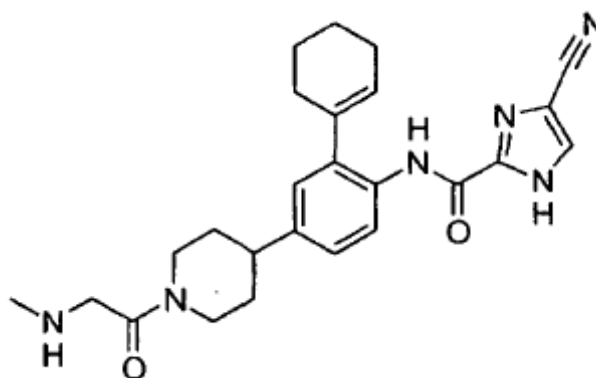
Ejemplo 38b

{2-Ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

5

10

15



20

La purificación por HPLC del Ejemplo 38a también proporcionó una pequeña cantidad de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico. RMN ^1H (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8,02 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,07 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, J = 2,4 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 5,73-5,68 (m, 1H), 4,60-4,51 (m, 1H), 3,76-3,68 (m, 1H), 3,20-3,11 (m, 1H), 2,81-2,70 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,22-2,13 (m, 4H), 1,88-1,66 (m, 6H), 1,66-1,46 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2$, 447,2 (M+H), hallado 447,3.

25

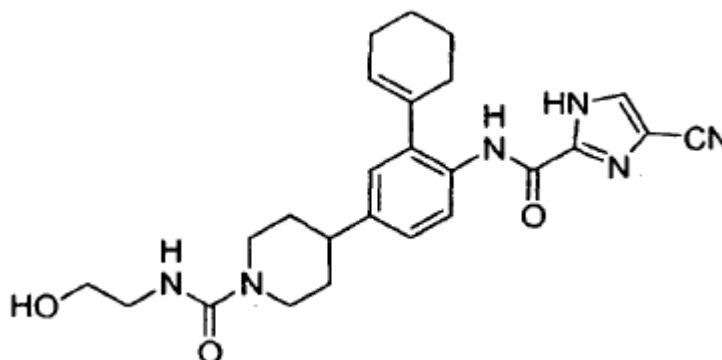
Ejemplo 39

(2-Hidroxi-etil)-amida de ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidin-1-carboxílico

30

35

40

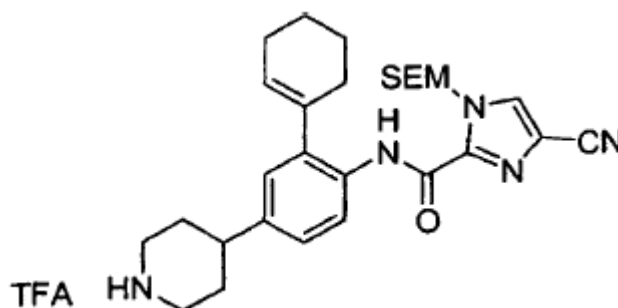


45

a) (2-Ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico, sal de ácido trifluoroacético

50

55



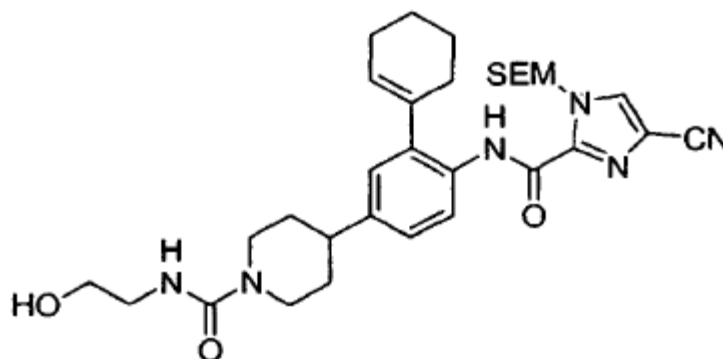
60

A una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-(4-[(4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino)-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (como se ha preparado en el Ejemplo 14, etapa (a), 81 mg, 0,123 mmoles) en 18 ml de DCM se añadió 1 ml de EtOH, seguido de 5 ml de TFA a 0 °C. La disolución resultante se agitó a TA durante 0,5 h, se trató con 20 ml de EtOH, seguido de 20 ml de n-PrOH y 5 ml de H_2O , la mezcla se concentró luego a presión reducida dando un sólido ligeramente amarillo. La cromatografía ultrarrápida del compuesto sobre gel de sílice (2-4 % de MeOH/DCM) dio 0,87 g (85 %) del compuesto del título como un sólido blanco. RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 9,70 (s, 1H), 9,66 (s a, 1H), 9,15 (s a, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,78 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 5,95 (s, 2H), 5,83 (m, 1H), 3,66 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 3,55 (d, 2H, J = 12,3 Hz), 2,95-3,11 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,18-2,33 (m, 4H), 1,99-2,15 (m, 4H), 1,82 (m, 4H), 0,97 (t, 2H,

65

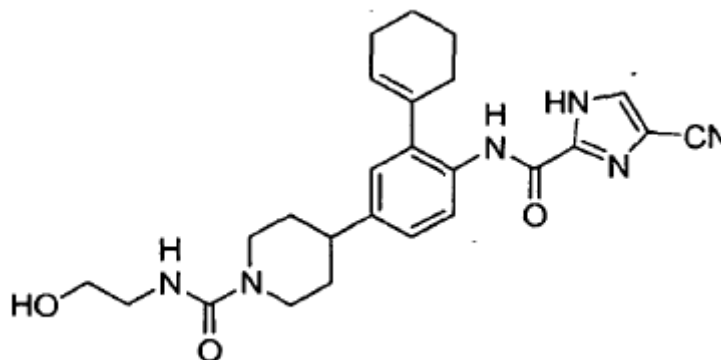
J = 8,3 Hz), 0,00 (s, 9H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para $C_{28}H_{39}N_5O_2Si$, 506,3 (M+H), hallado 506,1.

b) (2-Hidroxi-etil)-amida de ácido 4-(4-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidin-1-carboxílico



Una disolución de sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en la etapa previa, 116 mg, 0,192 mmoles) y DIEA (134 μ l, 0,770 mmoles) en 4 ml de DCM se añadió lentamente a disolución de trifosgeno (23 mg, 0,0768 mmoles) en 4 ml de DCM a -78°C bajo Ar. La mezcla se agitó a -78°C durante 15 min, se calentó hasta TA y se agitó durante 15 min y se enfrió a -78°C de nuevo. Se añadió una suspensión de 2-amino-etanol (350 μ l, 5,77 mmoles) en 4 ml de THF y la mezcla resultante se calentó a TA y se agitó durante 20 h bajo Ar. Se trató con 100 ml de EtOAc, la mezcla se lavó con H_2O (3 x 20 ml), salmuera (20 ml) y se secó (Na_2SO_4). La eliminación del disolvente a vacío seguido de cromatografía ultrarrápida del residuo sobre gel de sílice (10 % de EtOAc/DCM, luego 5 % de MeOH/DCM) dio 95 mg (83 %) del compuesto del título como un aceite incoloro. RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 9,68 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,77 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 5,94 (s, 2H), 5,83 (m, 1H), 4,96 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 4,11 (d, 2H, J = 13,3 Hz), 3,75 (ddd, 2H, J = 4,4 Hz), 3,66 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 3,44 (ddd, 2H, J = 5,0 Hz), 3,36 (t, 1H, J = 4,6 Hz), 2,91 (ddd, 2H, J = 13,0, 2,2 Hz), 2,66 (dddd, 1H, J = 12,2, 12,2, 3,3, 3,3 Hz), 2,18-2,33 (m, 4H), 1,75-1,91 (m, 6H), 1,67 (dddd, 2H, J = 12,9, 12,9, 12,9, 4,0 Hz), 0,97 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 0,00 (s, 9H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para $C_{31}H_{44}N_6O_4Si$, 593,3 (M+H), hallado 593,1.

c) (2-Hidroxi-etil)-amida de ácido 4-{4-[[4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidin-1-carboxílico



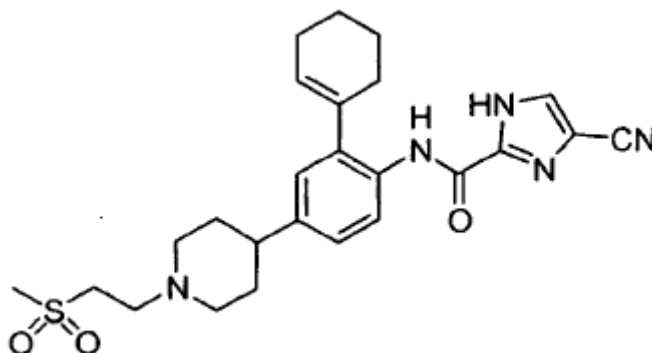
A una disolución de (2-hidroxi-etil)-amida de ácido 4-(4-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (como se ha preparado en la etapa previa, 95 mg, 0,16 mmoles) en 3 ml de DCM se añadieron 0,10 ml de EtOH seguido de 1,0 ml de TFA. La disolución resultante se agitó a TA durante 6 h. La eliminación del disolvente a presión reducida seguido de cromatografía ultrarrápida del residuo sobre gel de sílice (2-8 % de MeOH/DCM) dio 68 mg (92 %) del compuesto del título como un sólido blanco. RMN ^1H (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8,09 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,00 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H, J = 8,4, 2,2 Hz), 5,79 (m, 1H), 4,15 (dd, 2H, J = 13,3, 1,1 Hz), 3,61 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 3,27-3,32 (m, 2H), 2,90 (ddd, 2H, J = 13,0, 13,0, 2,5 Hz), 2,73 (dddd, 1H, J = 12,1, 12,1, 2,6, 2,6 Hz), 2,26 (m, 4H), 1,73-1,88 (m, 6H), 1,62 (dddd, 2H, J = 12,6, 12,6, 12,6, 4,0 Hz). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para $C_{25}H_{30}N_6O_3$, 463,2 (M+H), hallado 463,2.

Ejemplo 40

{2-Ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metanosulfonil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

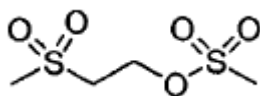
5

10



15 a) Éster de 2-metanosulfonil-etilo de ácido metanosulfónico

20



25

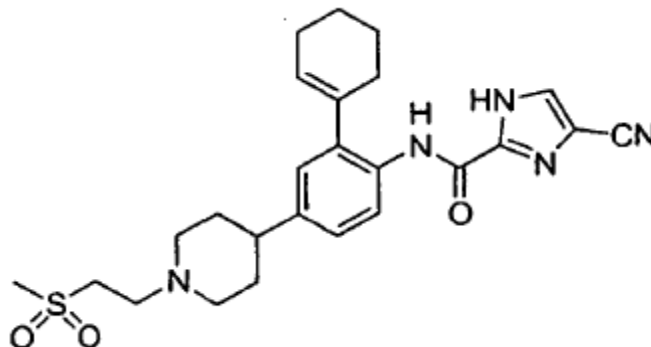
A una disolución de cloruro de metanosulfonilo (484 mg, 4,23 mmoles) en 15 ml de DCM a 0 °C se añadió 2-metanosulfonil-etanol (500 mg, 4,03 mmoles) en 10 ml de DCM, seguido de DIEA (1,05 ml, 6,05 mmoles) bajo Ar. La mezcla se calentó a TA y se agitó durante 20 h bajo Ar. La mezcla se trató con 100 ml de EtOAc y se lavó con H₂O (3 x 20 ml), salmuera (20 ml) y se secó (Na₂SO₄). La eliminación del disolvente a vacío dio 534 mg (66 %) del compuesto del título como un aceite marrón. RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ 4,67 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 3,46 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 3,11 (s, 3H), 3,04 (s, 3H).

30

b) {2-Ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metanosulfonil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

35

40



45

50

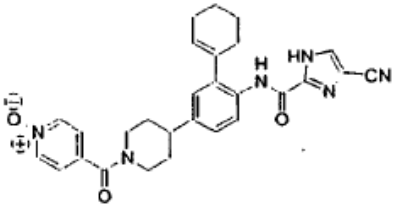
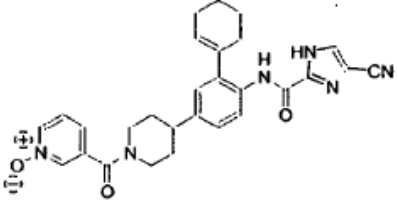
A una disolución de sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en el Ejemplo 14, etapa (b), 85 mg, 0,174 mmoles) y DIEA (91 μl, 0,521 mmoles) en 3 ml de DCM a TA se añadió éster de 2-metanosulfonil-etilo de ácido 2-metanosulfónico (como se ha preparado en la etapa previa, 42 mg, 0,208 mmoles). La mezcla resultante se agitó a TA durante 3 h. Se trató con 50 ml de EtOAc, la mezcla se lavó con H₂O (2 x 20 ml), salmuera (10 ml) y se secó (Na₂SO₄). La eliminación del disolvente a vacío seguido de cromatografía ultrarrápida del residuo sobre gel de sílice (1-3 % de MeOH/DCM) dio 54 mg (65 %) del compuesto del título como un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ 9,54 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 5,85 (m, 1H), 3,21 (t, 1H, J = 6,5 Hz), 3,09 (s, 3H), 3,02-3,11 (m, 2H), 2,92 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 2,52 (dddd, 1H, J = 12,1, 12,1, 3,3, 3,3 Hz), 2,18-2,34 (m, 4H), 2,18 (t, 2H, J = 10,8 Hz), 1,64-1,94 (m, 8H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₂₅H₃₁N₅O₃S, 482,2 (M+H), hallado 482,2.

55

Los siguientes compuestos han sido preparados según los ejemplos como se indica:

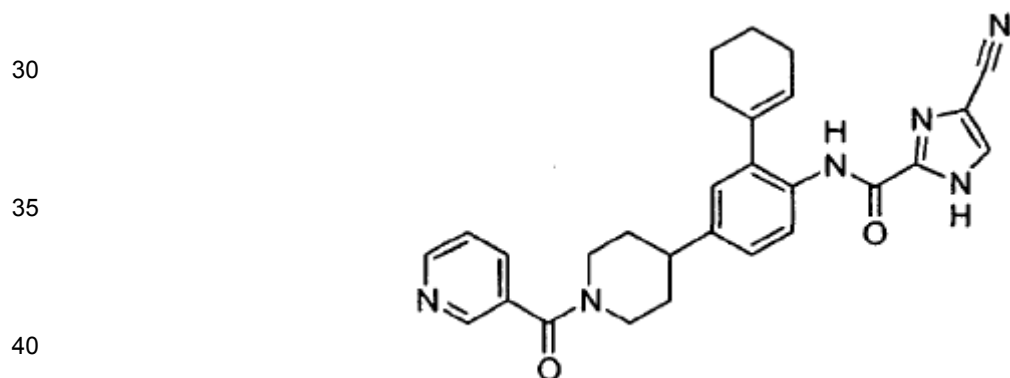
60

65

Example	Structure	Mass Spectrum [M+H] ⁺ Calcd.	Found	Formula	Proc. Of Ex
5					
10		497.2	497.2	C ₂₈ H ₂₈ N ₆ O ₃	29
15					
20		497.2	497.3	C ₂₈ H ₂₈ N ₆ O ₃	29

Ejemplo 43

{2-Ciclohex-1-enil-4-[1-(piridin-3-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



Una disolución de sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en el Ejemplo 14, etapa (b), 75,0 mg, 0,15 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml) se trató con Et₃N (64,1 μl, 0,46 mmoles) y se enfrió a 0 °C. La mezcla se trató con clorhidrato de cloruro de nicotinoílo (0,030 g, 0,17 mmoles) y se agitó a 0 °C durante 15 min, luego a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se adsorbió directamente sobre gel de sílice. La cromatografía en gel de sílice (10 % de MeOH en EtOAc) proporcionó el compuesto del título (61,0 mg, 83 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ 9,51 (s a, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,70-8,66 (m, 1H), 8,32 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,06-7,04 (m, 1H), 5,87-5,82 (m, 1H), 4,98-4,87 (m, 1H), 3,94-3,84 (m, 1H), 3,29-3,18 (m, 1H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 2,34-2,20 (m, 4H), 1,94-1,72 (m, 9H). CL-EM (ESI, m/z): Calcd. para C₂₈H₂₈N₆O₂, 481,2 (M+H), hallado 481,3.

Ejemplo 44

Sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-[1-[2-(2-hidroxi-etilamino)-acetil]-piperidin-4-il]-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

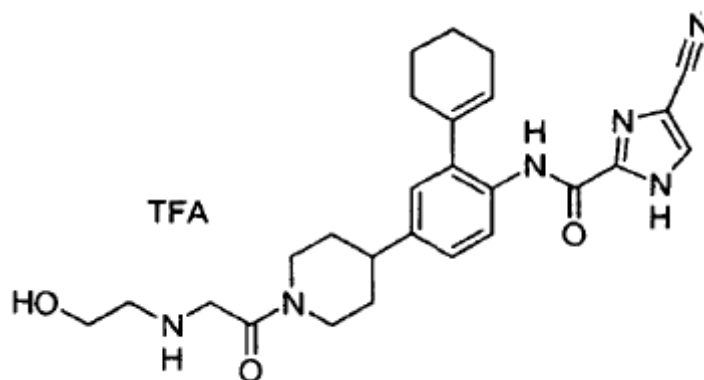
60

65

5

10

15

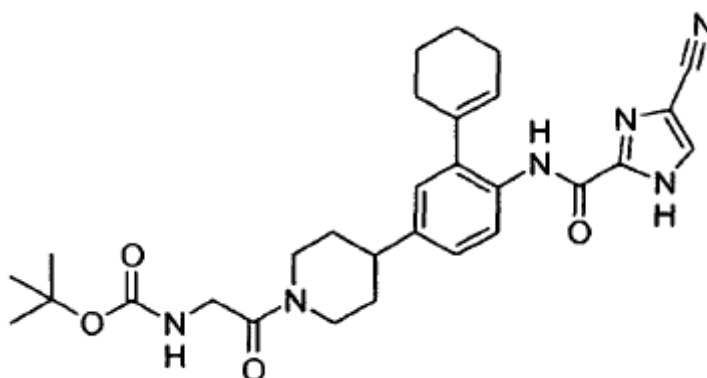


a) Éster *terc-butílico* del ácido [2-(4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil]-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-carbámico

20

25

30



35

40

Una disolución de N-BOC-glicina (0,29 g, 1,63 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) se trató con DIEA (0,85 ml, 4,90 mmoles), HOBT (0,26 g, 1,96 mmoles) y EDCI (0,38 g, 1,96 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se añadió a una suspensión de sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en el Ejemplo 14, etapa (b), 0,80 g, 1,63 mmoles) en CH_2Cl_2 (20 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. Los disolventes se evaporaron a vacío. La cromatografía en gel de sílice (50 % de EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto del título (0,41 g, 47 %) como un sólido blanco. RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 9,53 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 1H), 7,06 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,00 (s, 1H), 5,83 (s a, 1H), 5,76 (s a, 1H), 4,78-4,68 (m, 1H), 3,96-3,85 (m, 2H), 3,17-3,03 (m, 1H), 2,78-2,63 (m, 2H), 2,29 (s a, 2H), 2,22 (s a, 2H), 1,95-1,87 (m, 2H), 1,86-1,72 (m, 4H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). CL-EM (ESI, m/z): Calcd. para $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_4$ 533,3 (M+H), hallado 532,9.

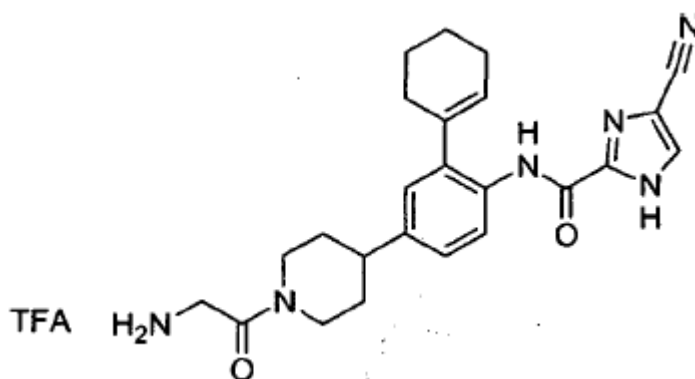
45

b) Sal de ácido trifluoroacético de {4-[1-(2-amino-acetil)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

50

55

60

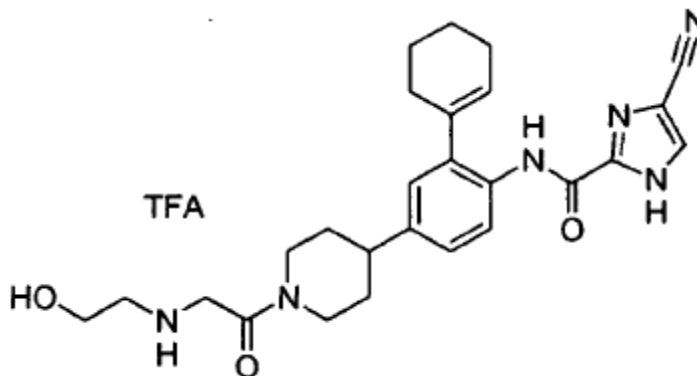


65

Una disolución de éster *terc-butílico* del ácido [2-(4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil]-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-carbámico (como se ha preparado en la etapa previa, 0,41 g, 0,77 mmoles) en CH_2Cl_2 (20 ml) se trató con EtOH (0,2 ml) y TFA (6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, y los disolventes se evaporaron a vacío. El material en bruto se usó directamente en la siguiente etapa. CL-EM (ESI, m/z):

Calcd. para $C_{24}H_{28}N_6O_2$ 433,2 (M+H), hallado 433,2.

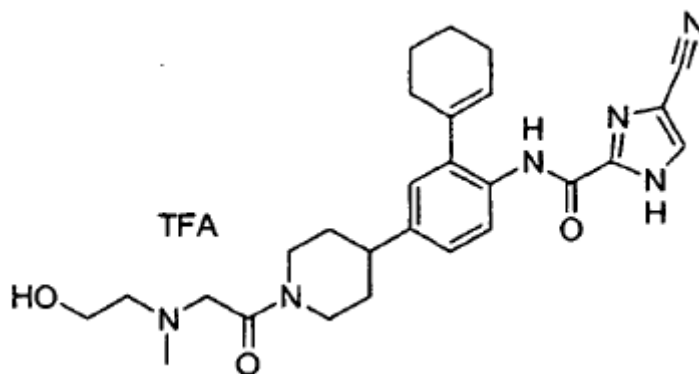
c) Sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-{1-[2-(2-hidroxi-etilamino)-acetil]-piperidin-4-il}-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



Una suspensión de sal de ácido trifluoroacético de {4-[1-(2-amino-acetil)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en la etapa previa, 0,42 g, 0,77 mmoles) en CH_2Cl_2 (20 ml) se trató con $Na(OAc)_3BH$ (0,33 g, 1,54 mmoles) y glioxal sólido (44,6 mg, 0,77 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se recogió en MeOH y los sólidos se separaron por filtración, y el filtrado se concentró a vacío. La HPLC de fase inversa (columna C-18) (20 % al 60 % de acetonitrilo en agua con 0,1 % de TFA durante 30 min) proporcionó el compuesto del título (83 mg, 19 % durante dos etapas) como un sólido blanco. RMN 1H (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8,16-8,09 (m, 1H), 8,05-8,01 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 5,84-5,79 (m, 1H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,24-3,91 (m, 2H), 3,89-3,80 (m, 2H), 3,28-3,18 (m, 2H), 2,92-2,79 (m, 2H), 2,28 (s a, 4H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,89-1,76 (m, 4H), 1,76-1,57 (m, 2H). CL-EM (ESI, m/z): Calcd. para $C_{26}H_{32}N_6O_3$ 477,2 (M+H), hallado 477,2.

