

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 465 094**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.10.2010 E 10774072 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014 EP 2491032**

54 Título: **Inhibidores de AKT**

30 Prioridad:

23.10.2009 US 254308 P

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

05.06.2014

73 Titular/es:

**ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**BEIGHT, DOUGLAS WADE;
BURKHOLDER, TIMOTHY PAUL;
CLAYTON, JOSHUA RYAN;
EGGEN, MARIJEAN;
HENRY, KENNETH JAMES JUNIOR;
JOHNS, DEIDRE MICHELLE;
PARTHASARATHY, SARAVANAN;
PEI, HUAXING;
REMPALA, MARK EDWARD y
SAWYER, JASON SCOTT**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 465 094 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de AKT

El objetivo de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K)/AKT/en mamíferos de la ruta de rapamicina (mTOR) comprende un número de puntos de señalización que son críticos en el control del crecimiento celular y de la supervivencia celular.

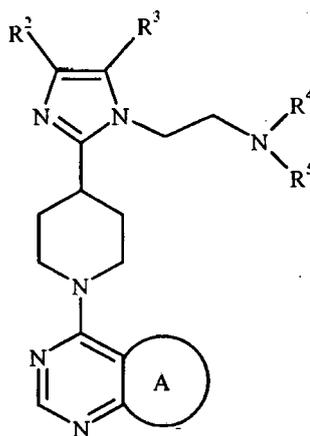
5 AKT, también conocida como proteína cinasa B, es una serina-treonina proteína cinasa que tiene un papel clave en esta ruta. La activación de AKT está mediada por PI3K. PI3K genera fosfolípidos que se unen a AKT. Tras la unión, AKT se capta a la membrana plasmática y se activa por fosforilación. La activación y la señalización de AKT promueve supervivencia, crecimiento y proliferación celulares. La activación incrementada de AKT se ha implicado en una amplia diversidad de cánceres.

10 Una serie de compuestos de piperidina sustituidos que tienen actividad inhibitoria de AKT se divulgan en el documento WO 2008/075109. Estos compuestos se divulgan para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones que comprenden o que surgen de crecimiento de células anormales o de muerte celular detenida de forma anómala, incluyendo cáncer.

15 Queda una necesidad de proporcionar inhibidores alternativos de AKT que se puedan usar en el tratamiento de trastornos proliferativos tales como cáncer. La presente invención proporciona inhibidores de AKT alternativos. Ciertos compuestos de la presente invención son inhibidores de AKT más potentes que aquellos conocidos en la técnica.

20 Ciertos compuestos de la presente invención tienen actividad de cinasa 2 (ROCK2) baja comparados con inhibidores conocidos en la técnica. Ciertos compuestos de la presente invención tienen eficacia oral incrementada comparados con inhibidores de ATK conocidos en la técnica.

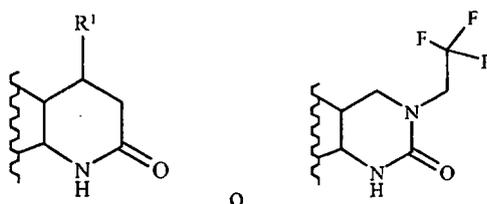
La presente invención proporciona compuestos de fórmula:



Fórmula I

en la que:

25 A es



R¹ es CH₃, CH₂CH₃ o CF₃;

30 R² es H, CF₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CF₃, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, CN, Cl, Br, CH=CH₂, CH₂CH₂OCH₃, C(CH₃)₂CH₂OCH₃ o tetrahidropiran-4-ilo, en el que cicloalquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con metilo en la posición 1 y tetrahidropiran-4-ilo está opcionalmente sustituido con metilo en la posición 4 y R³ es H; o R² y R³ son ambos Cl; y R⁴ es H y R⁵ es CH₃, C(CH₃)₃, CH(CH₃)₂, ciclobutilo, ciclopentilo, CH₂-ciclopropilo, C(CH₃)₂CH₂CH₃ o tetrahidropiran-4-ilo; o R⁴ y R⁵ son ambos CH₃; o R⁴ y R⁵ conjuntamente con el N al que están unidos forman una

pirrolidina, opcionalmente sustituida con hidroxilo en la posición 3, o una azetidina;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

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

La presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en tratamiento de cáncer de pulmón, cáncer de mama o glioblastoma. La presente invención también proporciona un procedimiento de tratamiento de cáncer de pulmón, cáncer de mama y glioblastoma en un mamífero que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Adicionalmente, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de cáncer de pulmón, cáncer de mama o glioblastoma. Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en terapia que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y proporciona una composición farmacéutica para tratar cáncer de pulmón, cáncer de mama o glioblastoma que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención conjuntamente con un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente con otros agentes terapéuticos.