Ejemplo 45

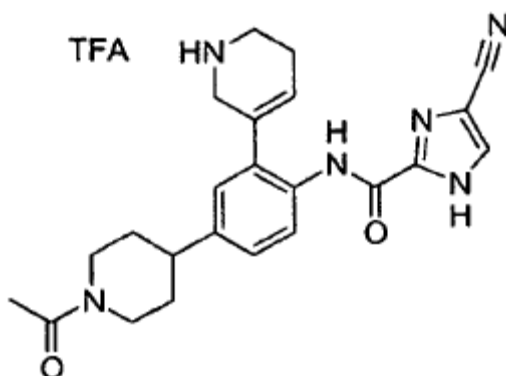
Sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-{1-[2-(2-hidroxi-etil)-metil-amino-acetil]-piperidin-4-il}-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



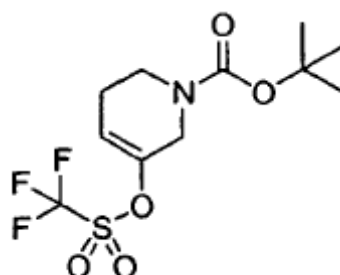
Una disolución de sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-{1-[2-(2-hidroxi-etilamino)-acetil]-piperidin-4-il}-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en el Ejemplo 44, etapa (c), 50,0 mg, 0,085 mmoles) en MeOH (3 ml) se trató con $Na(OAc)_3BH$ (39,5 mg, 0,19 mmoles) y 37 % de formaldehído acuoso (8,2 μ l, 0,10 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 h y los disolventes se eliminaron a vacío. La HPLC de fase inversa (columna C-18) (10 % al 50 % de acetonitrilo en agua con 0,1 % de TFA durante 30 min) proporcionó el compuesto del título (19,5 mg, 47 %) como un sólido blanco. RMN 1H (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8,12 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,02 (s, 1H), 7,19 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,0$ Hz), 7,09 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 5,84-5,79 (m, 1H), 4,72-4,64 (m, 1H), 4,39-4,23 (m, 2H), 3,84-3,79 (m, 1H), 3,31-3,21 (m, 1H), 3,03-2,94 (m, 6H), 2,92-2,80 (m, 2H), 2,32-2,24 (m, 4H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,90-1,76 (m, 5H), 1,78-1,59 (m, 2H). CL-EM (ESI, m/z): Calcd. para $C_{27}H_{34}N_6O_3$ 491,3 (M+H), hallado 491,2.

Ejemplo 46

Sal de ácido trifluoroacético de [4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-(1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

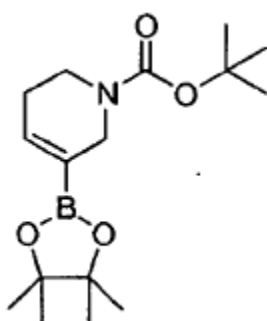


a) Éster *tert*-butílico del ácido 5-trifluorometanosulfonilo-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



Una disolución de LDA (23,4 ml, 35,1 mmoles, 1,5 M en ciclohex) en THF (50 ml) se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo Ar. La disolución se trató con éster *tert*-butílico del ácido 3-oxo-piperidin-1-carboxílico (5,00 g, 25,1 mmoles) como una disolución en THF (15 ml) mediante adición gota a gota y se agitó durante 15 min. La mezcla se trató con 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonimida (12,5 g, 35,1 mmoles) como disolución en THF (40 ml). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó 2,5 h. La reacción se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado, se diluyó con Et_2O y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró a vacío. La cromatografía en gel de sílice (5 % de EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto del título (2,45 g, 30 %) como un aceite incoloro. RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 5,97-5,89 (m, 1H), 4,09-4,01 (m, 2H), 3,54-3,45 (m, 2H), 2,36-2,26 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). CL-EM (ESI, m/z): Calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$ 332,1 (M+H), hallado 332,1.

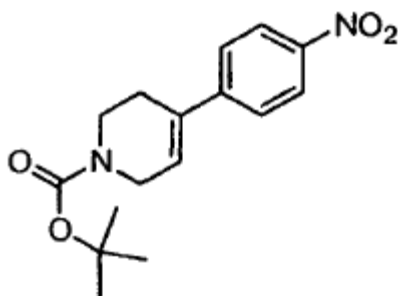
b) Éster *tert*-butílico del ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



PdCl_2dppf (0,16 g, 0,22 mmoles), KOAc (2,18 g, 22,2 mmoles), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (2,07 g, 8,13 mmoles) y dppf (0,12 g, 0,22 mmoles) se dispusieron en un matraz redondo, y el matraz se lavó con Ar. Una disolución desgasificada de éster *tert*-butílico del ácido 5-trifluorometanosulfonilo-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (como se ha preparado en la etapa previa, 2,45 g, 7,40 mmoles) en dioxano (70 ml) se añadió al matraz y se calentó a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 16 h. La mezcla se filtró a través de un embudo fritado de vidrio para eliminar el KOAc sólido, y el filtrado se concentró a vacío. La cromatografía en gel de sílice (5 % de EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto del título (1,62 g, 71 %) como un aceite incoloro. RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 6,69-6,60 (m, 1H), 3,98 (s a, 2H), 3,49-3,42 (m, 2H), 2,24-2,16 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,27 (s, 12H). CL-EM (ESI, m/z): Calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{BNO}_4$ 310,2 (M+H), hallado 311,0.

c) Éster *tert*-butílico del ácido 4-(4-nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

5



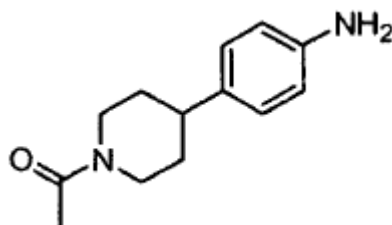
10

15

El compuesto del título se preparó por el procedimiento de acoplamiento de Suzuki del Ejemplo 35, etapa (b), usando ácido 4-nitrofenilborónico (167 mg, 1,00 mmol) y éster terc-butílico del ácido 4-trifluorometanosulfonilo-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (como se ha preparado en el Ejemplo 13, etapa (a), 295 mg, 1,00 mmol). La cromatografía en gel de sílice (10 % de EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto del título (273 mg, 90 %) como un aceite. RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 8,19 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,50 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,23 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

20

d) 1-[4-(4-Amino-fenil)-piperidin-1-il]-etanona



25

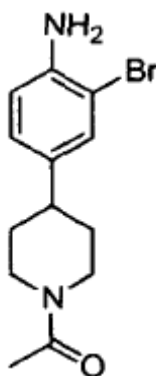
30

35

Una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-(4-nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (como se ha preparado en la etapa previa, 304 mg, 1,00 mmol) en una mezcla 1:1 de DCM/TFA (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró. El residuo se secó a vacío durante la noche, se recogió en CH_2Cl_2 (10 ml) y se enfrió a 0 °C. A esta disolución se añadió gota a gota Et_3N (280 μl , 2 mmoles), seguido de anhídrido acético (102 μl , 1 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con salmuera, y la fase orgánica se separó, se secó y se concentró. El producto resultante se redujo obteniéndose el compuesto del título (143 mg, 65 %) usando un procedimiento similar al Ejemplo 4, etapa (d). RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 6,97 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,64 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,75 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,13 (m, 3H), 2,66 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,57 (m, 2H).

40

e) 1-[4-(4-Amino-3-bromo-fenil)-piperidin-1-il]-etanona



45

50

55

Una disolución de 1-[4-(4-amino-fenil)-piperidin-1-il]-etanona (como se ha preparado en la etapa previa, 0,36 g, 1,66 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) se enfrió a -78 °C y se trató con NBS (0,28 g, 1,58 mmoles) como una suspensión en CH_2Cl_2 (4 ml). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró a vacío. El material en bruto se usó directamente en la siguiente reacción. CL-EM (ESI, m/z): Calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}$ 297,1 (M+H), hallado 297,1.

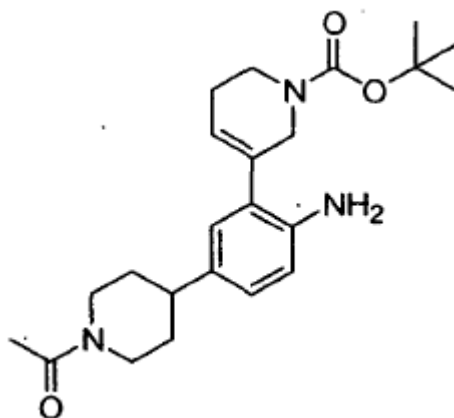
65

f) Éster terc-butílico del ácido 5-[5-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-amino-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

5

10

15



20

25

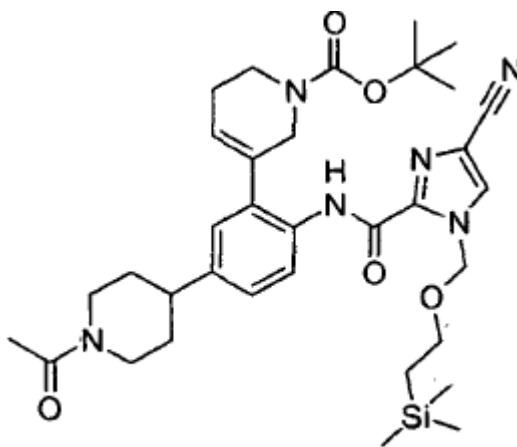
Una disolución de éster terc-butílico del ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (como se ha preparado en el Ejemplo 46, etapa (b), 0,62 g, 2,02 mmoles) y 1-[4-(4-amino-3-bromo-fenil)-piperidin-1-il]-etanona (como se ha preparado en la etapa previa, 0,20 g, 0,67 mmoles) en tolueno:EtOH (2:1, 9 ml) se trató con Na_2CO_3 acuoso 2,0 M (2,7 ml, 5,38 mmoles) y se desgasificó con sonicación bajo Ar. La mezcla se calentó a 80 °C, se trató con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (54 mg, 0,05 mmoles) y se agitó a 80 °C durante 4,5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título (0,25 g, 93 %) como un sólido blanquecino. CL-EM (ESI, m/z): Calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$ 422,2 (M+Na), hallado 422,0.

30

35

40

45



50

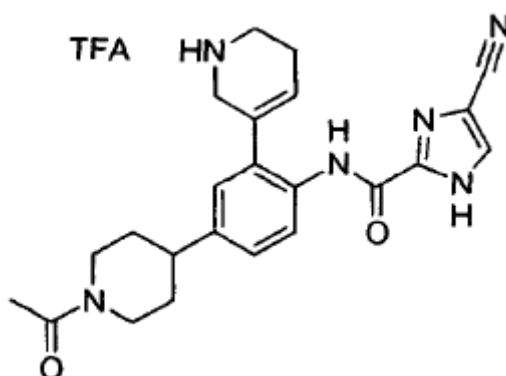
55

Una disolución de éster terc-butílico del ácido 5-[5-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-amino-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (como se ha preparado en la etapa previa, 0,25 g, 0,63 mmoles) en CH_2Cl_2 se trató con PyBroP (0,44 g, 0,94 mmoles) y ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico, sal de potasio (como se ha preparado en el Ejemplo 3, etapa (d), 0,21 g, 0,69 mmoles). La suspensión resultante se enfrió a 0 °C y se trató con DIEA (0,33 ml, 1,88 mmoles). Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró a vacío. La cromatografía en gel de sílice (25-45 % de EtOAc en hexanos, luego 100 % de EtOAc) proporcionó el compuesto del título (399 mg, 98 %) como un sólido blanco. CL-EM (ESI, m/z): Calcd. para $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_5\text{Si}$ 649,4 (M+H), hallado 649,9.

60

65

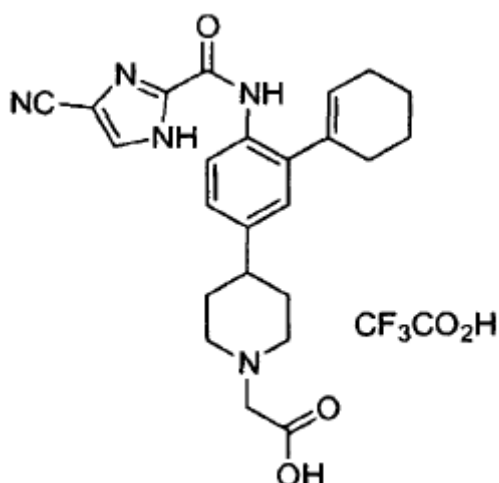
h) Sal de ácido trifluoroacético de [4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-(1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



Una disolución de éster terc-butílico del ácido 5-(5-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilaniletóximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (como se ha preparado en la etapa previa, 0,40 g, 0,61 mmoles) en CH_2Cl_2 (20 ml) y EtOH (0,4 ml) se trató con TFA (3 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Los disolventes se evaporaron a vacío, y el residuo se recogió inmediatamente en EtOH (25 ml) y se guardó a 5 °C durante 11 h. La disolución se concentró a vacío, y el residuo se recogió en CH_2Cl_2 (20 ml) y EtOH (0,4 ml), luego se trató con TFA (6 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y los disolventes se evaporaron a vacío. La HPLC de fase inversa (columna C-18) (10 al 80 % de acetonitrilo en agua con 0,1 % de TFA durante 30 min) proporcionó el compuesto del título (56,9 mg, 22 %) como un sólido blanco. RMN ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 8,06 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,32 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,22 (s, 1H), 6,10-6,03 (m, 1H), 4,74-4,64 (m, 2H), 4,11-4,02 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,50-3,37 (m, 2H), 3,29-3,20 (m, 1H), 2,93-2,82 (m, 1H), 2,80-2,69 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,98-1,84 (m, 2H), 1,78-1,54 (m, 2H). CL-EM (ESI, m/z): Calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2$ 419,2 (M+H), hallado 419,2.

Ejemplo 47

Sal de ácido trifluoroacético de ácido (4-{4-[[4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidin-1-il)-acético

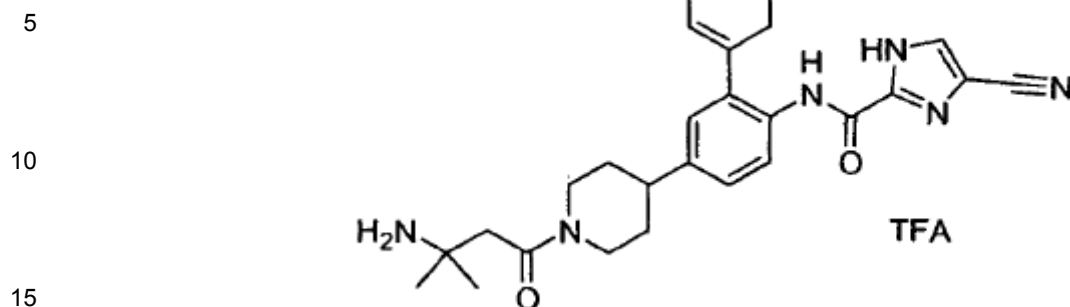


Un matraz se cargó con sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (33 mg, 0,067 mmoles) (como se ha preparado en el Ejemplo 14, etapa (b)), bromoacetato de t-butilo (10 μl , 0,067 mmoles), NEt_3 (20 μl , 0,135 mmoles) y 0,25 ml de DCM y se agitó durante 10 h a 25 °C. La mezcla de reacción se cargó sobre un cartucho SPE de 5 g (sílice) y 23 mg (70 %) de éster terc-butílico de ácido (4-{4-[[4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidin-1-il)-acético, se eluyó con 25 % de EtOAc/DCM. Este compuesto se disolvió en 1 ml de DCM y se añadieron 20 μl de EtOH y 1 ml de TFA y la reacción se agitó durante 3 h a 25 °C. El compuesto del título se purificó por RP-HPLC (C18), eluyendo con 30-50 % de CH_3CN en 0,1 % de TFA/ H_2O durante 12 min dando 10 mg (40 %) de un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,16 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,72 (m, 1H), 4,04. (s, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,29 (m, 4H), 2,10 (m, 4H), 1,82 (m, 4H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$, 434,2 (M+H), hallado 434,2.

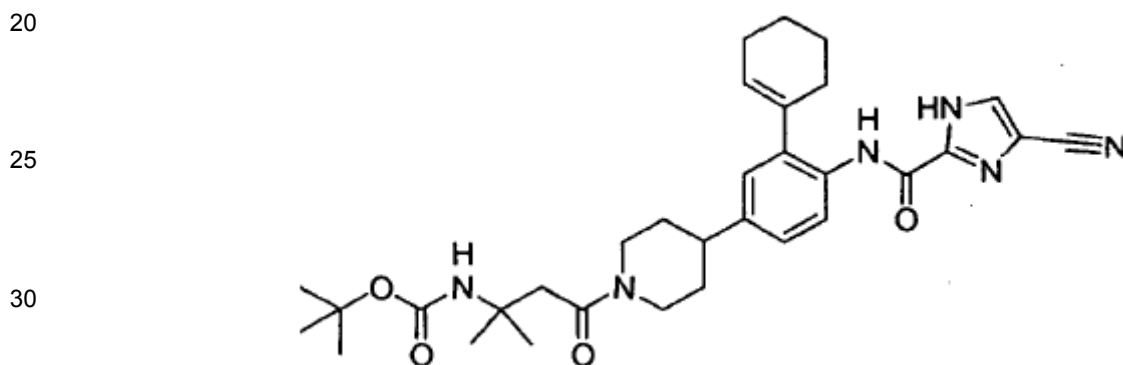
Ejemplo 48

Sal de ácido trifluoroacético de {4-[1-(3-amino-3-metil-butiril)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida de ácido 4-

ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



a) Éster terc-butílico del ácido [3-(4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil]-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-3-oxo-propil]-carbámico



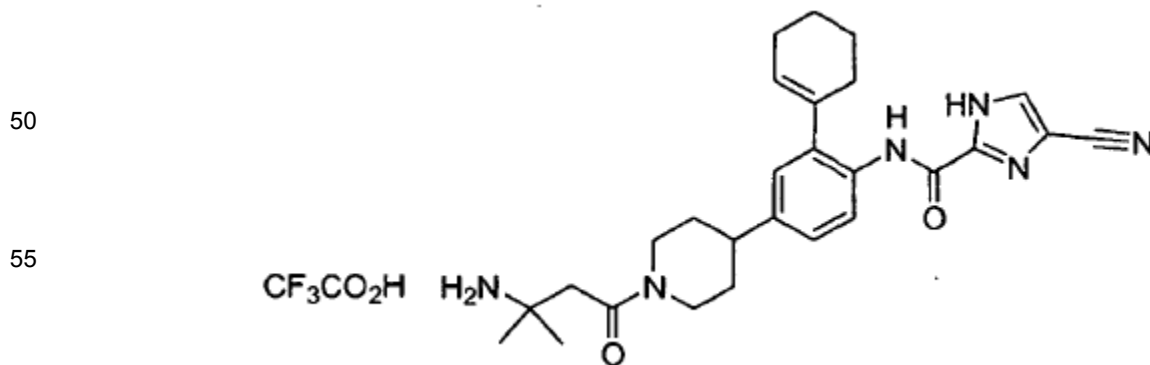
35

40

45

A una mezcla de sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en el Ejemplo 14, etapa (b), 40,0 mg, 0,0818 mmoles), ácido 3-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico (J. Med. Chem., 34(2), 633-642, (1991), 21,4 mg, 0,0981 mmoles) y PyBroP (55,0 mg, 0,0981 mmoles) en dicloroetano (2 ml) se añadió DIEA (43 µl, 0,25 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 día bajo Ar. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con H₂O (2 x 10 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 10-40 % de EtOAc/hexano) dando 33,0 mg (70 %) del compuesto del título como un aceite incoloro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₃₂H₄₂N₆O₄, 575,3 (M+H), hallado 574,8.

b) Sal de ácido trifluoroacético de {4-[1-(3-amino-3-metil-butiril)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



65

A una disolución de éster terc-butílico del ácido [3-(4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil]-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-3-oxo-propil]-carbámico (33,0 mg, 0,0574 mmoles) (como se ha preparado en la etapa previa) en 3 ml de DCM y 0,10 ml de EtOH a 0 °C se añadió 1,0 ml de TFA, la mezcla se calentó a TA y se agitó durante 3 h. La reacción se diluyó con 3 ml de n-PrOH y luego se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 3-8 % de MeOH/DCM) dando 33,5 mg (99 %) del compuesto del título como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 13,3 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,57 (s a, 3H), 8,26 (d, 1H, J = 8,6 Hz),

7,69 (s, 1H), 7,02 (dd, 1H, J = 8,6, 1,7 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 5,78 (m, 1H), 4,67 (d a, 1H, J = 13,4 Hz), 3,88 (d a, 1H, J = 13,4 Hz), 3,10 (m, 1H), 2,55-2,85 (m, 4H), 2,23 (m, 4H), 1,72-2,01 (m, 8H), 1,50 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para $C_{27}H_{34}N_6O_2$, 475,3 (M+H), hallado 475,1.

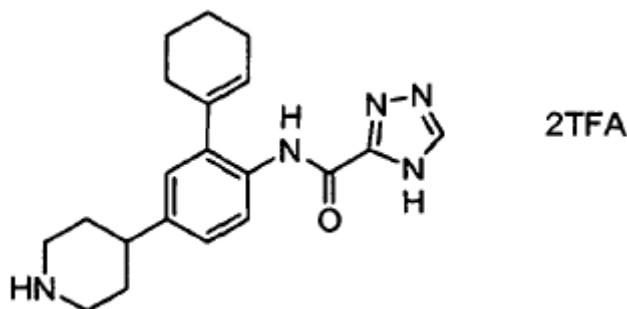
5 **Ejemplo 49**

Sal de ácido bis-trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico

10

15

20

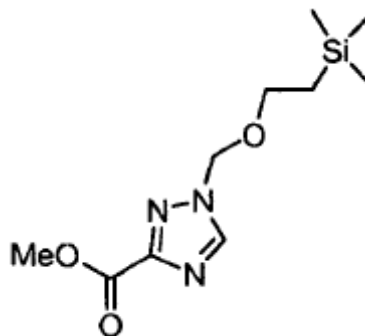


a) Éster metílico de ácido 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico

25

30

35



40

A una suspensión de NaH (dispersión al 60 %) (200 mg, 5,00 mmoles) en DMF (5 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una disolución de metil-1H-1,2,4-triazolcarboxilato (635 mg, 5,00 mmoles) en DMF (5 ml). La suspensión resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 min y se trató con SEMC1 (0,90 ml, 5,0 mmoles). La disolución resultante se agitó a TA durante 30 min y se vertió sobre hielo. El producto se extrajo con éter (3 x 20 ml). Las fases de éter se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre sílice (10 % de EtOAc/hexano) obteniéndose el compuesto del título (530 mg, 41 %). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para $C_{10}H_{19}N_3O_3Si$, 258,1 (M+H), hallado 258,2.

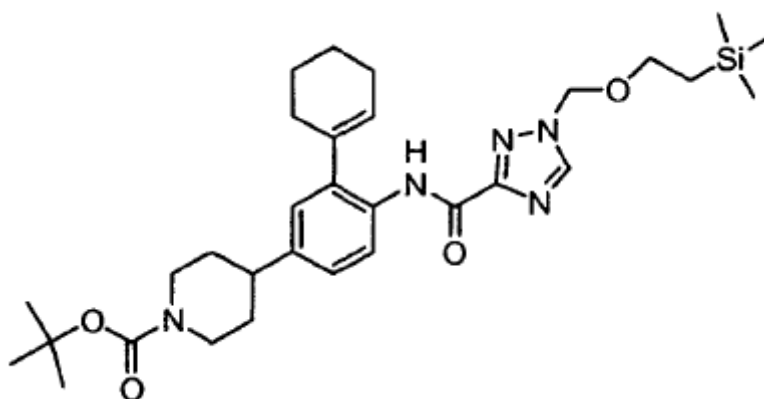
45

b) Éster terc-butílico del ácido 4-(3-ciclohex-1-enil-4-{1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil]-amino}-fenil)-piperidin-1-carboxílico

50

55

60



65

A una disolución de éster metílico del ácido 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico (como se ha preparado en la etapa previa, 257 mg, 1,00 mmol) en EtOH (2 ml) se añadió KOH 2 N (0,5 ml, 1 mmoles). La disolución resultante se agitó a TA durante 20 min y se concentró a vacío. El residuo obtenido se suspendió en éter (10 ml) y se sonicó durante 5 min. Entonces, el éter se eliminó a vacío y el residuo resultante se secó durante 4 h

obteniéndose la sal de potasio del ácido 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico (273 mg, 97 %) que se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna más purificación.

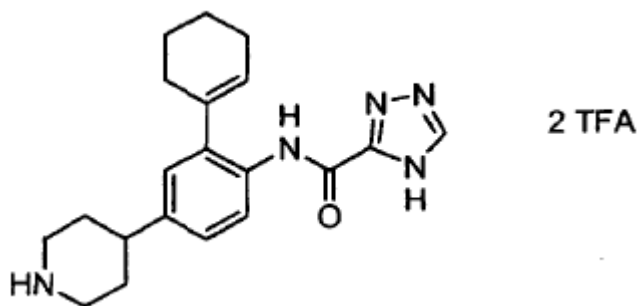
5 Una mezcla de sal de potasio del ácido 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico (como se ha preparado anteriormente, 28 mg, 0,10 mmoles), DIEA (34 μ l, 0,20 mmoles), éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (como se ha preparado en el Ejemplo 14, etapa (b), 35,6 mg, 0,100 mmoles) y PyBroP (69,9 mg, 0,150 mmoles) en DCM (2 ml) se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre sílice (20-40 % de EtOAc/hexano) obteniéndose el compuesto del título (31,9 mg, 55 %). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_4\text{Si}$, 481,2 (M-BOC+2H), hallado 481,2.

15 c) Sal de ácido bis-trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico

15

20

25



30 A una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-(3-ciclohex-1-enil-4-[[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carbonil]-amino]-fenil)-piperidin-1-carboxílico (como se ha preparado en la etapa previa, 81,9 mg, 0,140 mmoles) en DCM (0,4 ml) y EtOH (13 μ l) se añadió TFA (0,13 ml). La disolución resultante se agitó a TA durante 3 h y se concentró a vacío. El residuo obtenido se secó a vacío durante 1 h, se suspendió en éter (10 ml) y se sonicó durante 5 min. El sólido formado se recogió por filtración con succión obteniéndose el compuesto del título (56 mg, 68 %). RMN ^1H (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8,53 (s a, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,21 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 5,83 (s a, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,28 (m, 4H), 2,14 (m, 2H), y 1,95-1,75 (m, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$, 352,4 (M+H), hallado 352,2.

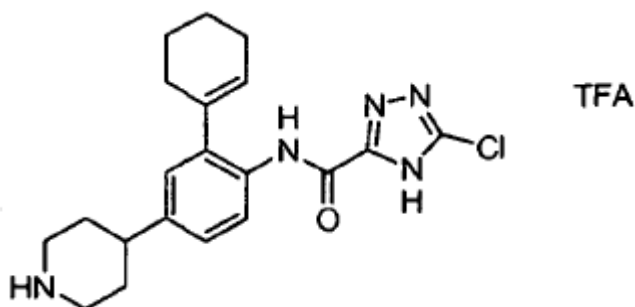
35

Ejemplo 50

40 Sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 5-cloro-4H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico

45

50

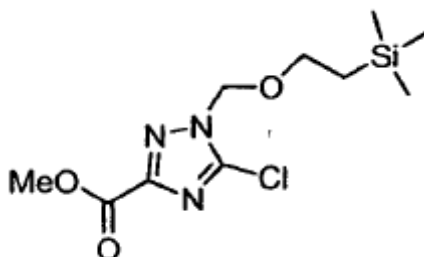


55 a) Éster metílico del ácido 5-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico

55

60

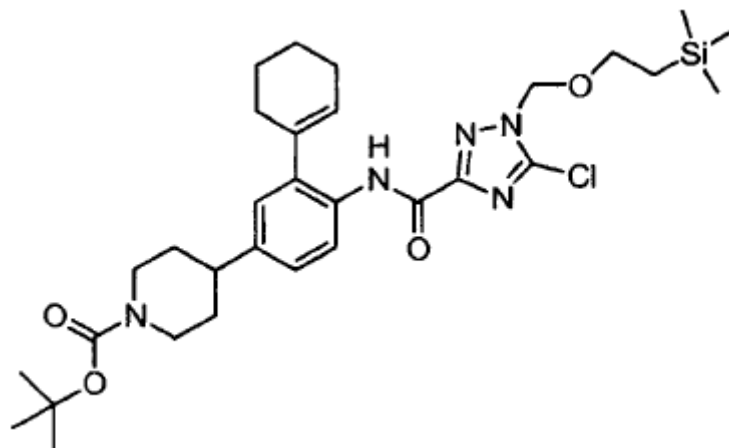
65



A una suspensión de NaH (dispersión al 60 %, 53,9 mg, 1,34 mmoles) en DMF (5 ml) a 0 °C se añadió gota a gota

una disolución de éster metílico del ácido 5-cloro-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico (Bull. Pharm. Sci., 20(1): 47-61, (1997), 218 mg, 1,35 mmoles) en DMF (10 ml). La suspensión resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 min y luego se trató con SEMC1 (0,24 ml, 1,4 mmoles). La disolución resultante se agitó a TA durante 30 min y se vertió sobre hielo. La mezcla se extrajo con éter (3 x 20 ml) y las fases de éter se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre sílice (10 % de EtOAc/hexano) obteniéndose el compuesto del título (227 mg, 58 %). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₁₀H₁₈CN₃O₃Si, 292,0 y 294,0 (M+H), hallado 291,5 y 293,6.

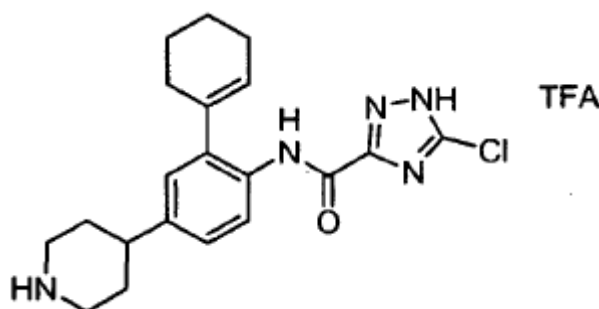
b) Éster *terc-butílico* del ácido 4-(4-[[5-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carbonil]-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidin-1-carboxílico



A una disolución de éster metílico del ácido 4-(4-[[5-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico (como se ha preparado en la etapa previa, 227 mg, 0,780 mmoles) en EtOH (2 ml) se añadió KOH 2 N (0,4 ml, 0,8 mmoles). La disolución resultante se agitó a TA durante 20 min y se concentró a vacío. El residuo obtenido se suspendió en éter (10 ml) y se sonicó durante 5 min. Entonces, el éter se eliminó y el residuo resultante se secó a vacío durante 4 h obteniéndose la sal de potasio del ácido 4-(4-[[5-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico (223 mg, 91 %) que se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna más purificación.

Una mezcla de la sal de potasio del ácido 4-(4-[[5-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico (como se ha preparado anteriormente, 35 mg, 0,10 mmoles), DIEA (34 µl, 0,10 mmoles), éster *terc-butílico* del ácido 4-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (como se ha preparado en el Ejemplo 14, etapa (b), 35,6 mg, 0,100 mmoles) y PyBroP (69,9 mg, 0,150 mmoles) en DCM (2 ml) se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre sílice (20-40 % de EtOAc/hexano) obteniéndose el compuesto del título (52 mg, 85 %). RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ 9,60 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,18 (dd, 1H, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 5,99 (s, 2H), 5,84 (s a, 1H), 4,18-4,25 (m, 2H), 3,72-3,76 (m, 2H), 2,58-2,67 (m, 2H), 2,51-2,64 (m, 1H), 2,18-2,33 (m, 4H), 1,78-1,92 (m, 6H), 1,55-1,65 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 0,93-0,98 (m, 2H), 0,10 (s, 9H).

c) Sal de ácido trifluoroacético de 5-cloro-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico ácido (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida



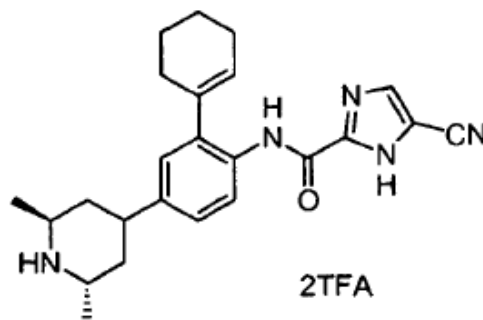
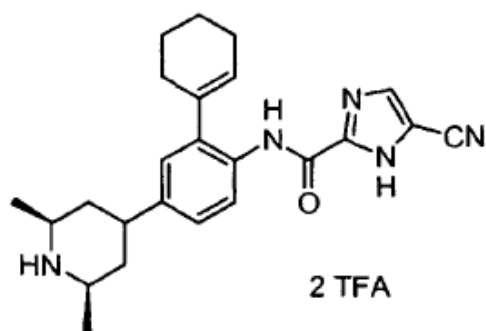
A una disolución de éster *terc-butílico* del ácido 4-(4-[[5-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carbonil]-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (como se ha preparado en la etapa previa, 63,3 mg, 0,102 mmoles) en DCM (0,5 ml) y EtOH (11 µl) se añadió TFA (0,1 ml). Después de agitar la mezcla resultante a TA durante 12 h se añadió otro 0,1 ml de TFA. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h adicionales a TA, los

disolventes se evaporaron y el compuesto del título se purificó por RP-HPLC (C18) eluyendo con 20-70 % de CH₃CN en 0,1 % de TFA/H₂O durante 20 min obteniéndose el compuesto del título (30 mg, 58 %). RMN ¹H (CD₃OD; 400 MHz): δ 8,14 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,20 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 5,82 (s a, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,28 (m, 4H), 2,14 (m, 2H), y 1,95-1,75 (m, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₂₀H₂₄ClN₅O, 386,1 y 388,1 (M+H), hallado 386,2 y 388,1.

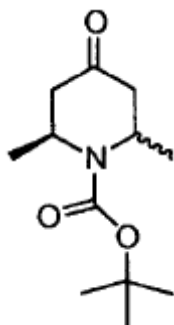
Ejemplo 51

Sal de ácido bis-trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(cis-2,6-dimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico y

sal de ácido bis-trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(trans-2,6-dimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

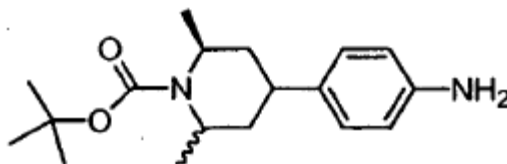


a) Éster terc-butílico del ácido cis/trans 2,6-dimetil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico



Una disolución de cis/trans-2,6-dimetilpiperidinona (Coll. Czech. Chem. Commun.: 31(11), 4432-41, (1966), 1,27 g, 10,0 mmoles) en éter (100 ml) se trató con NaOH ac 1 N (11 ml, 11 mmoles) y (BOC)₂O (2,18 g, 10,0 mmoles). La mezcla resultante se agitó a TA durante 48 h. La fase de éter se separó, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (10 % de EtOAc-hexano) obteniéndose el compuesto del título (1,10 g, 50 %): CL-EM (ESI, m/z): Calcd. para C₁₂H₂₁NO₃, 128,1 (M-BOC+2H), hallado 128,1.

b) Éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-fenil)-cis/trans-2,6-dimetil-piperidin-1-carboxílico

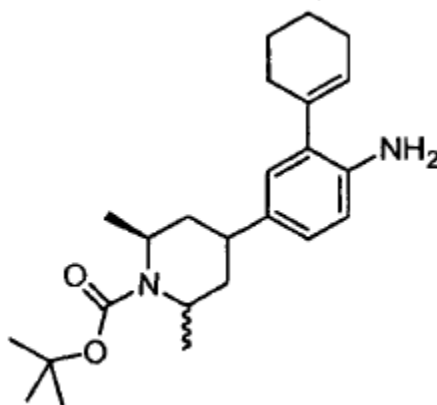


Una disolución de cis/trans N-Boc-2,6-dimetilpiperidinona (como se ha preparado en la etapa previa, 1,14 g, 5,00 mmoles) en THF (20 ml) se enfrió a -78 °C y se trató con LDA (disolución 1,5 M en ciclohex, THF y etilbenceno, 4,4 ml, 6,5 mmoles) bajo Ar. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 min y se trató con N-feniltrifluorometanosulfonimida (2,34 g, 6,55 mmoles) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 min y se dejó calentar a ta. Después de 30 min a TA la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se recogió en éter (20 ml) y se lavó con agua fría (2 x 10 ml). La fase de éter se secó (Na₂SO₄) y se concentró proporcionando éster terc-butílico del ácido cis/trans-2,6-dimetil-4-trifluorometanosulfoniloxi-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (890 mg, 49 %) que se usó directamente en la siguiente etapa.

Entonces, el compuesto del título se preparó según el procedimiento de acoplamiento de Suzuki del Ejemplo 35, etapa (b) usando ácido 4-aminofenilborónico (219 mg, 1,00 mmol) y éster terc-butílico del ácido cis/trans-2,6-dimetil-4-trifluorometanosulfonilo-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (como se ha preparado anteriormente, 321 mg, 1,00 mmol). La cromatografía en gel de sílice (10-20 % de EtOAc/ hexanos) proporcionó éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-fenil)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (172 mg, 57 %): Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para $C_{18}H_{26}N_2O_2$, 303,2 (M+H) hallado 303,1.

Una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-fenil)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (como se ha preparado anteriormente, 380 mg, 1,25 mmoles) en MeOH (10 ml) se hidrogenó sobre 10 % de Pd/C (190 mg) a 20 psi durante 1 h. La disolución se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró dando el compuesto del título (360 mg, 94 %). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para $C_{18}H_{28}N_2O_2$, 305,2 (M+H), hallado 305,6.

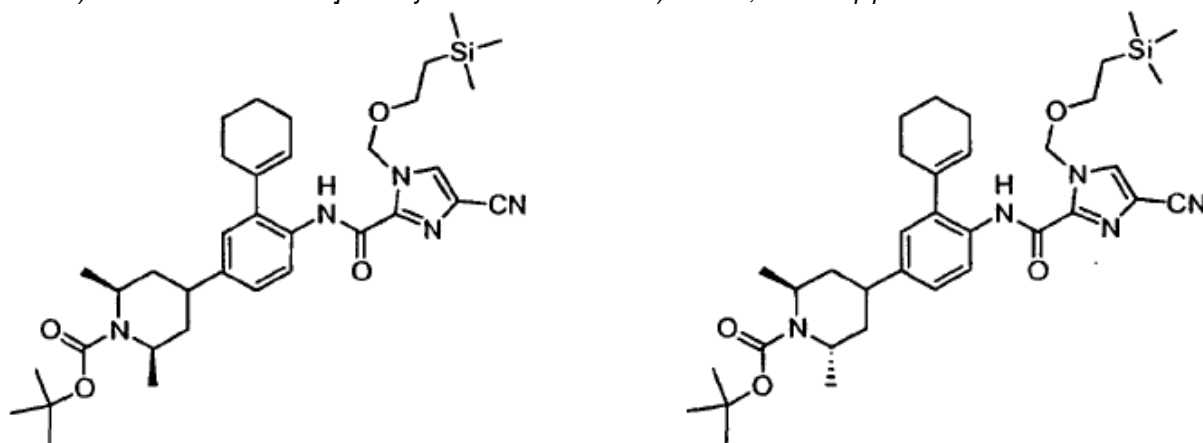
c) Éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-cis/trans-2,6-dimetil-piperidin-1-carboxílico



A una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-fenil)-2,6-dimetil-piperidin-1-carboxílico (como se ha preparado en la etapa previa, 334 mg, 1,09 mmoles) en DCM (10 ml) se añadió NBS (195 mg, 1,09 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío obteniéndose éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-cis/trans-2,6-dimetil-piperidin-1-carboxílico (367 mg, 87 %). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para $C_{18}H_{27}BrN_2O_2$, 327,0 y 329,0 (M-t-Bu+H), hallado 327,0 y 328,9.

Entonces, el compuesto del título se preparó según el procedimiento de acoplamiento de Suzuki del Ejemplo 12, etapa (d), usando ácido ciclohexan-1-enilborónico (157 mg, 1,25 mmoles) y éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-2,6-dimetil-piperidin-1-carboxílico (como se ha preparado anteriormente, 382 mg, 1,00 mmol) y se cromatografió sobre sílice (20 % de EtOAc/ hexanos) proporcionando 254 mg (66 %). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para $C_{24}H_{36}N_2O_2$, 384,2 (M+H), hallado 385,1.

d) Éster terc-butílico del ácido 4-(4-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil)-cis-2,6-dimetil-piperidin-1-carboxílico; y éster terc-butílico del ácido 4-(4-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil)-trans-2,6-dimetil-piperidin-1-carboxílico



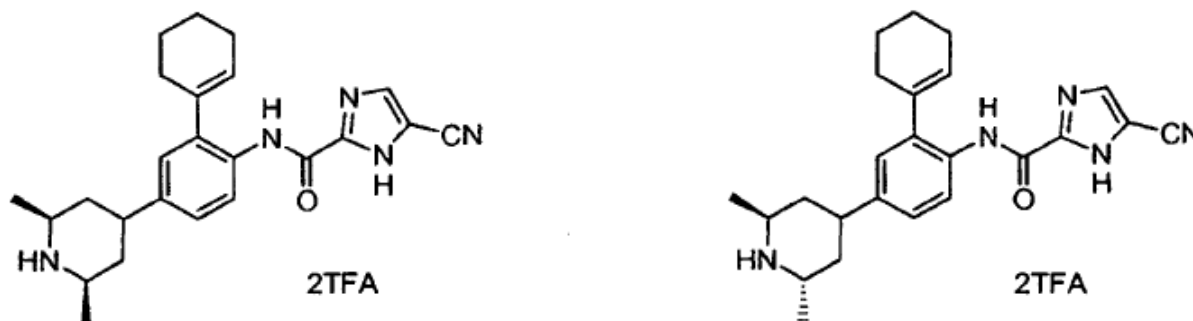
Una mezcla de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico, sal de potasio (como se ha preparado en el Ejemplo 3, etapa (d), 384 mg, 1,00 mmol), DIEA (0,34 μ l, 2,0 mmoles), éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-2,6-dimetil-piperidin-1-carboxílico (como se ha preparado en la etapa previa, 384

mg, 1,00 mmol) y PyBroP (699 mg, 1,50 mmoles) en DCM (20 ml) se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío obteniéndose una mezcla de los dos compuestos del título anteriores (321 mg, 50,7 %). La mezcla se purificó por cromatografía sobre sílice (10-20 % de EtOAc/hexano) obteniéndose los compuestos del título individuales.

Éster terc-butílico del ácido 4-(4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-ciclohex-1-enil-fenil)-trans-2,6-dimetil-piperidin-1-carboxílico (31 mg). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₃₅H₅₁N₅O₄Si, 634,3 (M+H), hallado 634,1.

Éster terc-butílico del ácido 4-(4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-ciclohex-1-enil-fenil)-cis-2,6-dimetil-piperidin-1-carboxílico contaminado con 10 % de éster terc-butílico del ácido 4-(4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-ciclohex-1-enil-fenil)-trans-2,6-dimetil-piperidin-1-carboxílico (290 mg). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₃₅H₅₁N₅O₄Si, 634,3 (M+H), hallado 634,1.

e) Sal de ácido bis-trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(cis-2,6-dimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico y sal de ácido bis-trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(trans-2,6-dimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



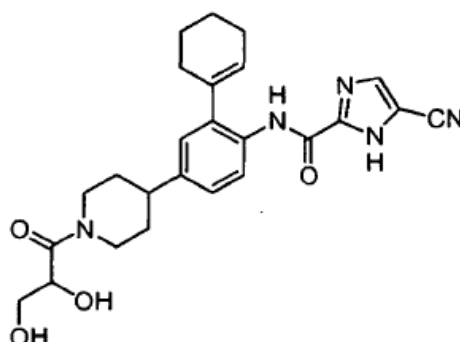
Los compuestos del título se prepararon a partir de 290 mg (0,457 mmoles) de éster terc-butílico del ácido 4-(4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-ciclohex-1-enil-fenil)-cis-2,6-dimetil-piperidin-1-carboxílico y 31 mg (0,048 mmoles) de éster terc-butílico del ácido 4-(4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-ciclohex-1-enil-fenil)-trans-2,6-dimetil-piperidin-1-carboxílico según el procedimiento en el Ejemplo 14, etapa (b).

Sal de ácido bis-trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(cis-2,6-dimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (93 mg, 32 %): RMN ¹H (CD₃OD; 400 MHz): δ 8,17 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,03 (s, 1H), 7,22 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,11 (s, 1H), 5,72 (s a, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,22 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 1,75-1,92 (m, 4H), 1,56 (m, 3H), 1,37 (m, 6H). Espectro de masas, ESI, m/z): Calcd. para C₂₄H₂₉N₅O, 404,2 (M+H), hallado 404,2.

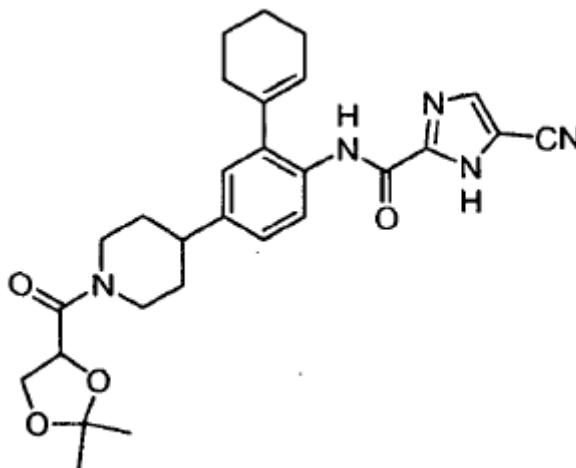
Sal de ácido bis-trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(trans-2,6-dimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (17,3 mg, 56 %). RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ 13,9 (s a, 1H), 10,3 (s a, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,41 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,75 (s a, 1H), 7,26 (dd, 1H, J=8,4, 2,0 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 2 Hz), 5,92 (s a, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,1-3,3 (m, 4H), 2,25-2,42 (m, 6H), 2,05-1,78 (m, 6H), 1,62 (d, 3H, J = 7,1 Hz), 1,43 (d, 3H, J = 6,3 Hz). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₂₄H₂₉N₅O, 404,2 (M+H), hallado 404,2.

Ejemplo 52

{2-Ciclohex-1-enil-4-[1-(R)-(+)-(2,3-dihidroxi-propionil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



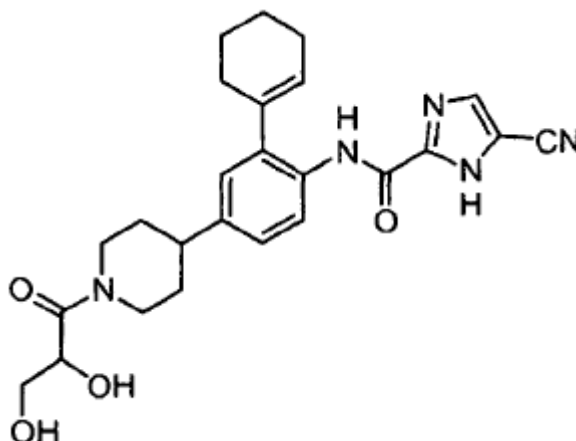
a) {2-Ciclohex-1-enil-4-[1-(R)-(+)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano-4-carbonil]-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



A una disolución de (R)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de metilo (0,16 ml, 1,0 mmoles) en MeOH (2 ml) se añadió KOH 2 N (0,5 ml, 1 mmoles). La disolución resultante se agitó a TA durante 20 min y se concentró a vacío. El residuo obtenido se suspendió en éter (10 ml) y se sonicó durante 5 min. Entonces, el éter se eliminó y el residuo resultante se secó a vacío durante 4 h obteniéndose la sal de potasio del ácido (R)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxílico (173 mg, 94 %), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

A una disolución de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, sal de ácido trifluoroacético (como se ha preparado en el Ejemplo 14, etapa (b), 40 mg, 0,08 mmoles) en DCM (1,5 ml) se añadió una mezcla de sal de potasio del ácido (R)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxílico (como se ha preparado anteriormente, 18 mg, 0,090 mmoles), EDCI (18,8 mg, 0,0900 mmoles), HOBt (13,2 mg, 0,0900 mmoles) y DIEA (42 µl, 0,24 mmoles). La mezcla resultante se agitó a TA durante 6 h. Se añadió agua (10 ml) y la fase de DCM se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre sílice (2 % de MeOH/DCM) obteniéndose el compuesto del título (47 mg, 97 %). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₂₈H₃₃N₅O₄, 504,2 (M+H), hallado 503,9.

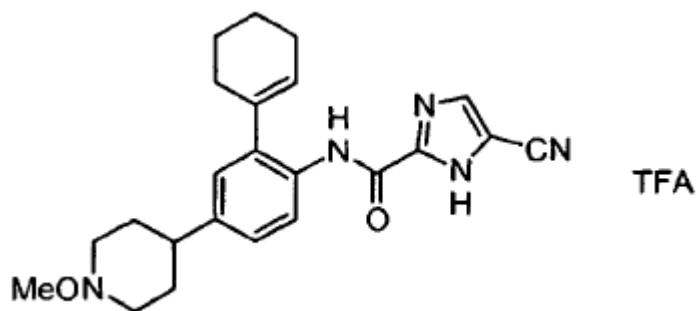
b) {2-Ciclohex-1-enil-4-[1-(R)-(+)-(2,3-dihidroxi-propionil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



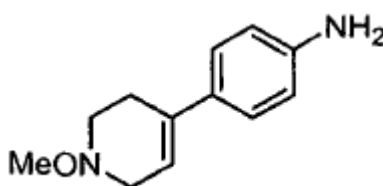
A una disolución de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano-4-carbonil]-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en la etapa previa, 45 mg, 0,090 mmoles) en MeOH (1 ml) se añadió HCl 2 N ac (2 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 12 h. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo resultante se secó durante 4 h. Se añadió éter (10 ml) y se sonicó durante 5 min. El éter se eliminó a vacío y el residuo se secó durante 12 h obteniéndose el compuesto del título (21,3 mg, 52 %). RMN ¹H (DMSO; 400 MHz): δ 14,1 (s a, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,18 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 5,72 (s a, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,12-2,24 (m, 4H), 1,31-1,38 (m, 10 H). espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₂₅H₂₉N₅O₄, 464,2 (M+H), hallado 464,1.

Ejemplo 53

Sal de ácido trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(1-metoxi-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



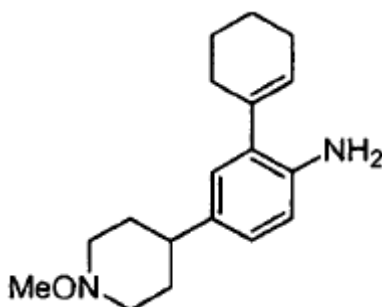
a) 4-(1-Metoxi-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-fenilamina



Una disolución de N-metoxipiperidinona (J. Org. Chem., 26, 1867, (1961), 650 mg, 5,00 mmoles) en THF (20 ml) se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se trató con LDA (disolución 1,5 M en ciclohex, THF y etilbenceno, 4,3 ml, 6,4 mmoles) bajo Ar. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 min y se trató con N-feniltrifluorometanosulfonimida (2,3 g, 6,4 mmoles) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 min y se dejó calentar hasta ta. Después de 30 min a TA, la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo obtenido se recogió en EtOAc (20 ml) y se lavó con agua fría (2 x 10 ml). La fase de EtOAc se secó (Na_2SO_4) y se concentró proporcionando éster de 1-metoxi-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo de ácido trifluorometanosulfónico (980 mg, 71 %) como una espuma blanca que se usó directamente en la siguiente etapa.

Entonces, el compuesto del título se preparó según el procedimiento de acoplamiento de Suzuki del Ejemplo 35, etapa (b), usando ácido 4-aminofenilborónico (219 mg, 1,00 mmol) y éster de 1-metoxi-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo de ácido trifluorometanosulfónico (como se ha preparado anteriormente, 261 mg, 1,00 mmol). La cromatografía en gel de sílice (20-50 % de EtOAc/ hexanos) proporcionó 60 mg (29 %). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$, 205,1 (M+H), hallado 205,2.

b) 2-Ciclohex-1-enil-4-(1-metoxi-piperidin-4-il)-fenilamina



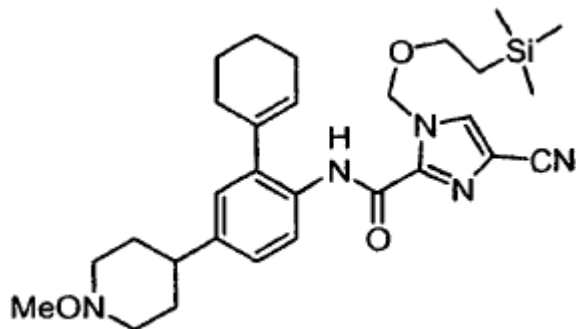
Una disolución de 4-(1-metoxi-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-fenilamina (como se ha preparado en la etapa previa) (40,8 mg, 0,200 mmoles) en MeOH (5 ml) se hidrogenó sobre 10 % de Pd/C (20,4 mg) a 20 psi durante 1 h. La disolución se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró dando 4-(1-metoxi-piperidin-4-il)-fenilamina (38 mg, 92 %) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

A una disolución de 4-(1-metoxi-piperidin-4-il)-fenilamina (como se ha preparado anteriormente, 42 mg, 0,20 mmoles) en DCM (2 ml) se añadió NBS (36,2 mg, 0,20 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío obteniéndose 2-bromo-4-(1-metoxi-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-fenilamina (43 mg, 74,5 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Entonces, el compuesto del título se preparó según el procedimiento de acoplamiento de Suzuki del Ejemplo 12,

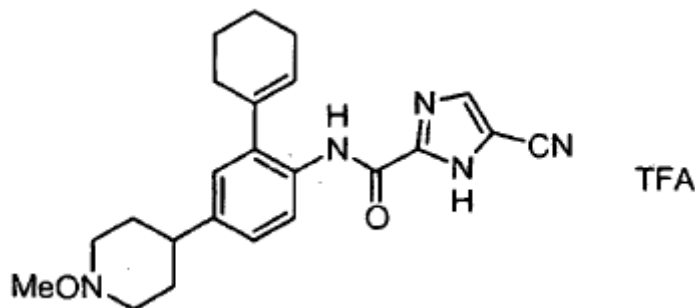
etapa (d), usando ácido ciclohex-1-enilborónico (27,9 mg, 1,00 mmol) y 2-bromo-4-(1-metoxi-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-fenilamina (como se ha preparado anteriormente, 44 mg, 0,15 mmoles) y se cromatografió sobre sílice (20-50 % de EtOAc/ hexanos) proporcionando 2-ciclohex-1-enil-4-(1-metoxi-piperidin-4-il)-fenilamina (33 mg, 74 %). Espectro de masas, (ESI, m/z): Calcd. para $C_{18}H_{26}N_2O$, 287,2 (M+H), hallado 286,8.

c) [2-Ciclohex-1-enil-4-(1-metoxi-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico



Una mezcla de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico, sal de potasio (como se ha preparado en el Ejemplo 3, etapa (d), 35,6 mg, 0,100 mmoles), DIEA (0,34 μ l, 0,20 mmoles), 2-ciclohex-1-enil-4-(1-metoxi-piperidin-4-il)-fenilamina (como se ha preparado en la etapa previa, 28,6 mg, 0,1 mmoles) y PyBroP (69,9 mg, 0,150 mmoles) en DCM (2 ml) se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre sílice (20-40 % de EtOAc/hexano) obteniéndose el compuesto del título (26 mg, 48 %). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para $C_{29}H_{41}N_5O_3Si$, 536,3 (M+H), hallado 536,2.

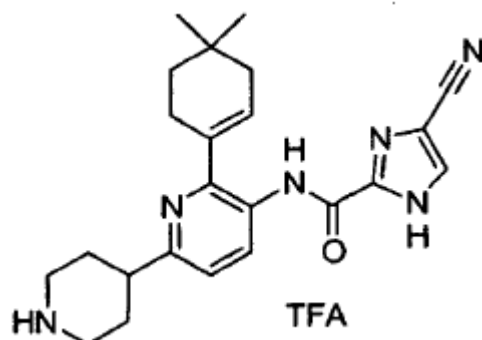
d) Sal de ácido trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(1-metoxi-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



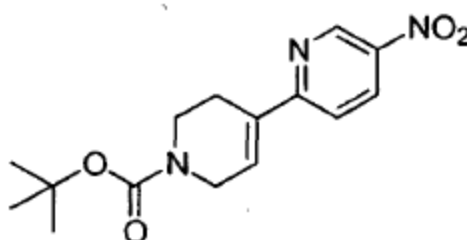
A una disolución de [2-ciclohex-1-enil-4-(1-metoxi-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en la etapa previa, 31 mg, 0,020 mmoles) en DCM (0,5 ml) y EtOH (11 μ l) se añadió TFA (0,1 ml). La disolución resultante se agitó a TA durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo resultante se secó durante 1 h, se suspendió en éter (10 ml) y se sonicó durante 5 min. El sólido formado se recogió por filtración con succión obteniéndose el compuesto del título (17,3 mg, 58 %). RMN 1H (DMSO; 400 MHz): δ 9,70 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,05 (s, 1H), 5,71 (s a, 1H), 3,30-3,55 (m, 5H), 2,41-2,62 (m, 2H), 2,12-2,19 (m, 4H), 1,60-1,85 (m, 8H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para $C_{23}H_{27}N_5O_2$, 406,2 (M+H), hallado 406,1.

Ejemplo 54

Sal de ácido trifluoroacético de [6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4]bipiridinil-5-il]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

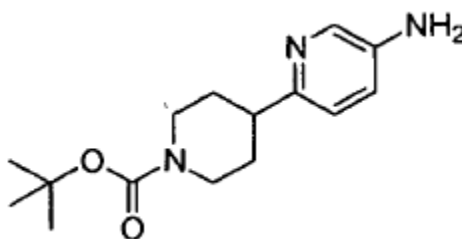


15 a) Éster *tert*-butílico del ácido de 5-nitro-3',6'-dihidro-2H-[2,4]bipiridinil-1'-carboxílico



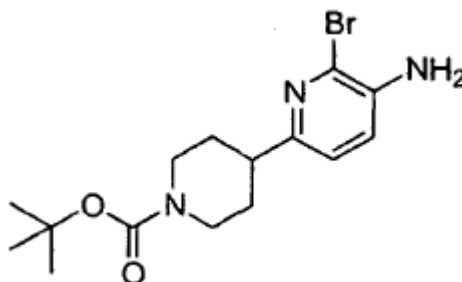
30 Una disolución de 202 mg (0,994 mmoles) de 2-bromo-5-nitropiridina en 4 ml de tolueno y 2 ml de EtOH se trató con 338 mg (1,09 mmoles) de éster *tert*-butílico del ácido 4-trifluorometano-sulfoniloxi-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (Synthesis, 993, (1991)) y 1,49 ml (2,981 mmoles) de Na₂CO₃ acuoso 2 M. La mezcla se desgasificó mediante sonicación, se dispuso bajo argón, se trató con 80,3 mg (0,00700 mmoles) de Pd(PPh₃)₄ y se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna Varian MegaBond Elut de sílice de 50 g con 10-25 % de EtOAc-hexano proporcionando 226 mg (75 %) del compuesto del título como un sólido amarillo claro: Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₁₅H₁₉N₃O₄, 306,1 (M+H), hallado 305,7.

35 b) Éster *tert*-butílico del ácido 5-amino-3',4',5',6'-tetrahidro-2H-[2,4]bipiridinil-1'-carboxílico



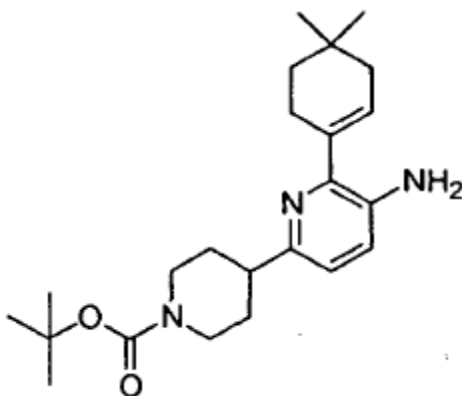
50 Una disolución de 226 mg (0,740 mmoles) de éster *tert*-butílico del ácido 5-nitro-3',6'-dihidro-2H-[2,4]bipiridinil-1'-carboxílico (como se ha preparado en la etapa previa) en 15 ml de MeOH se trató con 110 mg de 10 % de Pd/C (Degussa tipo E101-NE/W, Aldrich, 50 % en peso agua) y 1 atm de H₂ a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se filtró a través de Celite y la torta de filtración se lavó con MeOH. La concentración proporcionó 220 mg (107 %) del compuesto del título como un sólido cristalino incoloro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₁₅H₂₃N₃O₂, 278,2 (M+H), hallado 278,0.

55 c) Éster *tert*-butílico del ácido 5-amino-6-bromo-3',4',5',6'-tetrahidro-2H-[2,4]bipiridinil-1'-carboxílico



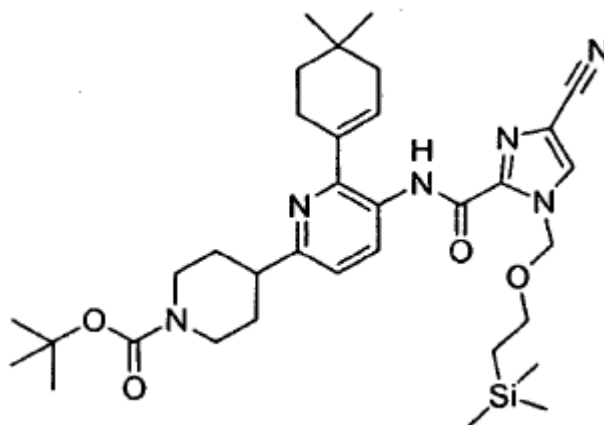
Una disolución de 220 mg (0,793 mmoles) de éster terc-butílico del ácido 5-amino-3',4',5',6'-tetrahidro-2H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (como se ha preparado en la etapa previa) en 10 ml de CH₂Cl₂ se trató con 134 mg (0,753 mmoles) de N-bromosuccinimida a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. La cromatografía del residuo sobre una columna Varian MegaBond Elut de sílice de 50 g con 10-35 % de EtOAc-hexanos proporcionó 209 mg (74 %) del compuesto del título como un sólido cristalino incoloro. RMN ¹H (CDCl₃; 400 MHz): δ 6,97 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,28-4,15 (s a, 2H), 4,06-3,90 (m, 2H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,77-2,68 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,68-1,54 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

d) Éster terc-butílico del ácido 5-amino-6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-3',4',5',6'-tetrahidro-2H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico



Una disolución de 209 mg (0,587 mmoles) de éster terc-butílico del ácido 5-amino-6-bromo-3',4',5',6'-tetrahidro-2H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (como se ha preparado en la etapa previa) en 5 ml de tolueno y 2,5 ml de EtOH se trató con 99,3 mg (0,645 mmoles) de ácido 4,4-diciclohex-1-enilborónico y 2,34 ml (4,69 mmoles) de Na₂CO₃ acuoso 2 M. La mezcla se desgasificó mediante sonicación, se dispuso bajo argón, se trató con 47,4 mg (0,0410 mmoles) de Pd(PPh₃)₄ y se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. La cromatografía del residuo sobre una columna Varian MegaBond Elut de sílice de 50 g con 25 % de EtOAc-hexanos proporcionó 150 mg (66 %) del compuesto del título como un sólido espumoso blanco. Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₂₃H₃₅N₃O₂, 386,3 (M+H), hallado 386,3.

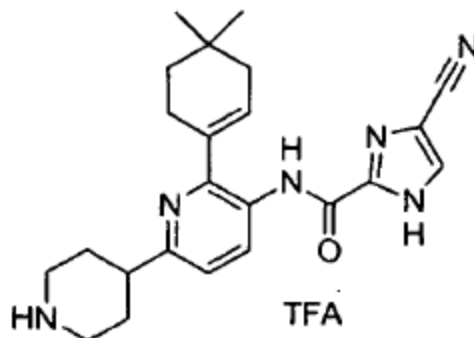
e) Éster terc-butílico del ácido 5-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-3',4',5',6'-tetrahidro-2H [2,4']bipiridinil-1'-carboxílico



Una disolución de 150 mg (0,389 mmoles) de éster terc-butílico del ácido 5-amino-6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-3',4',5',6'-tetrahidro-2H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (como se ha preparado en la etapa previa) en 15 ml de CH₂Cl₂ se trató con 131 mg (0,428 mmoles) de sal de potasio de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato (como se ha preparado en el Ejemplo 3, etapa (b)), 272 mg (0,584 mmoles) de PyBroP y 203 μl (1,17 mmoles) de DIEA a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. La cromatografía del residuo sobre una columna Varian MegaBond Elut de sílice de 50 g con 50 % de EtOAc-hexanos proporcionó 215 mg (87 %) del compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₃₄H₅₀N₆O₄Si, 635,4 (M+H), hallado 635,3.

f) Sal de ácido trifluoroacético de [6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida de

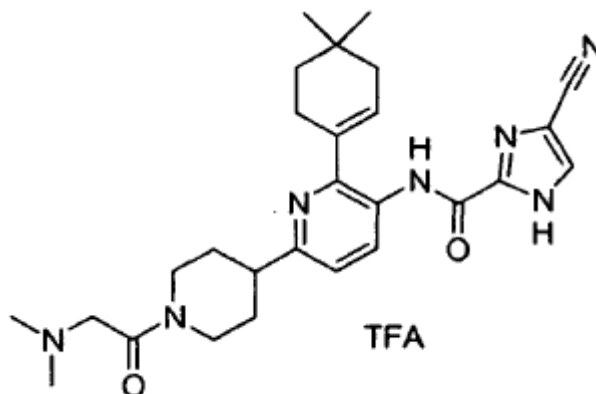
ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



Una disolución de 215 mg (0,339 mmoles) de éster terc-butílico del ácido 5-[[4-ciano-1-(2-trimethylsilylamino-ethyl)-6-(4,4-dimethyl-cyclohex-1-enil)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,4]bipiridinil-1'-carboxilico]amino]-6-(4,4-dimethyl-cyclohex-1-enil)-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,4]bipiridinil-1'-carboxílico (como se ha preparado en la etapa previa) en 10 ml de CH_2Cl_2 se trató con tres gotas MeOH y 3 ml de TFA a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió MeOH (10 ml) y los disolventes se evaporaron a vacío. La cromatografía del residuo sobre una columna Varian MegaBond Elut de sílice de 50 g con 10 % de MeOH- CH_2Cl_2 proporcionó 210 mg (97 %) del compuesto del título como un sólido blanco. RMN ^1H (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8,59 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,04 (s, 1H), 7,28 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,02-5,93 (m, 1H), 3,58-3,48 (m, 2H), 3,32-3,03 (m, 3H), 2,54-2,42 (m, 2H), 2,23-2,02 (m, 6H), 1,11 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}$, 405,2 (M+H), hallado 405,2.

Ejemplo 55

Sal de ácido trifluoroacético de [1'-(2-dimetilamino-acetil)-6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4]bipiridinil-5-il]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



Una suspensión de 20,9 mg (0,203 mmoles) de *N,N*-dimetilglicina en 4 ml de CH_2Cl_2 se trató con 49,8 mg (0,197 mmoles) de cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOP-Cl) y 75 μl (0,54 mmoles) de Et_3N a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces, la mezcla se trató con 70,0 mg (0,135 mmoles) de trifluoroacetato de [6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4]bipiridinil-5-il]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en el Ejemplo 54, etapa (f)) a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró a vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (C18) con 10-80 % de CH_3CN en 0,1 % de TFA/ H_2O durante 30 min proporcionando 34,9 mg (53 %) del compuesto del título como un sólido blanco. RMN ^1H (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8,38 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,33 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,05-5,98 (m, 1H), 4,68 (d, 1H, J = 15,2 Hz), 3,82 (d, 1H, J = 15,2 Hz), 3,16-3,05 (m, 1H), 3,01-2,94 (m, 6H), 2,52-2,40 (m, 2H), 2,39 (s, 6H), 2,17-2,10 (m, 2H), 2,09-1,87 (m, 2H), 1,67-1,59 (m, 2H), 1,12 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_2$, 490,3 (M+H), hallado 490,4.

Ejemplo 56

Sal de ácido trifluoroacético de [6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-1'-(2-metanosulfonil-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4]bipiridinil-5-il]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

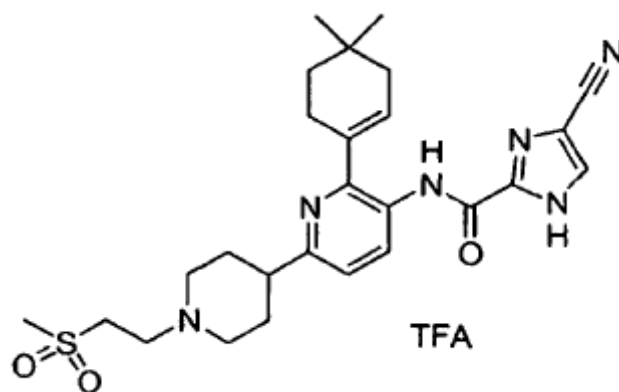
5

10

15

20

25



Una disolución de 70,0 mg (0,135 mmoles) de [6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se ha preparado en el Ejemplo 54, etapa (f)) en 10 ml de CH_2Cl_2 se trató con 32,7 mg (0,162 mmoles) de éster de 2-metanosulfonil-etilo de ácido metanosulfónico (como se ha preparado en el Ejemplo 40, etapa (a)) y 70,5 μl (0,405 mmoles) de DIEA a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró a vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC (C18) con 20-60 % de CH_3CN en 0,1 % de TFA/ H_2O durante 30 min proporcionando 48 mg (85 %) del compuesto del título como un sólido blanco. RMN ^1H (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8,65 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,34 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,05-5,98 (m, 1H), 3,85-3,66 (m, 6H), 3,29-3,21 (m, 2H), 3,20-3,01 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,53-2,45 (m, 2H), 2,30-2,15 (m, 4H), 2,15-2,10 (m, 2H), 1,62 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,11 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$, 511,2 (M+H), hallado 511,3.

Ejemplo 57

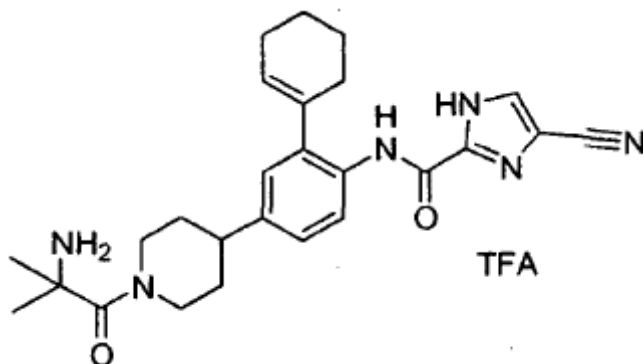
30

Sal de ácido trifluoroacético de {4-[1-(2-amino-2-metil-propionil)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

35

40

45

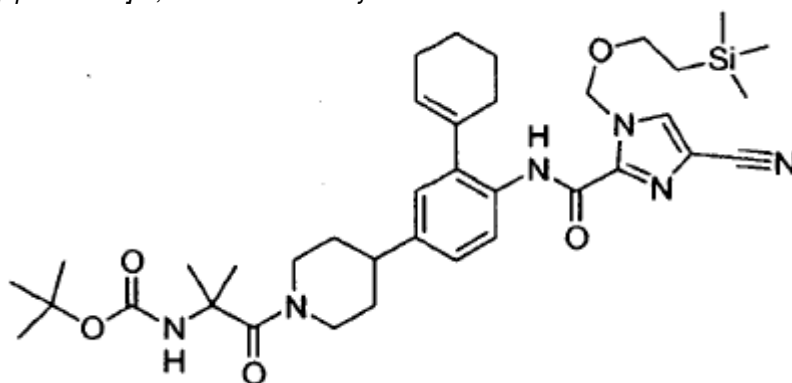


50

55

60

a) Éster terc-butílico del ácido {2-[4-(4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidin-1-il]-1,1-dimetil-2-oxo-etil}-carbámico



65

A una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-(4-[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino)-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (231 mg, 0,380 mmoles) (como se ha preparado en el Ejemplo 14, etapa (a)) en 2,5 ml de DCM y 0,4 ml de EtOH se añadieron 700 μl de TFA y la disolución se agitó durante 3 h a 25 °C. La reacción se diluyó con 4 ml de EtOH y luego se concentró dando aproximadamente una mezcla 2:1 de sal

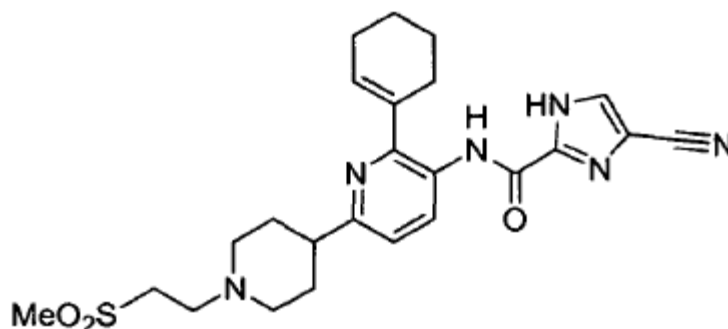
de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 5-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico con respecto al material de partida por RMN ¹H y EM/CL que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. La mezcla en 3 ml de DCM se añadió a una disolución de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-2-metil-propiónico (53 mg, 0,70 mmoles), DIEA (122 µl, 0,700 mmoles) y PyBroP (144 mg, 0,300 mmoles) en 3 ml de DCM y la reacción se agitó a 25 °C durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac sat (1 x 25 ml) y salmuera (25 ml) y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró. La purificación del residuo por CCF preparativa (50 % de EtOAc-hexanos) proporcionó 40 mg (15 %) del compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₃₇H₅₅N₆O₅Si, 691,3 (M+H), hallado 691,1.

b) Sal de ácido trifluoroacético de {4-[1-(2-amino-2-metilpropionil)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

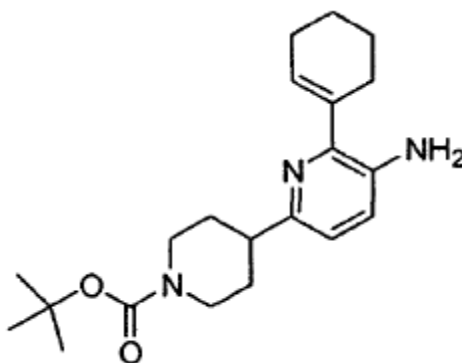
A una disolución de éster terc-butílico del ácido {2-[4-(4-[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino)-3-ciclohex-1-enil-fenil]-piperidin-1-il}-1,1-dimetil-2-oxo-etil}-carbámico (40 mg, 0,050 mmoles) en 2 ml de DCM y 20 µl de EtOH se añadieron 1,5 ml de TFA. La disolución se agitó durante 3 h a 25 °C, se diluyó con 2 ml de EtOH y se concentró a vacío. La trituración del residuo con éter proporcionó 8,4 mg (29 %) del compuesto del título como un sólido blanco. RMN ¹H (CD₃OD ; 400 MHz): δ 8,10 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,00 (s, 1H), 7,16 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,07 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,55 -4,48 (m, 1H), 3,30 (s, 6H), 2,89-2,87 (m, 2H), 2,40-2,25 (m, 4H), 1,96-1,93 (m, 2H), 1,86-1,83 (m, 6H), 1,64-1,61 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₂₆H₃₃N₆O₂, 461,2 (M+H), hallado 461,3.

Ejemplo 58

[6-Ciclohex-1-enil-1'-(2-metanosulfonil-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4]bipiridinil-5-il]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



a) Éster terc-butílico del ácido 5-amino-6-ciclohex-1-enil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4]bipiridinil-1'-carboxílico



A una mezcla de éster terc-butílico del ácido 5-amino-6-bromo-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4]bipiridinil-1'-carboxílico (331 mg, 0,93 mmoles) (como se ha preparado en el Ejemplo 54, etapa (c)) y ácido ciclohexen-1-ilborónico (141 mg, 1,11 mmoles) en 5 ml de EtOH, 10 ml de tolueno y 5 ml de Na₂CO₃ 2 M se añadió Pd(PPh₃)₄ (107 mg, 0,0930 mmoles) y el resultado se calentó a 80 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con 100 ml de éter y 100 ml de salmuera y las fases se separaron. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 30-60 % de éter-hexanos) proporcionó 248 mg (74 %) del compuesto del título como un aceite marrón claro. CL-EM (ESI, m/z): Calcd. para C₂₁H₃₂N₃O₂ (M+H), 358,2, hallado 358,1.

b) Éster terc-butílico del ácido 5-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-6-ciclohex-1-enil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4]bipiridinil-1'-carboxílico

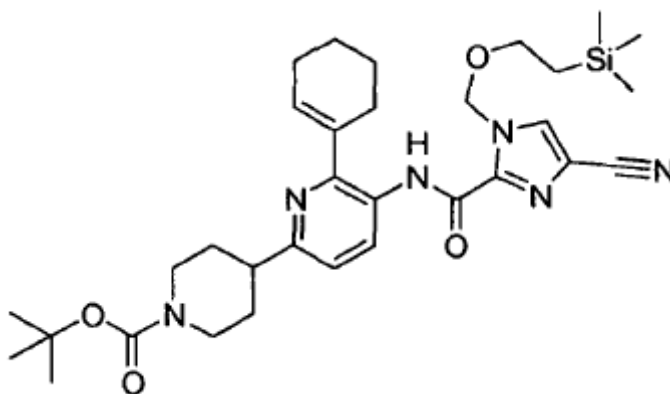
5

10

15

20

25

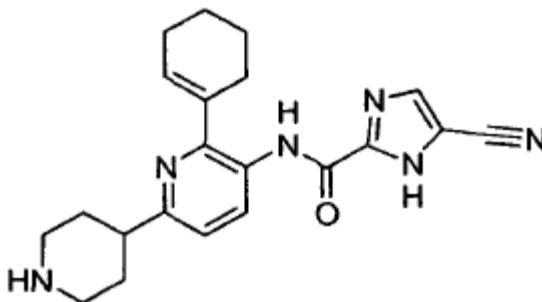


A una disolución de sal de potasio de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato (296 mg, 0,970 mmoles) (como se ha preparado en el Ejemplo 3, etapa (d)) en 8 ml de DCM se añadió DIEA (291 μ l, 1,72 mmoles) y PyBrOP (512 mg, 1,10 mmoles), y la reacción se agitó a 25 °C durante 15 min. Se añadió una disolución de éster terc-butílico del ácido 5-amino-6-ciclohex-1-enil-3',4',5',6'-tetrahidro-2H-[2,4]bipiridinil-1'-carboxílico (233 mg, 0,65 mmoles) (como se ha preparado en la etapa previa) en 4 ml de DCM y la reacción se agitó durante la noche a 25 °C. La reacción se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con NaHCO₃ (1 x 25 ml) y salmuera (25 ml) y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 5 % de MeOH-CHCl₃) proporcionando 167 mg (40 %) del compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₃₂H₄₆N₆O₄Si, 607,3 (M+H), hallado 607,3.

30

35

c) Sal de ácido trifluoroacético de (6-ciclohex-1-enil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4]bipiridinil-5-il)-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



40

El compuesto del título se preparó a partir de éster terc-butílico del ácido 5-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-6-ciclohex-1-enil-3',4',5',6'-tetrahidro-2H-[2,4]bipiridinil-1'-carboxílico (167 mg, 0,27 mmoles) usando un procedimiento similar al Ejemplo 14, etapa (b), proporcionando 57 mg (43 %) del compuesto del título como un sólido blanco. CL-EM (ESI, m/z): Calcd. para C₂₁H₂₄N₆O, 377,2 (M+H), hallado 377,2.

45

d) [6-Ciclohex-1-enil-1'-(2-metanosulfonil-etil)-1'2';3';4';5';6'-hexahidro-[2,4]bipiridinil-5-il]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

50

55

A una suspensión de sal de ácido trifluoroacético de (6-ciclohex-1-enil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4]bipiridinil-5-il)-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (57 mg, 0,11 mmoles) en 5 ml de DCM se añadió DIEA (50,4 μ l, 0,290 mmoles), seguido de 30,5 mg (0,150 mmoles) de éster de 2-metanosulfonil-etilo de ácido metanosulfónico (como se ha preparado en el Ejemplo 40, etapa(a)). La reacción se dejó con agitación durante la noche, se diluyó con 20 ml de DCM, se lavó con NaHCO₃ ac sat (1 x 20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. La purificación por CCF preparativa (gel de sílice, 40 % de EtOAc-hexanos) proporcionó 22,3 mg (40 %) del compuesto del título como un sólido blanco. RMN ¹H (DMSO; 400 MHz): δ 10,02 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,96 (s, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,02-2,99 (m, 3H), 2,73 (t, 2H, J = 2,7 Hz), 2,39-2,37 (m, 2H), 2,11-2,05 (m, 4H), 1,85-1,64 (m, 10H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₂₄H₃₁N₆O₃S, 483,2 (M+H), hallado 483,3.

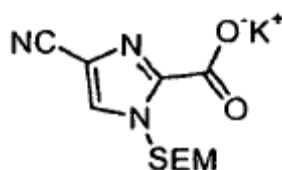
Ejemplo 59

60

Un procedimiento alternativo para la síntesis del producto intermedio descrito en el Ejemplo 3 se describe a continuación.

Sal de potasio de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico

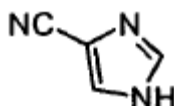
65



5

a) 1*H*-imidazol-4-carbonitrilo

10



15

Un matraz redondo de cuatro bocas de 22 l equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura, un condensador y un embudo de adición con una entrada de nitrógeno se cargó con 1*H*-imidazol-4-carboxaldehído (Aldrich, 1,10 kg, 11,5 moles) y piridina (3,0 l, 3,0 moles). El matraz de reacción se enfrió a 8 °C con un baño de hielo y se añadió lentamente en porciones clorhidrato de hidroxilamina (871 g, 12,5 moles) para mantener la temperatura interna por debajo de 30 °C. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La disolución amarilla espesa resultante se calentó a 80 °C con una manta calefactora y se añadió gota a gota anhídrido acético (2,04 l, 21,6 moles) durante 200 min para mantener la temperatura por debajo de 110 °C durante la adición. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 30 min, tiempo después del cual se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se enfrió adicionalmente en un baño de hielo. El pH se ajustó a 8,0 (pHmetro) mediante la adición de 25 % en peso de NaOH (5,5 l) a una tasa tal que la temperatura interna se mantuvo por debajo de 30 °C. Entonces, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación de 22 l y se extrajo con acetato de etilo (6,0 l). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 4,0 l), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida a 35 °C dando el producto en bruto como un semisólido amarillo. El semisólido resultante se suspendió en tolueno (3,0 l) y se agitó durante 1 h, tiempo después del cual se filtró dando un sólido amarillo claro, que se resuspendió en tolueno (3,0 l) y se agitó durante 1 h. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con tolueno (2 x 500 ml) dando el compuesto del título como un sólido amarillo claro (870 g, 82 %). Los espectros de RMN ¹H y ¹³C estuvieron de acuerdo con la estructura asignada.

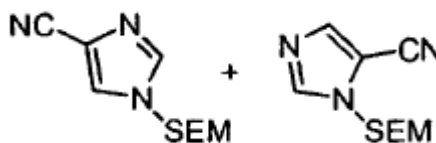
20

25

30

b) 1-(2-Trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-imidazol-4-carbonitrilo y 3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3*H*-imidazol-4-carbonitrilo

35



40

Un matraz redondo de cuatro bocas de 22 l equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura y un embudo de adición con una entrada de nitrógeno se cargó con 1*H*-imidazol-4-carbonitrilo (830 g, 8,91 moles, como se ha preparado en la etapa previa), carbonato de potasio (2,47 kg, 17,8 moles) y acetona (6,0 l). La agitación se inició y la mezcla se enfrió a 10 °C con un baño de hielo. SEMC1 (1,50 kg, 9,00 moles) se añadió mediante el embudo de adición durante 210 min para mantener la temperatura interna por debajo de 15 °C. Entonces, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche (20 h). Entonces, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo a 10 °C y se extinguió por la lenta adición de agua (8,0 l) durante 30 min para mantener la temperatura interna por debajo de 30 °C. La mezcla resultante se transfirió a un embudo de decantación de 22 l y se extrajo con acetato de etilo (2 x 7,0 l). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida a 35 °C, dando el producto en bruto como un aceite marrón oscuro, que se purificó a través de un tapón de gel de sílice (16,5 x 20 cm, 2,4 kg de gel de sílice) usando 2:1 de heptano/acetato de etilo (15 l) como eluyente. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida a 35 °C proporcionando una mezcla de los compuestos del título como una aceite marrón claro (1785 g, 90 %). El espectro de RMN ¹H estuvo de acuerdo con la estructura asignada e indicó la presencia de una relación 64:36 de regioisómeros.

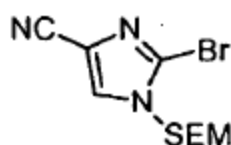
45

50

55

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

60

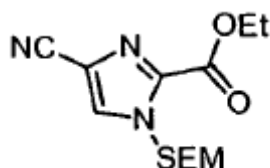


Un matraz redondo de cuatro bocas de 22 l equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura y un condensador con una entrada de nitrógeno se cargó con una mezcla de 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-imidazol-4-

65

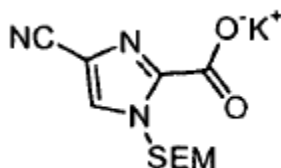
carbonitrilo y 3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-carbonitrilo (600 g, 2,69 moles, como se ha preparado en la etapa previa) y tetracloruro de carbono (1,8 l). La agitación se inició y la mezcla se calentó a 60 °C. En este momento se añadió en varias porciones N-bromosuccinimida (502 g, 2,82 moles) durante 30 min, que produjo una exotermia a 74 °C. La reacción se dejó enfriar a 60 °C y se agitó adicionalmente a 60 °C durante 1 h. La reacción se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente y la suspensión resultante se filtró y el filtrado se lavó con disolución de NaHCO₃ sat (4,0 l). Los extractos orgánicos se pasaron a través de un tapón de gel de sílice (8 x 15 cm, gel de sílice; 600 g) usando 2:1 de heptano/acetato de etilo (6,0 l) como eluyente. Las fracciones que contienen el producto (basándose en análisis por CCF) se combinaron y se concentraron a presión reducida dando un sólido amarillo claro cristalino, que luego se filtró y se lavó con heptano (500 ml) dando el compuesto del título como un sólido blanco cristalino (593 g, 73 %). Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C estuvieron de acuerdo con la estructura asignada y no mostraron pruebas del regioisómero secundario.

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



Un matraz redondo de cuatro bocas de 12 l equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura y un embudo de adición con una entrada de nitrógeno se cargó con 2-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo (390 g, 1,29 moles, como se ha preparado en la etapa previa) y tetrahidrofurano anhidro (4,0 l). La agitación se inició y la mezcla de reacción se enfrió a -50 °C usando un baño de nieve carbónica/acetona. Se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF, 760 ml, 1,52 moles) mediante el embudo de adición durante 30 min para mantener la temperatura interna por debajo de -40 °C. La reacción se agitó durante otros 30 min a -43 °C, tiempo después del cual se enfrió a -78 °C. Se añadió cloroformiato de etilo (210 ml, 2,20 moles) mediante el embudo de adición durante 10 min para mantener la temperatura interna por debajo de -60 °C. La reacción se agitó durante otros 40 min a -70 °C, momento en el que el baño de nieve carbónica/acetona se retiró y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo a 0 °C y se extinguió por la lenta adición de disolución sat de cloruro de amonio (1,8 l) a una tasa tal que la temperatura interna se mantuvo por debajo de 10 °C. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación de 12 l, se diluyó con acetato de etilo (4,0 l) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 2,0 l) y se concentró a presión reducida a 35 °C dando un aceite marrón. El aceite en bruto se disolvió en diclorometano (300 ml) y se purificó por cromatografía (15 x 22 cm, 1,5 kg de gel de sílice, 10:1 a 4:1 de heptano/acetato de etilo) dando un aceite amarillo, que se disolvió en EtOAc (100 ml), se diluyó con heptano (2,0 l) y se guardó en un refrigerador durante 5 h. La suspensión resultante se filtró dando el compuesto del título como un sólido blanco cristalino (141 g, 37 %). Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C estuvieron de acuerdo con la estructura asignada.

e) Sal de potasio de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico



Un matraz redondo de tres bocas de 5 l equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura y un embudo de adición con una entrada de nitrógeno se cargó con 5 (400 g, 1,35 moles) y etanol (4,0 l). La agitación se inició y se aplicó un baño de agua después de disolverse todo el sólido. Se añadió una disolución de KOH 6 N (214,0 ml, 1,29 moles) mediante el embudo de adición durante 15 min para mantener la temperatura interna por debajo de 25 °C y la reacción se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Entonces, la disolución se concentró a sequedad a presión reducida a 20 °C dando un sólido blanco. El sólido resultante se suspendió en éter metil t-butílico (MTBE, 4,0 l) y se agitó durante 30 min, tiempo después del cual la suspensión se filtró y la torta de filtración se lavó con MTBE (1,0 l), dando el compuesto del título como un sólido blanco, que se secó adicionalmente a vacío a temperatura ambiente durante 4 d (366 g, 89 %). Los espectros de RMN ¹H, RMN ¹³C y de masas estuvieron de acuerdo con la estructura asignada. Anal. Calcd para C₁₁H₁₆KN₃O₃Si: C, 43,25; H, 5,28; N, 13,76. Hallado: C, 42,77; H, 5,15; N, 13,37. Karl Fisher: 1,3 % de H₂O.

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Ensayos in vitro

Se realizaron los siguientes ensayos *in vitro* representativos para determinar la actividad biológica de C-KIT de los compuestos de Fórmula I.

Ensayo de polarización de fluorescencia de c-Kit

5 Los compuestos de la presente invención son también inhibidores específicos de c-Kit. La selección de los compuestos de Fórmula I para su uso como inhibidores de c-Kit se realizó de la siguiente manera utilizando un ensayo de quinasa *in vitro* para medir la inhibición del dominio quinasa aislado del receptor c-kit humano en un protocolo de polarización de fluorescencia (FP). El ensayo c-kit utilizó el fosfopéptido marcado con fluoresceína y el anticuerpo anti-fosfotirosina incluido en el Panvera Phospho-Tyrosine Kinase Kit (Green) suministrado por Invitrogen. Cuando c-kit fosforilaba la poli-Glu4Tyr, el fosfopéptido marcado con fluoresceína era desplazado del anticuerpo antifosfotirosina por la poli-Glu4Tyr, disminuyendo así el valor FP. La reacción de c-kit quinasa se incubaba a temperatura ambiente durante 45 minutos en las siguientes condiciones: c-kit 1 nM (ProKinase, lote SP005), 100 µg/ml poli-Glu4Tyr, ATP 50 µM, MgCl₂ 25 mM, DTT 1 mM, Tween-20 0,01%, DMSO 1% o el compuesto en HEPES 100 nM, pH 7,5. La reacción de la quinasa se detenía con la adición de EDTA. Se añadieron el fosfopéptido marcado con fluoresceína y el anticuerpo anti-fosfotirosina y se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente y se leyó la polarización de fluorescencia. Los puntos de datos eran un promedio de las muestras por triplicado. El análisis de los datos de inhibición y de CI₅₀ se hicieron con GraphPad Prism utilizando un ajuste de regresión no lineal con una ecuación de dosis-respuesta sigmoideal multiparamétrica (pendiente variable). La CI₅₀ de la inhibición de la quinasa representa la dosis de un compuesto que produjo una inhibición del 50% de la actividad quinasa comparado con el control vehículo DMSO.

Ensayo de c-Kit con BR-1

25 Las células BR-1 son una línea de mastocitoma de perro que expresa un KIT mutante activo constitutivo (Ma Y., B.J. Longley, X. Wang, J.L. Blount, K. Langley, G.H. Caughey. Clustering of activating mutations in c-kit's juxtamembrane coding region in canine mast cell neoplasms. J Invest Dermatol 112: 165-170, 1999.). La proliferación de células BR-1 se puede inhibir con los inhibidores KIT, existiendo una buena relación entre la potencia del compuesto en los ensayos enzimáticos de KIT y la inhibición de la proliferación de BR-1. Para ensayar la inhibición de la proliferación de las células BR-1, las células BR-1 se suspenden (1 millón céls/ml) en DMEM (Medio de Eagle modificado por Dulbecco) que contiene FCS 10% y se añaden a placas de 96 pocillos a placas de cultivo de 96 pocillos con el fondo transparente (CoStar 3610) que contienen 50 µl de los mismos medios suplementados con diluciones seriadas de los compuestos de ensayo. Inmediatamente después de la adición a las placas (tiempo cero), 6 pocillos que contienen células se tratan con 100 µl de reactivo Promega Cell TiterGlo y se incuban durante 10 min con agitación. La intensidad de la señal Cell TiterGlo (1 seg/pocillo) se determina usando un luminómetro. Los pocillos restantes se cultivan durante 72 horas (37°C CO₂ 5%). Tras el intervalo de crecimiento de 72 horas, se añade a cada pocillo 100 µl de reactivo Promega Cell TiterGlo. Las placas se incuban y durante otros 10 minutos agitando y se determina la intensidad de la señal de Cell TiterGlo (1 seg/pocillo) utilizando un luminómetro. La proliferación celular se define por la diferencia entre el tiempo cero y las señales de 72 horas. Los valores CI₅₀ de los compuestos de ensayo se calculan como las

DATOS BIOLÓGICOS

Datos biológicos para C-KIT

45 La actividad de compuestos seleccionados de la presente invención se presenta a continuación. Todas las actividades están en µM y tienen las siguientes incertidumbres: cinasa C-KIT: + 10 %.

Numero de compuesto	Nombre	Polarización de fluorescencia de C-KIT CI ₅₀ (µM)	Proliferación de BR-1 con CKIT CI ₅₀ (µM)
4	5-Cyano-furan-2-carboxylic acid [4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-(3-methyl-thiophen-2-yl)-phenyl]-amide	ND	ND
5	5-Cyano-furan-2-carboxylic acid [4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-(4-methyl-thiophen-3-yl)-phenyl]-amide	ND	ND

Numero de compuesto	Nombre	Polarización de fluorescencia de C-KIT CI50 (µM)	Proliferación de BR-1 con CKIT CI50 (µM)
5 6	4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid {2-cyclohex-1-enyl-4-[1-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-piperidin-4-	ND	ND
10 7	4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid {2-cyclohex-1-enyl-4-[1-(2-morpholin-4-yl-acetyl)-piperidin-4-yl]-phenyl}-	ND	ND
15 8	4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid {2-cyclohex-1-enyl-4-[1-(3-morpholin-4-yl-propionyl)-piperidin-4-yl]-phenyl}-	0.042	ND
20 9	5-Cyano-furan-2-carboxylic acid [2'-methyl-5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-biphenyl-2-yl]-amide	ND	ND
25 10	5-Cyano-furan-2-carboxylic acid [2'-fluoro-5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-biphenyl-2-yl]-amide	ND	ND
30 11	5-Cyano-furan-2-carboxylic acid [2-cyclohex-1-enyl-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-amide	0.15	ND
35 12	5-Cyano-furan-2-carboxylic acid[2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-amide	>0.25	ND
40 13	4-Cyano-1H-pyrrole-2-carboxylic acid (2-cyclohex-1-enyl-4-piperidin-4-yl-phenyl)-amide trifluoroacetic acid salt	0.26	ND
45 14	4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid (2-cyclohex-1-enyl-4-piperidin-4-yl-phenyl)-amide trifluoroacetic acid salt	0.071	ND
50 15	4-Cyano-1H-pyrrole-2-carboxylic acid [4-(1-acetyl-piperidin-4-yl)-2-cyclohex-1-enyl-phenyl]-amide	ND	ND
55 16	4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid [4-(1-acetyl-piperidin-4-yl)-2-cyclohex-1-enyl-phenyl]-amide	0.057	ND
60 65			

	Numero de compuesto	Nombre	Polarización de fluorescencia de C-KIT C150 (µM)	Proliferación de BR-1 con CKIT C150 (µM)
5	17	4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid [2-(4-methyl-cyclohex-1-enyl)-4-piperidin-4-yl-phenyl]-amide trifluoroacetic acid	ND	ND
10	18	4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid (2-cyclopent-1-enyl-4-piperidin-4-yl-phenyl)-amide trifluoroacetic acid salt	ND	ND
15	20	4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid {2-cyclohex-1-enyl-4-[1-(2-methanesulfonyl-acetyl)-piperidin-4-yl]-phenyl}-	ND	ND
20	21	4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid [2-cyclohex-1-enyl-4-(1-pyridin-2-ylmethyl-piperidin-4-yl)-phenyl]-amide trifluoroacetic	0.05	ND
25	22	4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid [2-(4-methyl-cyclohex-1-enyl)-4-(1-pyridin-2-ylmethyl-piperidin-4-yl)-phenyl]-	ND	ND
30	23	4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid {2-cyclopent-1-enyl-4-[1-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylmethyl)-piperidin-4-yl]-	ND	ND
35	24	4-{4-[(4-Cyano-1H-imidazole-2-carbonyl)-amino]-3-cyclohex-1-enyl-phenyl}-piperidine-1-carboxylic acid amide	ND	ND
40	25	4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid [2-cyclohex-1-enyl-4-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-phenyl]-	ND	ND
45	26	4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid {2-cyclohex-1-enyl-4-[1-(2-hydroxy-ethyl)-piperidin-4-yl]-phenyl}-amide	0.026	ND
50	27	4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid {4-[1-(2-cyano-ethyl)-piperidin-4-yl]-2-cyclohex-1-enyl-phenyl}-amide trifluoroacetic	0.080	ND

65

	Numero de compuesto	Nombre	Polarización de fluorescencia de C-KIT CI50 (µM)	Proliferación de BR-1 con CKIT CI50 (µM)
5	28	4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid [4-(1-carbamoylmethyl-piperidin-4-yl)-2-cyclohex-1-enyl-phenyl]-amide	ND	ND
10	29	4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid {2-cyclohex-1-enyl-4-[1-(2-pyridin-2-yl-acetyl)-piperidin-4-yl]-phenyl}-amide	ND	ND
15	30	4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid {2-cyclohex-1-enyl-4-[1-(2-pyridin-3-yl-acetyl)-piperidin-4-yl]-phenyl}-amide	ND	ND
20	31	4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid {2-cyclohex-1-enyl-4-[1-(2-pyridin-4-yl-acetyl)-piperidin-4-yl]-phenyl}-amide	ND	ND
25	32	4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid (2-cyclohex-1-enyl-4-{1-[2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-acetyl]-piperidin-4-yl}-phenyl)-	ND	ND
30	33	4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid {2-cyclohex-1-enyl-4-[1-(2-1H-imidazol-4-yl-acetyl)-piperidin-4-yl]-phenyl}-	ND	ND
35	34	4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid {2-cyclohex-1-enyl-4-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-piperidin-4-yl]-phenyl}-amide di-	0.052	ND
40	35	4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid [2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-1λ6-thiopyran-4-yl)-4-piperidin-4-yl-phenyl]-amide	0.073	ND
45	36	4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid [2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-1λ6-thiopyran-4-yl)-4-piperidin-4-yl-phenyl]-amide	ND	ND
50	37	4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid [4-(1-acetyl-piperidin-4-yl)-2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-1λ6-thiopyran-4-	>0.25	ND
55				
60				
65				

Numero de compuesto	Nombre	Polarización de fluorescencia de C-KIT CI50 (µM)	Proliferación de BR-1 con CKIT CI50 (µM)	
5	38	4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid {2-cyclohex-1-enyl-4-[1-(2-dimethylamino-acetyl)-piperidin-4-yl]-phenyl}-	0.039	0.09
10	38b	4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid {2-cyclohex-1-enyl-4-[1-(2-methylamino-acetyl)-piperidin-4-yl]-phenyl}-amide	ND	ND
15	39	4-{4-[(4-Cyano-1H-imidazole-2-carbonyl)-amino]-3-cyclohex-1-enyl-phenyl}-piperidine-1-carboxylic acid (2-hydroxy-ethyl)-	ND	ND
20	40	4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid {2-cyclohex-1-enyl-4-[1-(2-methanesulfonyl-ethyl)-piperidin-4-yl]-phenyl}-	0.16	0.25
25	41	4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid {2-cyclohex-1-enyl-4-[1-(1-oxy-pyridine-4-carbonyl)-piperidin-4-yl]-phenyl}-	0.035	ND
30	42	4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid {2-cyclohex-1-enyl-4-[1-(1-oxy-pyridine-3-carbonyl)-piperidin-4-yl]-phenyl}-	ND	ND
35	43	4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid {2-cyclohex-1-enyl-4-[1-(pyridine-3-carbonyl)-piperidin-4-yl]-phenyl}-amide	ND	ND
40	44	4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid (2-cyclohex-1-enyl-4-{1-[2-(2-hydroxy-ethylamino)-acetyl]-piperidin-4-yl}-phenyl)-	ND	ND
45	45	4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid (2-cyclohex-1-enyl-4-{1-[2-(2-hydroxy-ethyl)-methyl-amino-acetyl]-piperidin-4-yl}-	ND	ND
50	46	4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid [4-(1-acetyl-piperidin-4-yl)-2-(1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-yl)-phenyl]-	ND	ND

65

Numero de compuesto	Nombre	Polarización de fluorescencia de C-KIT CI50 (µM)	Proliferación de BR-1 con CKIT CI50 (µM)
5 47	(4-{4-[(4-Cyano-1H-imidazole-2-carbonyl)-amino]-3-cyclohex-1-enyl-phenyl}-piperidin-1-yl)-acetic acid trifluoroacetic acid salt	0.1	ND
10 48	4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid {4-[1-(3-amino-3-methyl-butyl)-piperidin-4-yl]-2-cyclohex-1-enyl-phenyl}-amide	0.005	ND
15 49	4H-[1,2,4]-triazole-3-carboxylic acid (2-cyclohex-1-enyl-4-piperidin-4-yl-phenyl)-amide bis trifluoroacetic acid salt	ND	ND
20 50	5-Chloro-4H-[1,2,4]-triazole-3-carboxylic acid (2-cyclohex-1-enyl-4-piperidin-4-yl-phenyl)-amide trifluoroacetic acid salt	ND	ND
25 51a	5-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid [2-cyclohex-1-enyl-4-(cis-2,6-dimethyl-piperidin-4-yl)-phenyl]-amide bis trifluoroacetic	0.0043	ND
30 51b	5-cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid [2-cyclohex-1-enyl-4-(trans-2,6-dimethyl-piperidin-4-yl)-phenyl]-amide bis trifluoroacetic	ND	ND
35 52	5-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid {2-cyclohex-1-enyl-4-[1-(R)-(+)-(2,3-dihydroxy-propionyl)-piperidin-4-yl]-phenyl}-	0.008	ND
40 53	5-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid [2-cyclohex-1-enyl-4-(1-methoxy-piperidin-4-yl)-phenyl]-amide trifluoroacetic acid	ND	ND
45 54	4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid [6-(4,4-dimethyl-cyclohex-1-enyl)-1',2',3',4',5', 6'-hexahydro-[2,4']bipyridinyl-5-yl]-	ND	0.9
50 55	4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid [1'-(2-dimethylamino-acetyl)-6-(4,4-dimethyl-cyclohex-1-enyl)-	0.012	0.25

65

Numero de compuesto	Nombre	Polarización de fluorescencia de C-KIT CI50 (µM)	Proliferación de BR-1 con CKIT CI50 (µM)
5 56	4-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid [6-(4,4-dimethyl-cyclohex-1-enyl)-1'-(2-methanesulfonyl-ethyl)-	0.039	0.5
10 57	5-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid {4-[1-(2-amino-2-methyl-propionyl)-piperidin-4-yl]-2-cyclohex-1-enyl-phenyl}-amide	ND	ND
15 58	5-Cyano-1H-imidazole-2-carboxylic acid [6-cyclohex-1-enyl-1'-(2-methanesulfonyl-ethyl)-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-	ND	1

COMPUESTOS PARA SU USO EN PROCEDIMIENTOS DE TRATAMIENTO / PREVENCIÓN

La presente invención comprende los compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento de trastornos relacionados con la actividad de cinasas de C-KIT o expresión en un sujeto.

En una realización a este aspecto, la presente descripción proporciona un procedimiento para reducir o inhibir la actividad de cinasas de C-KIT en una célula que comprende la etapa de poner en contacto la célula con un compuesto de la presente invención. La presente descripción también proporciona un procedimiento para reducir o inhibir la actividad de cinasas de C-KIT en un sujeto que comprende la etapa de administrar un compuesto de la presente invención al sujeto. La presente descripción proporciona además un procedimiento para inhibir la proliferación celular en una célula que comprende la etapa de poner en contacto la célula con un compuesto de la presente invención.

La actividad quinasa de C-KIT en una célula o en un sujeto se puede determinar mediante los procedimientos bien conocidos en la técnica, tal como el ensayo C-KIT quinasa descrito en la presente invención. La expresión "sujeto" como se usa en la presente invención, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento.

En otras realizaciones a este aspecto, la presente invención proporciona tanto medicamentos profilácticos como terapéuticos para tratar un sujeto en riesgo de (o susceptible a) desarrollar un trastorno de células proliferativas o un trastorno relacionado con C-KIT.

En un ejemplo, la invención proporciona medicamentos para prevenir en un sujeto un trastorno de células proliferativas o un trastorno relacionado con C-KIT, que comprende administrar al sujeto una cantidad profilácticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La administración de dicho agente profiláctico puede producirse antes de la manifestación de los síntomas característicos del trastorno de células proliferativas o trastorno relacionado con C-KIT, de forma que se prevenga una enfermedad o trastorno o, alternativamente, se retrase en su progresión.

En otro ejemplo, la invención se refiere a medicamentos para tratar en un sujeto un trastorno de células proliferativas o un trastorno relacionado con C-KIT que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La administración de dicho agente terapéutico puede producirse simultáneamente con la manifestación de síntomas característicos del trastorno, de forma que dicho agente terapéutico sirva de terapia para compensar el trastorno de células proliferativas o trastornos relacionados con C-KIT.

El término "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que inhibe o retarda en un sujeto la aparición de un trastorno como se busca por un investigador, veterinario, doctor médico u otro profesional clínico.

The term "therapeutically effective amount" as used herein, refers to an amount of active compound or pharmaceutical agent that elicits the biological or medicinal response in a subject that is being sought by a researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician, which includes alleviation of the symptoms of the disease or disorder being treated.

Los métodos para determinar dosis terapéuticamente y profilácticamente efectivas para las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención se describen en la presente invención y son conocidas en la técnica.

5 Como se usa en la presente invención, el término "composición" se pretende que abarque un producto que comprende los componentes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de las combinaciones de los componentes especificados en las cantidades especificadas.

10 Como se usa en el presente documento, los términos "trastornos relacionados con C-KIT", o "trastornos relacionados con receptor de C-KIT", o "trastornos relacionados con tirosina cinasa de receptor de C-KIT" debe incluir enfermedades asociadas a o que implican actividad de C-KIT, por ejemplo, la actividad en exceso de C-KIT, y condiciones que acompañan estas enfermedades. El término "actividad en exceso de C-KIT" se refiere a tanto 1) expresión de C-KIT en células que normalmente no expresan C-KIT; 2) expresión de C-KIT por células que normalmente no expresan C-KIT; 3) elevada expresión de C-KIT que conduce a proliferación celular no deseada; o 4) mutaciones que conducen a activación constitutiva de C-KIT. Ejemplos de "trastornos relacionados con C-KIT" incluyen trastornos resultantes de la estimulación en exceso de C-KIT debido a cantidad anormalmente alta de C-KIT o mutaciones en C-KIT, o trastornos resultantes de cantidad anormalmente alta de actividad de C-KIT debida a cantidad anormalmente alta de C-KIT o mutaciones en C-KIT. Se sabe que la actividad en exceso de C-KIT participa en la patogénesis de varias enfermedades, que incluyen los trastornos proliferativos de células, trastornos neoplásicos y cánceres enumerados más adelante.

25 El término "trastornos proliferativos de células" se refiere a la proliferación celular no deseada de uno o más subconjuntos de células en un organismo multicelular que producen daño (es decir, malestar o disminución de la esperanza de vida) a los organismos multicelulares. Los trastornos proliferativos de células pueden producirse en diferentes tipos de animales y seres humanos. Como se usa en el presente documento, los "trastornos proliferativos de células" incluyen trastornos neoplásicos.

30 Como se usa en el presente documento, un "trastorno neoplásico" se refiere a un tumor resultante de crecimiento celular anormal o no controlado. Ejemplos de trastornos neoplásicos incluyen, pero no se limitan a, trastornos hematopoyéticos tales como, por ejemplo, trastornos mieloproliferativos tales como trombocitemia, trombocitosis esencial (TE), metaplasia mieloide agnogénica, mielofibrosis (MF), mielofibrosis con metaplasia mieloide (MMM), mielofibrosis idiopática crónica (MFI) y policitemia vera (PV), las citopenias, y síndromes mielodisplásicos premalignos; cánceres tales como cánceres de glioma, cánceres de pulmón, cánceres de mama, cánceres colorrectales, cánceres de próstata, cánceres gástricos, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), cánceres esofágicos, cánceres de colon, cánceres pancreáticos, cánceres de ovario y tumores malignos hematológicos que incluyen mielodisplasia, mieloma múltiple, leucemias y linfomas. Ejemplos de tumores malignos hematológicos incluyen, por ejemplo, leucemias, linfomas (linfoma no Hodgkin), enfermedad de Hodgkin (también llamada linfoma de Hodgkin) y mieloma -- por ejemplo, leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia neutrófila crónica (LNC), leucemia no diferenciada aguda (LNDA), linfoma anaplásico de células grandes (LACG), leucemia prolinfocítica (LPL), leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ), LLA de linfocitos T del adulto, LMA con mielodisplasia trilineal (LMA/MDST), leucemia de linaje mixto (LLM), síndromes mielodisplásicos (SMD), trastornos mieloproliferativos (TMP) y mieloma múltiple (MM).

45 En otra realización a este aspecto, la invención engloba compuestos para su uso en una terapia de combinación para tratar o inhibir la aparición de un trastorno de células proliferativas o un trastorno relacionado con C-KIT en un sujeto. La terapia de combinación comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, y una o varias de otras terapias de proliferación anticelular que incluyen quimioterapia, radioterapia, terapia génica e inmunoterapia.

50 En una realización de la presente invención, un compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con quimioterapia. Como se usa en la presente invención, quimioterapia se refiere a terapia que implica un agente quimioterapéutico. En los métodos de tratamiento combinados divulgados en la presente invención se puede usar una variedad de agentes quimioterapéuticos. Los agentes quimioterapéuticos contemplados como ilustrativos, incluyen, pero sin limitarse a: compuestos de platino (por ej., cisplatino, carboplatino, oxaliplatino); compuestos taxano (por ej., paclitaxel, docetaxol); compuestos campototecina (irinotecan, topotecan); alcaloides de la vinca (por ej., vincristina, vinblastina, vinorelbina); derivados nucleósidos anti-tumorales (por ej., 5-fluorouracilo, leucovorina, gemcitabina, capecitabina); agentes alquilantes (por ej., ciclofosfamida, carmustina, lomustina, tiotepa); epipodofilotoxinas/podofilotoxinas (por ej. etopósido, tenipósido); inhibidores de la aromatasas (por ej., anastrozol, letrozol, exemestano); compuestos antiestrogénicos (por ej., tamoxifeno, fulvestrant), antifolatos (por ej., premetrexed disódico); agentes hipometilantes (por ej., azacitidina); biológicos (por ej., gemtuzumab, cetuximab, rituximab, pertuzumab, trastuzumab, bevacizumab, erlotinib); antibióticos/antraciclinas (por ej. idarrubicina, actinomicina D, bleomicina, daunorrubicina, doxorubicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina); antimetabolitos (por ej., aminopterina, clofarabina, citosina arabinósido, metotrexato); agentes de unión a tubulina (por ej. combretastatina, colchicina, nocodazol); inhibidores de la topoisomerasa (por ej.,

camptotecina). Otros agentes útiles incluyen verapamilo, un antagonista del calcio que ha demostrado ser útil en combinación con agentes antineoplásicos para establecer la quimiosensibilidad en células tumorales resistentes a agentes quimioterapéuticos aceptados y para potenciar la eficacia de dichos compuestos en tumores sensibles a fármacos. Véase Simpson WG, The calcium channel blocker verapamil and cancer chemotherapy. Cell Calcium. 1985 Dec;6(6):449-67. Además, los agentes quimioterapéuticos que vayan surgiendo se consideran como útiles en combinación con un compuesto de la presente invención.

En otra realización de la presente invención, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con radioterapia. Como se usa en el presente documento, "radioterapia" se refiere a una terapia que comprende exponer el sujeto en necesidad del mismo a radiación. Tal terapia es conocida para aquellos expertos en la materia. El esquema apropiado de radioterapia será similar a aquellos ya empleados en terapias clínicas en las que la radioterapia se usa sola o en combinación con otros quimioterapéuticos.

En otra realización de la presente invención, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con terapia génica. Como se usa en la presente invención, "terapia génica" se refiere a una terapia dirigida a genes particulares implicados en el desarrollo del tumor. Posibles estrategias de terapia génica incluyen la restauración de la deficiencia de genes inhibidores del cáncer, la transducción o transfección celular con ADN antisentido que corresponde a genes que codifican para los factores de crecimiento y sus receptores, estrategias basadas en el ARN, tales como ribozimas, señuelos de ARN, ARN mensajeros antisentido y moléculas pequeñas de ARN de interferencia (siRNA) y los denominados 'genes suicidas'.

En otras realizaciones de esta invención, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con inmunoterapia. Como se usa en la presente invención, "inmunoterapia" se refiere a una terapia dirigida a una proteína en particular implicada en el desarrollo del tumor a través de anticuerpos específicos de dicha proteína. Por ejemplo, en el tratamiento del cáncer se han usado anticuerpos monoclonales contra el factor de crecimiento endotelial vascular.

Cuando además de un compuesto de la presente invención, se usa un segundo agente farmacéutico, los dos agentes farmacéuticos se pueden administrar simultáneamente (por ej., en composiciones individuales o unitarias) secuencialmente en cualquier orden, a aproximadamente el mismo tiempo, o en esquemas de administración separados. En el último caso, los dos compuestos se administrarán dentro de un período de tiempo y en una cantidad y manera que sea suficiente para garantizar la consecución de un efecto ventajoso o sinérgico. Se apreciará que el método preferido y el orden de administración y las respectivas cantidades de dosis y regímenes para cada componente de la combinación dependerá del agente quimioterapéutico en particular que se está administrando junto con el compuesto de la presente invención, su vía de administración, el tumor en particular a tratar y el hospedador en particular a tratar.

Como entenderán los expertos en la materia, las dosis adecuadas de los agentes quimioterapéuticos serán generalmente similares más o menos a las ya utilizadas en terapias clínicas, en las que los quimioterapéuticos se administran solos o en combinación con otros quimioterapéuticos.

El método óptimo y el orden de administración y las cantidades de dosis y régimen las podrá determinar fácilmente el experto en la materia utilizando métodos convencionales y a la vista de la información presentada aquí. A modo de ejemplo solamente, los compuestos platino se administran ventajosamente en una dosis de 1 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m²) de superficie corporal, por ejemplo de 50 a 400 mg/m², en particular para cisplatino en una dosis de aproximadamente 75 mg/m² y para carboplatino aproximadamente 300 mg/m² por ciclo de tratamiento. El cisplatino no se absorbe por vía oral y, por consiguiente, debe ser administrado mediante inyección intravenosa, subcutánea, intratumoral o intraperitoneal.

A modo de ejemplo solamente, los compuestos taxanose administran ventajosamente en una dosis de 50 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m²) de superficie corporal, por ejemplo de 75 a 250 mg/m², en particular para paclitaxel en una dosis de aproximadamente 175 a 250 mg/m² and para docetaxel aproximadamente de 75 a 150 mg/m² por ciclo de tratamiento.

A modo de ejemplo solamente, los compuestos camptotecinase administran ventajosamente en una dosis de 0,1 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m²) de superficie corporal, por ejemplo de 1 a 300 mg/m², en particular para irinotecan en una dosis de aproximadamente 100 a 350 mg/m² y para topotecan aproximadamente de 1 a 2 mg/m² por ciclo de tratamiento.

A modo de ejemplo solamente, los alcaloides de la vinca se pueden administrar ventajosamente en una dosis de 2 a 30 mg por metro cuadrado (mg/m²) de superficie corporal, en particular para vinblastina en una dosis de aproximadamente 3 a 12 mg/m², para vincristina en una dosis de aproximadamente 1 a 2 mg/m² y para vinorelbina en una dosis de aproximadamente 10 a 30 mg/m² por ciclo de tratamiento.

A modo de ejemplo solamente, los derivados nucleósidos antitumorales se pueden administrar ventajosamente en una dosis de 200 a 2500 mg por metro cuadrado (mg/m²) de superficie corporal, por ejemplo de 700 a 1500 mg/m².

El 5-fluorouracilo (5-FU) se usa frecuentemente mediante administración intravenosa con dosis que varían desde 200 hasta 500 mg/m² (preferiblemente desde 3 hasta 15 mg/kg/día). Gemcitabina se administra ventajosamente en una dosis de aproximadamente 800 a 1200 mg/m² y capecitabina se administra ventajosamente en una dosis de aproximadamente 1000 a 2500 mg/m² por ciclo de tratamiento.

A modo de ejemplo solamente, los agentes alquilantes se pueden administrar ventajosamente en una dosis de 100 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m²) de superficie corporal, por ejemplo 120 a 200 mg/m², en particular paraciclofosfamida en una dosis de aproximadamente 100 a 500 mg/m², para clorambucilo en una dosis de aproximadamente 0,1 a 0,2 mg/kg de peso corporal, para carmustina en una dosis de aproximadamente 150 a 200 mg/m² y para lomustina en una dosis de aproximadamente 100 a 150 mg/m² por ciclo de tratamiento.

A modo de ejemplo solamente, los derivados de podofilotoxina se pueden administrar ventajosamente en una dosis de 30 a 300 mg por metro cuadrado (mg/m²) de superficie corporal, por ejemplo de 50 a 250 mg/m², en particular para etopósido en una dosis de aproximadamente 35 a 100 mg/m² y para tenipósido de aproximadamente 50 a 250 mg/m² por ciclo de tratamiento.

A modo de ejemplo solamente, los derivados de antraciclina se pueden administrar ventajosamente en una dosis de 10 a 75 mg por metro cuadrado (mg/m²) de superficie corporal, por ejemplo de 15 a 60 mg/m², en particular para doxorubicina en una dosis de aproximadamente 40 a 75 mg/m², para daunorubicina en una dosis de aproximadamente 25 a 45 mg/m² y para idarrubicina en una dosis de aproximadamente 10 a 15 mg/m² por ciclo de tratamiento.

A modo de ejemplo solamente, los compuestos anti-estrogénicos se pueden administrar ventajosamente en una dosis de aproximadamente 1 a 100 mg al día dependiendo del agente en particular y del trastorno a tratar. Tamoxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de 5 a 50 mg, preferiblemente de 10 a 20 mg dos veces al día, continuando el tratamiento durante el tiempo suficiente para alcanzar y mantener un efecto terapéutico. Toremifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 60 mg una vez al día, continuando el tratamiento durante el tiempo suficiente para alcanzar y mantener un efecto terapéutico. Anastrozol se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 1 mg una vez al día. Droloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 20-100 mg una vez al día. Raloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 60 mg una vez al día. Exemestano se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 25 mg una vez al día.

A modo de ejemplo solamente, los biológicos se pueden administrar ventajosamente en una dosis de aproximadamente 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m²) de superficie corporal, o como se conozca en la técnica, si es diferente. Por ejemplo, trastuzumab se administra ventajosamente en una dosis de 1 a 5 mg/m², particularmente de 2 a 4 mg/m² por ciclo de tratamiento.

Las dosis se pueden administrar, por ejemplo una vez, dos veces o más por ciclo de tratamiento, el cual se puede repetir, por ejemplo, cada 7, 14, 21 ó 28 días.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a un sujeto, sistémicamente, por ejemplo, por vía intravenosa, oral, subcutánea, intramuscular, intradérmica o parenteral. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar localmente a un sujeto. Ejemplos no limitativos de sistemas de administración local incluyen el uso de dispositivos médicos intraluminales que incluyen catéteres de administración intravascular, alambres, stents farmacológicos y revestimiento endoluminal. Un compuesto de la presente invención se puede administrar también a un sujeto en combinación con un agente dirigido para lograr una elevada concentración local de un compuesto en el sitio diana. Además, los compuestos de la presente invención se pueden formular para la liberación rápida o lenta con el objetivo de mantener los fármacos o agentes en contacto con los tejidos diana durante un período que abarca desde horas hasta semanas.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,1 mg y 1000 mg, preferiblemente aproximadamente de 100 a 500 mg, del compuesto, y puede estar constituida por cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado.

El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra no deseada cuando se administran a un animal, o un ser humano, según convenga. Los usos veterinarios están igualmente incluidos dentro de la invención y formulaciones "farmacéuticamente aceptables" incluyen formulaciones para tanto uso clínico como veterinario.

Los vehículos incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, que incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, aromas, edulcorantes, conservantes, colorantes y recubrimientos. Composiciones adecuadas para administración por vía oral incluyen formas sólidas tales como píldoras, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (incluyendo cada uno formulaciones de liberación inmediata, liberación controlada y liberación sostenida), gránulos y polvos, y formas líquidas, tales como disoluciones, jarabes,

elixires, emulsiones y suspensiones. Formas útiles para administración parenteral incluyen disoluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también incluyen una composición farmacéutica para la liberación lenta de los compuestos de la presente invención. La composición incluye un vehículo de liberación lenta (generalmente, un vehículo polimérico) y un compuesto de la presente invención.

10 Los vehículos biodegradables de liberación lenta son bien conocidos en la técnica. Estos son materiales que pueden formar partículas que capturan en su interior un compuesto(s) activo y que se degradan/disuelven lentamente en un entorno adecuado (por ej., acuoso, ácido, básico, etc.) y de esta manera se degradan/disuelven en fluidos corporales y liberan el compuesto(s) activo en los mismos. Las partículas son preferiblemente nanopartículas (es decir, en el intervalo de aproximadamente 1 a 500 nm de diámetro, preferiblemente aproximadamente 50-200 nm de diámetro y más preferiblemente aproximadamente 100 nm de diámetro).

15 Se divulgan métodos para preparar las composiciones farmacéuticas de la invención. Un compuesto de la presente invención, como el principio activo, se mezcla íntimamente con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas de preparación de compuestos farmacéuticos convencionales, cuyo vehículo puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ej., oral o parenteral, tal como intramuscular. Para la preparación de las composiciones en forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquier medio farmacéutico habitual. Por lo tanto, para las preparaciones orales líquidas, tales como por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para las preparaciones orales sólidas, tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas de gelatina y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma farmacéutica unitaria oral más ventajosa, en la cual se utilizan obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir con una cobertura de azúcar o una cobertura entérica mediante las técnicas convencionales. Para las preparaciones parenterales, el vehículo habitualmente comprende agua estériles, aunque se pueden añadir otros componentes, por ejemplo, para fines tales como facilitar la solubilidad o para conservación. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. En las preparaciones de liberación lenta, un vehículo de liberación lenta, generalmente un vehículo polimérico y un compuesto de la presente invención se disuelven o se dispersan primero en un disolvente orgánico. La solución orgánica obtenida se añade a continuación a una solución acuosa para obtener una emulsión de tipo aceite-en agua. Preferiblemente, la solución acuosa incluye agente(s) tensioactivo(s). Posteriormente, el disolvente orgánico se evapora de la emulsión tipo aceite en agua para obtener una suspensión coloidal de partículas que contienen el vehículo de liberación lenta y el compuesto de la presente invención.

40 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contendrán, por unidad de dosis, por ej., comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharita y similares, una cantidad del principio activo necesario para suministrar una dosis efectiva como se ha descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contendrán, por unidad de dosis, por ej., comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharita y similares, desde aproximadamente 0,01 mg a 200 mg/kg de peso corporal al día. Preferiblemente, el intervalo es desde aproximadamente 0,03 hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día, más preferiblemente, desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día. El compuesto se puede administrar en un régimen de 1 a 5 veces al día. Las dosis, sin embargo, pueden variar dependiendo del requisito de los pacientes, la intensidad del trastorno a tratar y del compuesto(s) a utilizar. Se puede utilizar la administración diaria o la administración postperiódica.

50 Preferiblemente estas composiciones se presentan en formas farmacéuticas unitarias, tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales, aerosol dosificado o sprays líquidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectables o supositorios; para administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal o para administración por inhalación o insuflación. En otra alternativa, la composición puede presentarse en una forma adecuada para la administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del principio activo, tal como la sal decanoato, se puede adaptar para proporcionar una preparación depot para la inyección intramuscular. Para la preparación de composiciones sólidas, tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ej., componentes para la fabricación de comprimidos convencionales, tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas y otros diluyentes farmacéuticos, por ej., agua, para formar una composición preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones preformulación como homogéneas, se entiende que el principio activo se dispersa uniformemente por toda la composición, de forma que la composición se puede subdividir fácilmente en formas farmacéuticas de igual eficacia, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición preformulación sólida se subdivide a continuación en formas farmacéuticas unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen desde 0,1 hasta aproximadamente 500 mg del

principio activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras de la composición de la presente invención se pueden recubrir o combinar de otra manera para proporcionar una forma farmacéutica que proporcione la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosis interna y un componente de dosis externa, estando este último en forma de envoltura sobre el primero. Los dos componentes se pueden separar mediante una capa entérica que sirve como capa resistente a la degradación en el estómago y que permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase en su liberación. Para este tipo de capas o recubrimientos entéricos se pueden utilizar diversos materiales, incluyendo varios ácidos poliméricos con dichos materiales, tales como Shellac, alcohol acetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas mediante las cuales se puede incorporar un compuesto de la presente invención se pueden incorporar para la administración por vía oral o mediante inyección incluyen, soluciones acuosas, jarabes adecuadamente saborizados, suspensiones acuosas o aceites y emulsiones saborizadas con aceites comestibles, tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Agentes para dispersión o suspensión adecuados para suspensiones acuosas, incluyen gomas sintéticas y naturales, tales como goma tragacanto, goma de acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina. Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersión saborizados pueden incluir también las gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, goma tragacanto, goma de acacia, metilcelulosa y similares. Para la administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Las preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes adecuados se utilizan cuando se desea la administración intravenosa.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una única dosis diaria, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales o mediante parches transdérmicos bien conocidos por el experto en la materia. Para que se administre en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de la dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo de todo el régimen de dosificación.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente principio activo se puede combinar con un vehículo farmacéuticamente aceptable inerte oral, no tóxico, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar a la mezcla aglutinantes adecuados, lubricantes, agentes de disgregación y agentes colorantes. Aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como goma de acacia, tragacanto u oleato sódico, estearato sódico, estearato magnésico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Agentes de disgregación incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

La dosis diaria de los productos de la presente invención se puede variar en un amplio intervalo desde 1 hasta 5000 mg por adulto humano por día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 350 miligramos del componente activo para el ajuste sintomático de la dosis para el paciente que se va a tratar. Una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención suministra ordinariamente a un nivel de dosis desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal al día. Particularmente, el intervalo es desde aproximadamente 0,03 hasta aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal al día, y más particularmente, desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en un régimen de hasta cuatro o más veces al día, preferiblemente de 1 a 2 veces al día.

Las dosis óptimas a administrar las puede determinar fácilmente el experto en la técnica y variarán con el compuesto en particular a utilizar, el modo de administración, la concentración de la preparación, el modo de administración y el avance de la enfermedad. Además, factores asociados al paciente en particular a tratar, incluyendo la edad del paciente, el peso, la dieta y el momento de la administración, tendrán como resultado la necesidad de un ajuste de las dosis.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de diversos lípidos, incluyendo, pero sin limitarse a, líquidos anfipáticos, tales como fosfatidilcolinas, esfingomielinas, fosfatidiletanolaminas, cardiolipinas, fosfatidilserinas, fosfatidilglicerol, ácidos fosfatídicos, fosfatidilinositoles, diacil-trimetilamonio-propanos, diacil-dimetilamonio-propanos y estearilamina, lípidos neutros, tales como triglicéridos y combinaciones de los mismos. Estos pueden contener colesterol o pueden estar exentos de colesterol.

Otro método alternativo para la administración de los compuestos de la invención puede ser la conjugación del compuesto con un agente dirigido que dirige al conjugado a su sitio previsto de acción, es decir, a las células endoteliales vasculares o a las células tumorales. Se pueden usar agentes dirigidos tanto de tipo anticuerpo como de tipo no anticuerpo. Dada la interacción específica entre el agente dirigido y su correspondiente pareja de unión, el

compuesto de la presente invención se puede administrar con concentraciones locales elevadas en o cerca de un sitio diana y, así, tratar el trastorno en el sitio diana de forma más efectiva.

Los agentes dirigidos de tipo anticuerpo, incluyen anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, que se unen a un componente dirigible o accesible de una célula tumoral, vasculatura tumoral o estroma del tumor. El "componente dirigible o accesible" de una célula tumoral, vasculatura tumoral o estroma del tumor, es preferiblemente un componente de expresión superficial, accesible a la superficie o localizado en la superficie. Los agentes dirigidos de tipo anticuerpo incluyen también anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen a un componente intracelular que se libera de una célula tumoral necrótica. Preferiblemente dichos anticuerpos son anticuerpos monoclonales o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, que se unen a un antígeno(s) intracelular insoluble presente en las células que pueden ser inducidos para ser permeables o en fantasmas de células de prácticamente todas las células neoplásicas y normales, pero que no están presentes ni son accesibles desde el exterior de las células vivas normales de un mamífero.

Como se usa en la presente invención, se pretende que el término "anticuerpo" se refiera en sentido amplio a cualquier agente de unión inmunológica, tal como IgG, IgM, IgA, IgE, F(ab')₂, un fragmento monovalente, tal como Fab', Fab, Dab, así como anticuerpos manipulados, tales como anticuerpos recombinantes, anticuerpos humanizados, anticuerpos biespecíficos y similares. El anticuerpo puede ser policlonal o monoclonal, aunque se prefiere el monoclonal. Existe una variedad muy amplia de anticuerpos conocidos en la técnica que tienen especificidad inmunológica para la superficie celular de prácticamente cualquier tipo de tumor sólido (véase, Summary Table on monoclonal antibodies for solid tumors en la patente US-5.855.866 de Thorpe et al). Los expertos en la técnica conocen métodos para producir y aislar anticuerpos contra el tumor (véase, la patente US-5.855.866 de Thorpe et al. y la patente US-6.342.219 de Thorpe et al.).

Las técnicas para conjugar el resto terapéutico con anticuerpos son bien conocidas. (Véase, por ej., Amon et al., Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy", en Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeld et al. (eds.), pp. 243- 56 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom et al., "Antibodies For Drug Delivery", en Controlled Drug Delivery (2nd Ed.), Robinson et al. (eds.), pp. 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review", en Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications, Pinchera et al. (eds.), pp. 475-506 (1985)). También se pueden aplicar técnicas similares para unir los compuestos de la invención a agentes dirigidos que no son de tipo anticuerpo. Los expertos en la materia sabrán, o serán capaces de determinar, métodos de formación de conjugados con agentes dirigidos que no son de tipo anticuerpo, tales como moléculas pequeñas, oligopéptidos, polisacáridos u otros compuestos polianiónicos.

Aunque se puede usar cualquier resto de unión que sea razonablemente estable en la sangre para unirlos compuestos de la presente invención al agente dirigido, se prefieren los enlaces biológicamente liberables y/o espaciadores o enlazadores selectivamente escindibles. Los "enlaces biológicamente liberables" y los "espaciadores o enlazadores selectivamente escindibles" aunque tienen una estabilidad razonable en la circulación, son liberables, escindibles o hidrolizables sólo o preferencialmente en determinadas condiciones, es decir, en un entorno determinado, o en contacto con un agente en particular. Dichos enlaces incluyen, por ejemplo, enlaces disulfuro y trisulfuro y enlaces lábiles a ácidos, como se describe en las patentes US-5.474.765 y US-5.762.918 y enlaces sensibles a enzimas, incluyendo enlaces peptídicos, ésteres, amidas, fosfodiésteres y glucósidos, como se describe en las patentes US-5.474.765 y 5.762.918. Dichas características de diseño de liberación selectiva facilitan la liberación sostenida de los compuestos de los conjugados en el sitio diana buscado.

La presente invención comprende además compuestos para su uso en un método de tratamiento de un tumor del estroma gastrointestinal o mastocitosis que comprende la administración a un sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención conjugado con un agente dirigido.

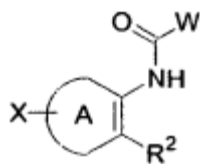
Cuando se usan como agentes dirigidos proteínas, tales como anticuerpos o factores de crecimiento o polisacáridos, estos se administran preferiblemente en forma de composiciones inyectables. La solución de anticuerpos inyectable se administrará en una vena, arteria o en el líquido raquídeo durante el transcurso desde 2 minutos hasta aproximadamente 45 minutos, preferiblemente desde 10 hasta 20 minutos. En determinados casos, la administración intradérmica e intracavitaria son ventajosas para tumores limitados a áreas cercanas a regiones particulares de la piel y/o cavidades corporales particulares. Además, la administración intratecal se puede usar para los tumores localizados en el cerebro.

Una dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención conjugado con un agente dirigido depende del individuo, del tipo de enfermedad, del estado de la enfermedad, del método de administración y de otras variables clínicas. Las dosis efectivas se pueden determinar fácilmente usando los datos de modelos animales, incluyendo los presentados aquí.

Las realizaciones de la invención se describen en las siguientes cláusulas:

1. Un procedimiento para tratar en un sujeto un trastorno relacionado con FLT3C-KIT que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que

comprende un compuesto de fórmula I:



I

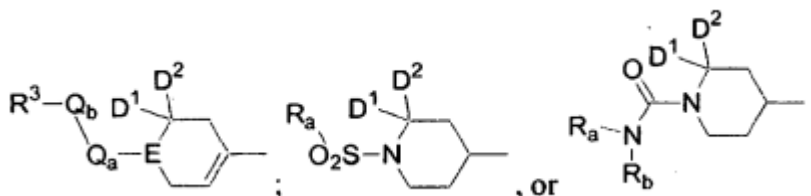
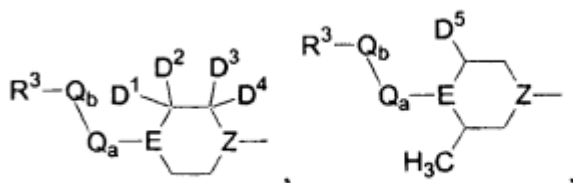
o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

A es fenilo o piridilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno de cloro, flúor, metilo, -N₃, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -S(alquilo), -O(alquilo) o 4-aminofenilo;

W es pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo o furanilo, cualquiera de los cuales puede estar conectado mediante cualquier átomo de carbono, en el que pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo o furanilo pueden contener una sustitución de -Cl, -CN, -NO₂, -OMe o -CF₃, conectada a cualquier otro carbono;

R² es cicloalquilo, tiofenilo, dihidrosulfonopirano, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo o dihidropirano, cualquiera de los cuales puede estar independientemente sustituido con uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, flúor y alquilo C₍₁₋₃₎, con la condición de que tetrahidropiridilo esté conectado al anillo A mediante un enlace carbono-carbono;

X es



Z es CH o N;

D¹ y D² son cada uno hidrógeno o tomados conjuntamente forman un doble enlace con un oxígeno;

D³ y D⁴ son cada uno hidrógeno o tomados conjuntamente forman un doble enlace con un oxígeno;

D⁵ es hidrógeno o -CH₃, en el que dicho -CH₃ puede estar relativamente orientado *syn* o *anti*;

R_a y R_b son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

E es N, S, O, SO o SO₂, con la condición de que E no pueda ser N si se cumplen simultáneamente las tres siguientes condiciones: Q_a está ausente, Q_b está ausente y R³ es un grupo amino o radical amino cíclico en el que el punto de unión a E es N;

Q_a está ausente, es -CH₂-, -CH₂CH₂- o C(O);

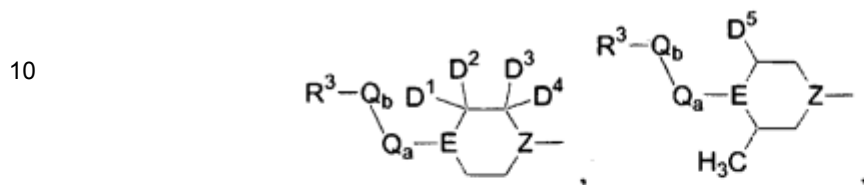
Q_b está ausente, es -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂- o C(O), con la condición de que Q_b no pueda ser C(O) si Q_a es C(O), y adicionalmente a condición de que Q_b no pueda ser -NH- si E es N y Q_a está ausente, adicionalmente a condición de que Q_b no pueda ser -NH- si R³ es un grupo amino o radical amino cíclico en el que el punto de unión a Q_b es N;

R³ es hidrógeno, hidroxialquilamino, (hidroxialquil)₂amino, alquilamino, aminoalquilo, dihidroxialquilo, alcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂-alquil-R⁴, -NH₂ o un anillo de 5 o seis miembros que contiene al menos un heteroátomo N y puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de S, SO₂, N y O, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar saturado, parcialmente insaturado o ser aromático, en el que el nitrógeno aromático en el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar presente como N-óxido, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con metilo, halógeno, alquilamino o alcoxi; R³ también puede estar ausente, con la condición de que R³ no esté ausente cuando E es nitrógeno;

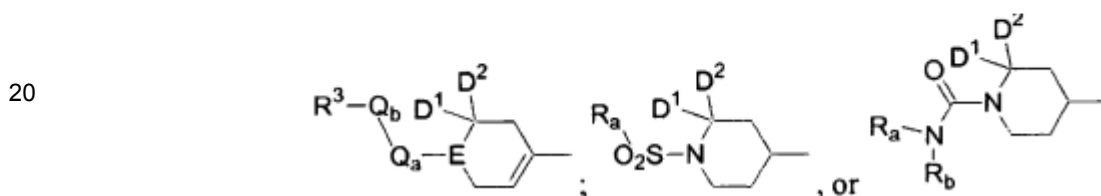
R⁴ es hidrógeno, -OH, alcoxi, carboxi, carboxamido o carbamoílo.

2. El procedimiento de la cláusula 1, en el que

5 A es fenilo o piridilo;
X es



15



25

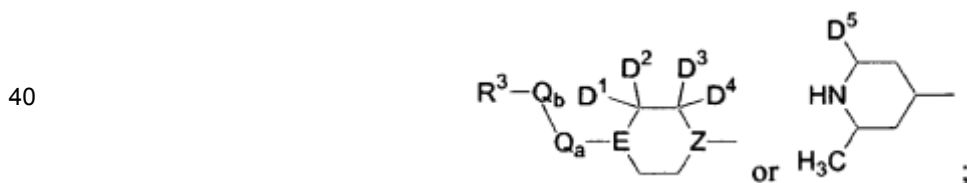
y está orientado *para* con respecto a -NHCO-W.

3. El procedimiento de la cláusula 2, en el que W es 3H-2-imidazolil-4-carbonitrilo.

30 4. El procedimiento de la cláusula 3, en el que R² es ciclohexenilo que puede estar sustituido con uno o dos grupos metilo.

5. El procedimiento de la cláusula 4, en el que:

35 X es



45

Z es CH;
D¹ y D² son cada uno hidrógeno;
D³ y D⁴ son cada uno hidrógeno;
D⁵ es -CH₃, en el que dicho -CH₃ puede estar relativamente orientado *syn* o *anti*;
E es N;

50 Q_b está ausente, es -CH₂-, -CH₂CH₂- o C(O), con la condición de que Q_b no pueda ser C(O) si Q_a es C(O), adicionalmente a condición de que Q_b no pueda ser -NH- si R³ es un grupo amino o radical amino cíclico en el que el punto de unión a Q_b es N; y

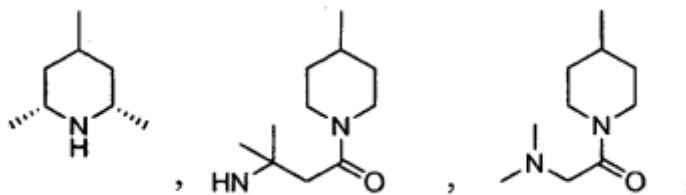
55 R³ es hidrógeno, hidroxialquilamino, (hidroxialquil)₂amino, alquilamino, aminoalquilo, dihidroxialquilo, alcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂-CH₃, -NH₂, piridilo, N-óxido de piridilo o morfolinilo.

6. El procedimiento de la cláusula 5, en el que:

60 X es

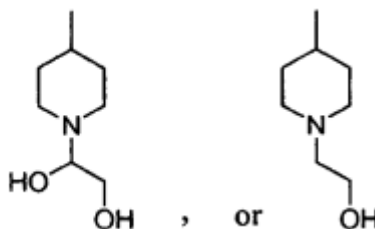
65

5



10

15



20

25

7. El procedimiento de la cláusula 6, que comprende además la administración de un agente quimioterapéutico.

8. El procedimiento de la cláusula 6, que comprende además la administración de terapia génica.

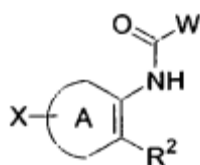
9. El procedimiento de la cláusula 6, que comprende además la administración de inmunoterapia.

30

10. El procedimiento de la cláusula 6, que comprende además la administración de radioterapia.

11. Un procedimiento para reducir la actividad de cinasas de C-KIT en una célula que comprende la etapa de poner en contacto la célula con un compuesto de fórmula I:

35



40

I

o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

45

A es fenilo o piridilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno de cloro, flúor, metilo, -N₃, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -S(alquilo), -O(alquilo) o 4-aminofenilo;

50

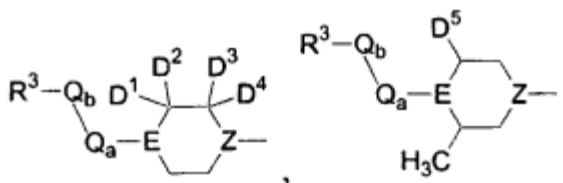
W es pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo o furanilo, cualquiera de los cuales puede estar conectado mediante cualquier átomo de carbono, en el que pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo o furanilo pueden contener una sustitución de -Cl, -CN, -NO₂, -OMe o -CF₃, conectada a cualquier otro carbono;

55

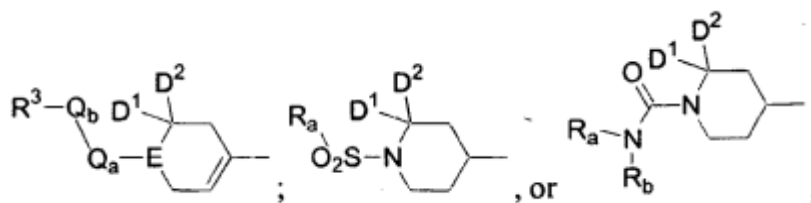
R² es cicloalquilo, tiofenilo, dihidrosulfonopiranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo o dihidropiranilo, cualquiera de los cuales puede estar independientemente sustituido con uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, flúor y alquilo C₍₁₋₃₎, con la condición de que tetrahidropiridilo esté conectado al anillo A mediante un enlace carbono-carbono;

60

X es



65



Z es CH o N;

D¹ y D² son cada uno hidrógeno o tomados conjuntamente forman un doble enlace con un oxígeno;

D³ y D⁴ son cada uno hidrógeno o tomados conjuntamente forman un doble enlace con un oxígeno;

D⁵ es hidrógeno o -CH₃, en el que dicho -CH₃ puede estar relativamente orientado *syn* o *anti*;

R_a y R_b son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

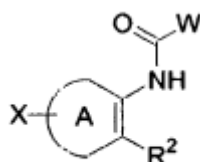
E es N, S, O, SO o SO₂, con la condición de que E no pueda ser N si se cumplen simultáneamente las tres siguientes condiciones: Q_a está ausente, Q_b está ausente y R³ es un grupo amino o radical amino cíclico en el que el punto de unión a E es N;

Q_a está ausente, es -CH₂-, -CH₂CH₂- o C(O);

Q_b está ausente, es -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂- o C(O), con la condición de que Q_b no pueda ser C(O) si Q_a es C(O), y adicionalmente a condición de que Q_b no pueda ser -NH- si E es N y Q_a está ausente, adicionalmente a condición de que Q_b no pueda ser -NH- si R³ es un grupo amino o radical amino cíclico en el que el punto de unión a Q_b es N;

R³ es hidrógeno, hidroxialquilamino, (hidroxialquil)₂amino, alquilamino, aminoalquilo, dihidroxialquilo, alcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂-alquil-R⁴, -NH₂ o un anillo de 5 o seis miembros que contiene al menos un heteroátomo N y puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de S, SO₂, N y O, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar saturado, parcialmente insaturado o ser aromático, en el que el nitrógeno aromático en el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar presente como N-óxido, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con metilo, halógeno, alquilamino o alcoxi; R⁴ también puede estar ausente, con la condición de que R³ no esté ausente cuando E es nitrógeno; R⁴ es hidrógeno, -OH, alcoxi, carboxi, carboxamido o carbamoilo.

12. Un procedimiento para el tratamiento de un trastorno relacionado con C-KIT en un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto de fórmula I:



I

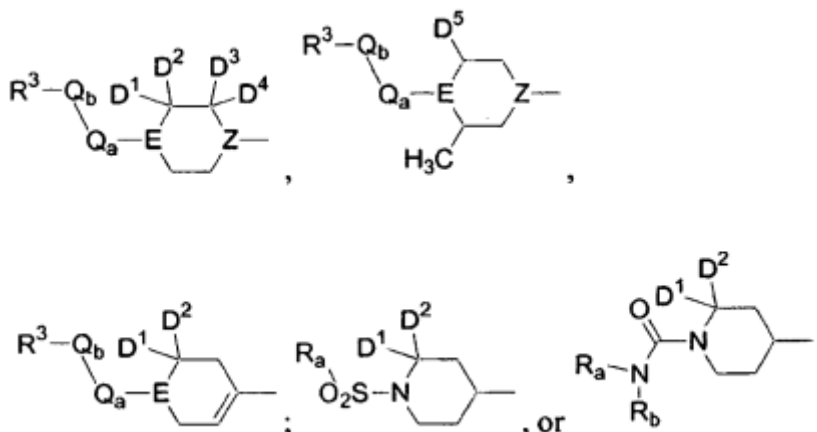
o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

A es fenilo o piridilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno de cloro, flúor, metilo, -N₃, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -S(alquilo), -O(alquilo) o 4-aminofenilo;

W es pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo o furanilo, cualquiera de los cuales puede estar conectado mediante cualquier átomo de carbono, en el que pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo o furanilo pueden contener una sustitución de -Cl, -CN, -NO₂, -OMe o -CF₃, conectada a cualquier otro carbono;

R² es cicloalquilo, tiofenilo, dihidrosulfonopirranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo o dihidropirranilo, cualquiera de los cuales puede estar independientemente sustituido con uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, flúor y alquilo C₍₁₋₃₎, con la condición de que tetrahidropiridilo esté conectado al anillo A mediante un enlace carbono-carbono;

X es



Z es CH o N;

D¹ y D² son cada uno hidrógeno o tomados conjuntamente forman un doble enlace con un oxígeno;

D³ y D⁴ son cada uno hidrógeno o tomados conjuntamente forman un doble enlace con un oxígeno;

D⁵ es hidrógeno o -CH₃, en el que dicho -CH₃ puede estar relativamente orientado *syn* o *anti*;

R_a y R_b son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

E es N, S, O, SO o SO₂, con la condición de que E no pueda ser N si se cumplen simultáneamente las tres siguientes condiciones: Q_a está ausente, Q_b está ausente y R³ es un grupo amino o radical amino cíclico en el que el punto de unión a E es N;

Q_a está ausente, es -CH₂-, -CH₂CH₂- o C(O);

Q_b está ausente, es -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂- o C(O), con la condición de que Q_b no pueda ser C(O) si Q_a es C(O), y adicionalmente a condición de que Q_b no pueda ser -NH- si E es N y Q_a está ausente, adicionalmente a condición de que Q_b no pueda ser -NH- si R³ es un grupo amino o radical amino cíclico en el que el punto de unión a Q_b es N;

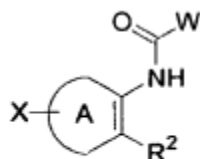
R³ es hidrógeno, hidroxialquilamino, (hidroxialquil)₂amino, alquilamino, aminoalquilo, dihidroxialquilo, alcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂-alquil-R⁴, -NH₂ o un anillo de 5 o seis miembros que contiene al menos un heteroátomo N y puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de S, SO₂, N y O, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar saturado, parcialmente insaturado o ser aromático, en el que el nitrógeno aromático en el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar presente como N-óxido, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con metilo, halógeno, alquilamino o alcoxi; R⁴ también puede estar ausente, con la condición de que R³ no esté ausente cuando E es nitrógeno; R⁴ es hidrógeno, -OH, alcoxi, carboxi, carboxamido o carbamoilo;

en una cantidad terapéuticamente eficaz para administración controlada por liberación de un dispositivo médico intraluminal de dicho compuesto.

13. El procedimiento de la cláusula 11, en el que dicho dispositivo médico intraluminal comprende una prótesis endovascular.

14. El procedimiento de la cláusula 12, en el que dicho dispositivo médico intraluminal comprende una prótesis endovascular.

15. Un procedimiento para tratar un trastorno relacionado con C-KIT en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I:



I

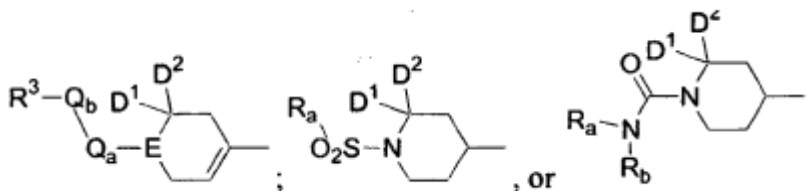
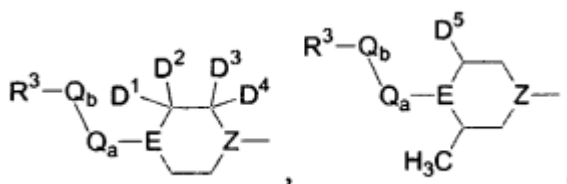
o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

A es fenilo o piridilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno de cloro, flúor, metilo, -N₃, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -S(alquilo), -O(alquilo) o 4-aminofenilo;

W es pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo o furanilo, cualquiera de los cuales puede estar conectado mediante cualquier átomo de carbono, en el que pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo o furanilo pueden contener una sustitución de -Cl, -CN, -NO₂, -OMe o -CF₃, conectada a cualquier otro carbono;

R² es cicloalquilo, tiofenilo, dihidrosulfonopirano, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo o dihidropirano, cualquiera de los cuales puede estar independientemente sustituido con uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, flúor y alquilo C₍₁₋₃₎, con la condición de que tetrahidropiridilo esté conectado al anillo A mediante un enlace carbono-carbono;

X es



Z es CH o N;

D¹ y D² son cada uno hidrógeno o tomados conjuntamente forman un doble enlace con un oxígeno;

D³ y D⁴ son cada uno hidrógeno o tomados conjuntamente forman un doble enlace con un oxígeno;

D⁵ es hidrógeno o -CH₃, en el que dicho -CH₃ puede estar relativamente orientado *syn* o *anti*;

R_a y R_b son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

E es N, S, O, SO o SO₂, con la condición de que E no pueda ser N si se cumplen simultáneamente las tres siguientes condiciones: Q_a está ausente, Q_b está ausente y R³ es un grupo amino o radical amino cíclico en el que el punto de unión a E es N;

Q_a está ausente, es -CH₂-, -CH₂CH₂- o C(O);

Q_b está ausente, es -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂- o C(O), con la condición de que Q_b no pueda ser C(O) si Q_a es C(O), y adicionalmente a condición de que Q_b no pueda ser -NH- si E es N y Q_a está ausente, adicionalmente a condición de que Q_b no pueda ser -NH- si R³ es un grupo amino o radical amino cíclico en el que el punto de unión a Q_b es N;

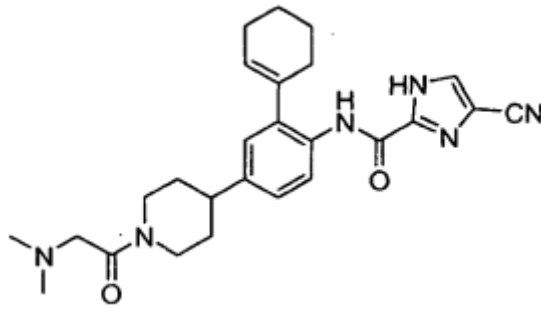
R³ es hidrógeno, hidroxialquilamino, (hidroxialquil)₂amino, alquilamino, aminoalquilo, dihidroxialquilo, alcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂-alquil-R⁴, -NH₂ o un anillo de 5 o seis miembros que contiene al menos un heteroátomo N y puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de S, SO₂, N y O, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar saturado, parcialmente insaturado o ser aromático, en el que el nitrógeno aromático en el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar presente como N-óxido, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con metilo, halógeno, alquilamino o alcoxi; R³ también puede estar ausente, con la condición de que R³ no esté ausente cuando E es nitrógeno; R⁴ es hidrógeno, -OH, alcoxi, carboxi, carboxamido o carbamoilo;

conjugado con un agente que elige diana.

16. Un procedimiento para reducir la actividad de cinasas de C-KIT en una célula que comprende la etapa de poner en contacto la célula con un compuesto el compuesto de la presente invención:

5

10



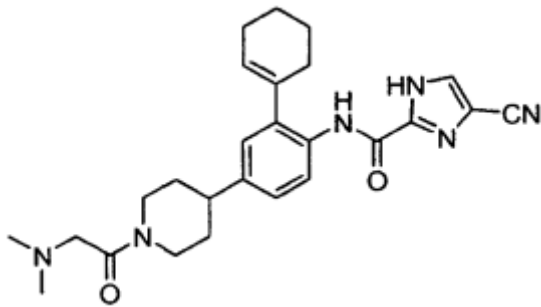
o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

17. Un procedimiento para inhibir la actividad de cinasas de C-KIT en una célula que comprende la etapa de poner en contacto la célula con un compuesto de la presente invención:

20

25



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

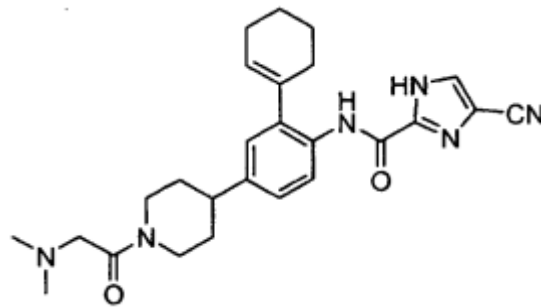
30

18. Un procedimiento para reducir la actividad de cinasas de C-KIT en un sujeto que comprende la etapa de administrar un compuesto de la presente invención:

35

40

45



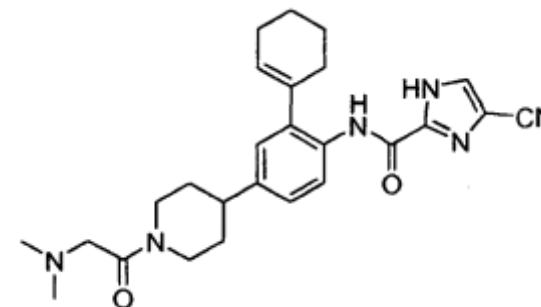
o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al sujeto.

50

19. Un procedimiento para inhibir la actividad de cinasas de C-KIT en un sujeto que comprende la etapa de administrar un compuesto de la presente invención:

55

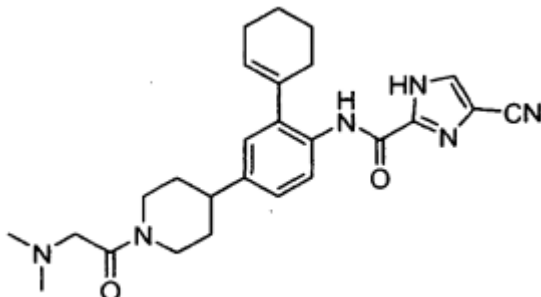
60



65

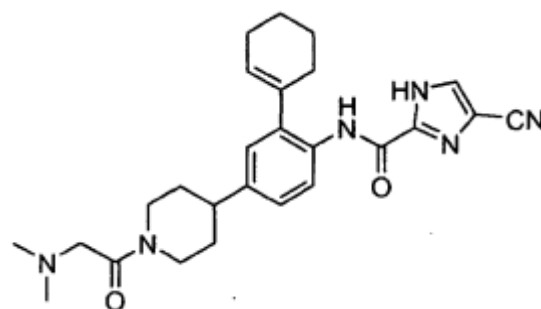
o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al sujeto.

20. Un procedimiento para prevenir en un sujeto un trastorno relacionado con C-KIT que comprende administrar al sujeto una cantidad profilácticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención:



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

21. Un procedimiento para tratar en un sujeto un trastorno relacionado con C-KIT que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención:



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

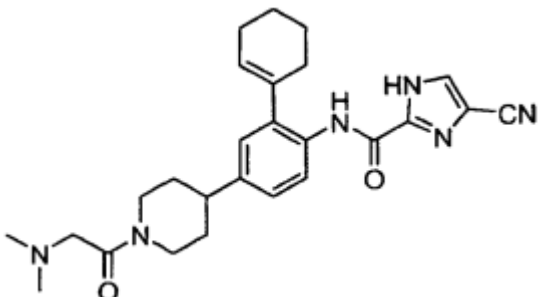
22. El procedimiento de la cláusula 21, que comprende además la administración de un agente quimioterapéutico.

23. El procedimiento de la cláusula 21, que comprende además la administración de terapia génica.

24. El procedimiento de la cláusula 21, que comprende además la administración de inmunoterapia.

25. El procedimiento de la cláusula 21, que comprende además la administración de radioterapia.

26. Un procedimiento para el tratamiento de una trastorno de células proliferativas en un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto de la presente invención:



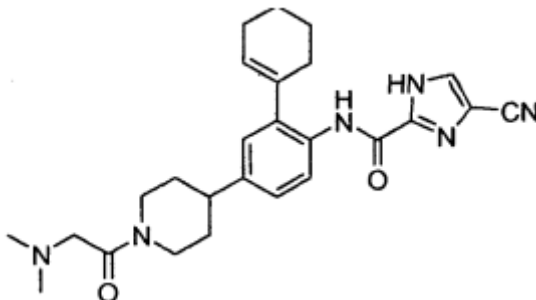
o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad terapéuticamente eficaz para administración controlada por liberación de un dispositivo médico intraluminal de dicho compuesto.

27. Un procedimiento para el tratamiento de un trastorno relacionado con C-KIT en un sujeto que

comprende administrar al sujeto un compuesto de la presente invención:

5

10



15

o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad terapéuticamente eficaz para administración controlada por liberación de un dispositivo médico intraluminal de dicho compuesto.

20

28. El procedimiento de la cláusula 26, en el que dicho dispositivo médico intraluminal comprende una prótesis endovascular.

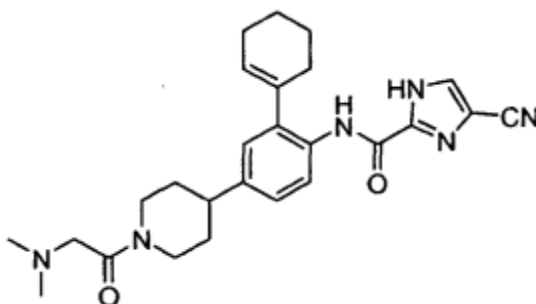
25

29. El procedimiento de la cláusula 27, en el que dicho dispositivo médico intraluminal comprende una prótesis endovascular.

30. Un procedimiento para tratar un trastorno de células proliferativas que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención:

30

35



40

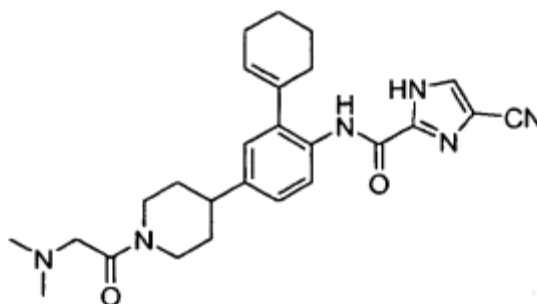
o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, conjugado con un agente que elige diana.

45

31. Un procedimiento para tratar un trastorno relacionado con C-KIT que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención:

50

55



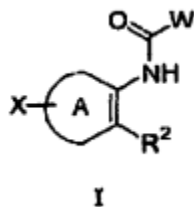
o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, conjugado con un agente que elige diana.

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



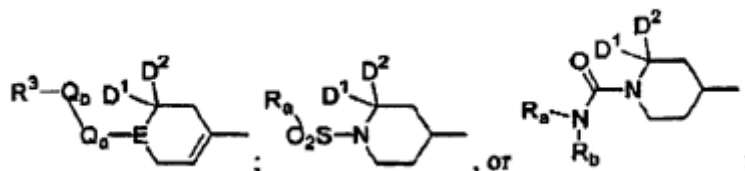
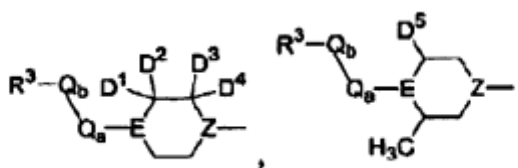
o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

A es fenilo o piridilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno de cloro, flúor, metilo, -N₃, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -S(alquilo), -O(alquilo) o 4-aminofenilo;

W es pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo o furanilo, cualquiera de los cuales puede estar conectado mediante cualquier átomo de carbono, en el que pirrolilo, imidazolilo isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo o furanilo pueden contener una sustitución de -Cl, -CN, -NO₂, -OMe o -CF₃, conectada a cualquier otro carbono;

R² es cicloalquilo, tiofenilo, dihidrosulfonopirano, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo o dihidropirano, cualquiera de los cuales puede estar independientemente sustituido con uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, flúor y alquilo C₍₁₋₃₎, con la condición de que tetrahidropiridilo esté conectado al anillo A mediante un enlace carbono-carbono;

X es



Z es CH o N;

D¹ y D² son cada uno hidrógeno o tomados conjuntamente forman un doble enlace con un oxígeno;

D³ y D⁴ son cada uno hidrógeno o tomados conjuntamente forman un doble enlace con un oxígeno;

D⁵ es hidrógeno o -CH₃, en el que dicho -CH₃ puede estar relativamente orientado *syn* o *anti*;

R_a y R_b son independientemente hidrógeno, cicloalquilo haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

E es N, S, O, SO o SO₂, con la condición de que E no pueda ser N si se cumplen simultáneamente las tres siguientes condiciones: Q_a está ausente, Q_b está ausente y R³ es un grupo amino o radical amino cíclico en el que el punto de unión a E es N;

Q_a está ausente, es -CH₂-, -CH₂CR₂- o C(O);

Q_b está ausente, es -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂- o C(O), con la condición de que Q_b no pueda ser C(O) si Q_a es C(O), y adicionalmente a condición de que Q_b no pueda ser -NH- si E es N y Q_a está ausente, adicionalmente a condición de que Q_b no pueda ser -NH- si R³ es un grupo amino o radical amino cíclico en el que el punto de unión a Q_b es N;

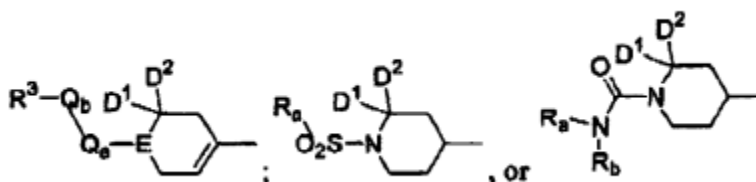
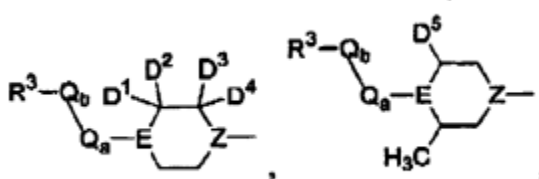
R³ es hidrógeno, hidroxialquilamino, (hidroxialquil)₂amino, alquilamino, aminoalquilo, dihidroxialquilo, alcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂-alquil-R⁴, -NH₂ o un anillo de 5 o seis miembros que contiene al menos un heteroátomo N y puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de S, SO₂, N y O, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar saturado, parcialmente insaturado o ser aromático, en el que el nitrógeno aromático en el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar presente como N-óxido, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con metilo, halógeno, alquilamino o alcoxi; R³

también puede estar ausente, con la condición de que R³ no esté ausente cuando E es nitrógeno; R⁴ es hidrógeno, -OH, alcoxi, carboxi, carboxamido o carbamoilo,

para su uso en un procedimiento para tratar mastocitosis, leucemia mastocítica, tumor del estroma gastrointestinal, linfoma sinonasal de linfocitos citolíticos espontáneos/T, seminoma, disgerminoma, carcinoma tiroideo, carcinoma de pulmón de células pequeñas, melanoma maligno, carcinoma cístico adenoide, angiosarcoma, carcinoma de endometrio o LLA de linfocitos T pediátrica, comprendiendo dicho procedimiento administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

A es fenilo o piridilo;
X es



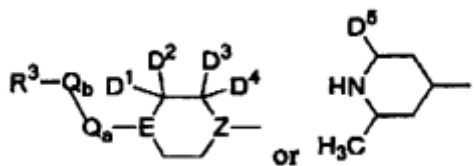
y está orientado *para* con respecto a -NHCO-W.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que W es 3H-2-imidazolil-4-carbonitrilo.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que R² es ciclohexenilo que puede estar sustituido con uno o dos grupos metilo.

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

X es



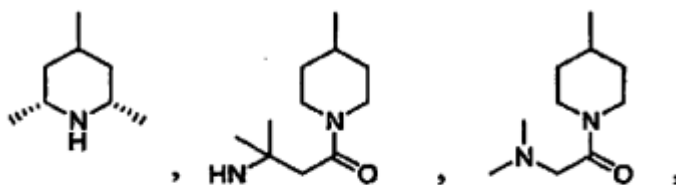
Z es CH;
D¹ y D² son cada uno hidrógeno;
D³ y D⁴ son cada uno hidrógeno;
D⁵ es -CH₃, en el que dicho -CH₃ puede estar relativamente orientado *syn* o *anti*;

E es N;
Q_b está ausente, es -CH₂-, -CH₂CH₂- o C(O), con la condición de que Q_b no pueda ser C(O) si Q_a es C(O), adicionalmente a condición de que Q_b no pueda ser -NH- si R³ es un grupo amino o radical amino cíclico en el que el punto de unión a Q_b es N; y
R³ es hidrógeno, hidroxialquilamino, (hidroxialquil)₂amino, alquilamino, aminoalquilo, dihidroxialquilo, alcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂-CH₃, -NH₂, piridilo, N-óxido de piridilo o morfolinilo.

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que:

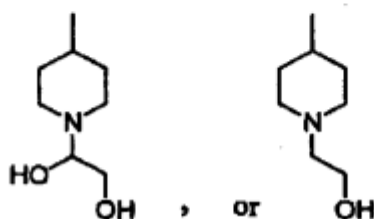
X es

5



10

15



20

7. Un compuesto según la reivindicación 6, comprendiendo dicho procedimiento además:

25

- (i) administración de un agente quimioterapéutico; o
- (ii) administración de terapia génica; o
- (iii) administración de inmunoterapia; o
- (iv) administración de radioterapia.

30

8. Un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1, para su uso en un procedimiento de la reivindicación 1:

comprendiendo dicho procedimiento administrar al sujeto un compuesto de fórmula I en una cantidad terapéuticamente eficaz para administración controlada por liberación de un dispositivo médico intraluminal de dicho compuesto.

35

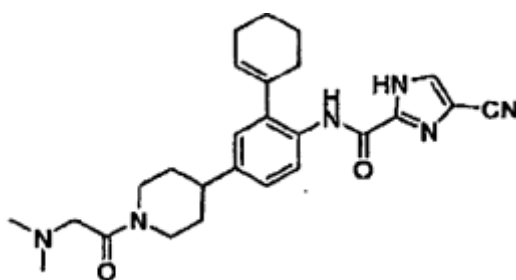
9. Un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1, para su uso en un procedimiento de la reivindicación 1,

comprendiendo dicho procedimiento administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I conjugado con un agente que elige diana.

40

10. Un compuesto de fórmula:

45



50

55

o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento para prevenir en un sujeto mastocitosis, leucemia mastocítica, tumor del estroma gastrointestinal, linfoma sinusal de linfocitos citolíticos espontáneos/T, seminoma, disgerminoma, carcinoma tiroideo, carcinoma de pulmón de células pequeñas, melanoma maligno, carcinoma cístico adenoide, angiosarcoma, carcinoma de endometrio o LLA de linfocitos T pediátrica, comprendiendo dicho procedimiento administrar al sujeto una cantidad profilácticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

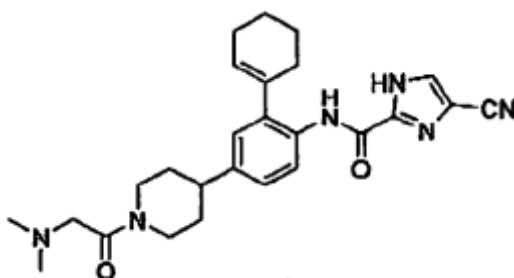
60

11. Un compuesto de fórmula:

65

5

10



15

o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, para su uso en un procedimiento para tratar leucemia mastocítica, linfoma sinonasal de linfocitos citolíticos espontáneos/T, seminoma, disgerminoma, carcinoma tiroideo, carcinoma de pulmón de células pequeñas, melanoma maligno, carcinoma cístico adenoide, angiosarcoma, carcinoma de endometrio o LLA de linfocitos T pediátrica.

20

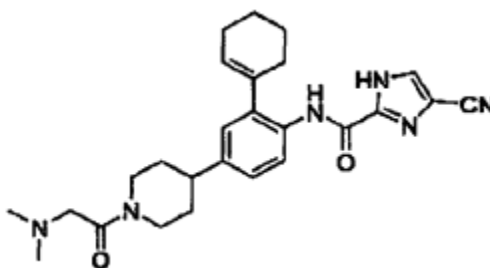
12. Un compuesto según la reivindicación 11, que comprende además la administración de:

- (i) un agente quimioterapéutico; o
- (ii) terapia génica; o
- (iii) inmunoterapia; o
- (iv) radioterapia.

25

13. Un compuesto de fórmula:

30



35

40

o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento para tratar leucemia mastocítica, linfoma sinonasal de linfocitos citolíticos espontáneos/T, seminoma, disgerminoma, carcinoma tiroideo, carcinoma de pulmón de células pequeñas, melanoma maligno, carcinoma cístico adenoide, angiosarcoma, carcinoma de endometrio o LLA de linfocitos T pediátrica en un sujeto,

45

comprendiendo dicho procedimiento administrar al sujeto dicho compuesto en una cantidad terapéuticamente eficaz para administración controlada por liberación de un dispositivo médico intraluminal de dicho compuesto.

50

55

60

65

14. Un compuesto según la reivindicación 8 o la reivindicación 13, en el que dicho dispositivo médico intraluminal comprende una prótesis endovascular.