Los términos químicos generales usados en las fórmulas anteriores tienen sus significados usuales. Por ejemplo, el término "alquilo C₁-C₄" se refiere a una cadena alifática saturada, monovalente, lineal o ramificada, de uno a cuatro átomos de carbono e incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y t-butilo. Etilo, propilo, isopropilo, butilo e isobutilo son grupos alquilo preferidos. Etilo se prefiere particularmente.

Los compuestos de esta invención son bases y de acuerdo con ello reaccionan con cualquiera de un número de ácidos orgánicos e inorgánicos para formar sales farmacéuticamente aceptables y la presente invención incluye las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I. El término "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento, se refiere a sales de los compuestos de Fórmula I que son sustancialmente no tóxicas para organismos vivos. Tales sales incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977), que se conocen por el experto. En una realización, el compuesto de la presente invención es la base libre de la sal clorhidrato. En particular, es la base libre.

Algunos de los compuestos de la presente invención tienen uno o más centros quirales y pueden existir en una diversidad de configuraciones estereoisómeras. Como una consecuencia de estos centros quirales, los compuestos de la presente invención aparecen como racematos, mezclas de enantiómeros y como enantiómeros individuales, así como diastereómeros y mezclas de diastereómeros. Todos los tales racematos, enantiómeros y diastereómeros están dentro del ámbito de la presente invención. Los estereoisómeros y enantiómeros específicos de compuestos de Fórmula I se pueden preparar por alguien de habilidad ordinaria en la técnica utilizando técnicas y procedimientos bien conocidos, tales como aquellos divulgados por J. Jacques y cols., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981 y E.L. Eliel y S.H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", (Wiley-Interscience 1994) y Solicitud de Patente Europea N.º: EP-A-838448, publicada el 29 de abril, 1998. Ejemplos de resoluciones incluyen técnicas de recristalización o de cromatografía quiral.

Los términos "R" y "S" se usan en el presente documento como se usan comúnmente en química orgánica para designar la configuración específica de un centro quiral. El término "R" (recto) se refiere a aquella configuración de un centro quiral con una relación en el sentido de las agujas del reloj de prioridades de grupo (de la más alta a la segunda más baja) cuando se ve a lo largo del enlace hacia el grupo de prioridad más baja. El término "S" (izquierdo) se refiere a aquella configuración de un centro quiral con una relación en sentido contrario al de las agujas del reloj de prioridades de grupo (de la más alta a la segunda más baja) cuando se ve a lo largo del enlace hacia el grupo de prioridad más baja. La prioridad de grupos está basada en su número atómico (con el fin de disminuir el número atómico). Una lista parcial de prioridades y una discusión de estereoquímica está contenida en "Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice", (J.H. Fletcher, et al., eds., 1974) en páginas 103-120.

La designación "  " se refiere a un enlace que sobresale hacia fuera del plano de la página. La designación "  " se refiere a un enlace que sobresale hacia atrás del plano de la página.

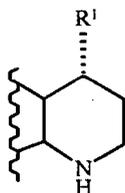
El término "enriquecimiento enantiomérico" se refiere al incremento en la cantidad de un enantiómero comparado con el otro. Un procedimiento conveniente de expresar el enriquecimiento enantiomérico logrado es el concepto de exceso enantiomérico, o "ee", que se encuentra usando la siguiente ecuación:

$$ee \text{ en } \% = E^1 - E^2$$

en la que E^1 es la cantidad el porcentaje del primer enantiómero y E^2 es la cantidad en porcentaje del segundo enantiómero. El enriquecimiento enantiomérico se determina fácilmente por alguien de habilidad ordinaria en la técnica que usa técnicas y procedimientos estándar, tales como cromatografía de gases o cromatografía líquida de alto rendimiento con una columna quiral.

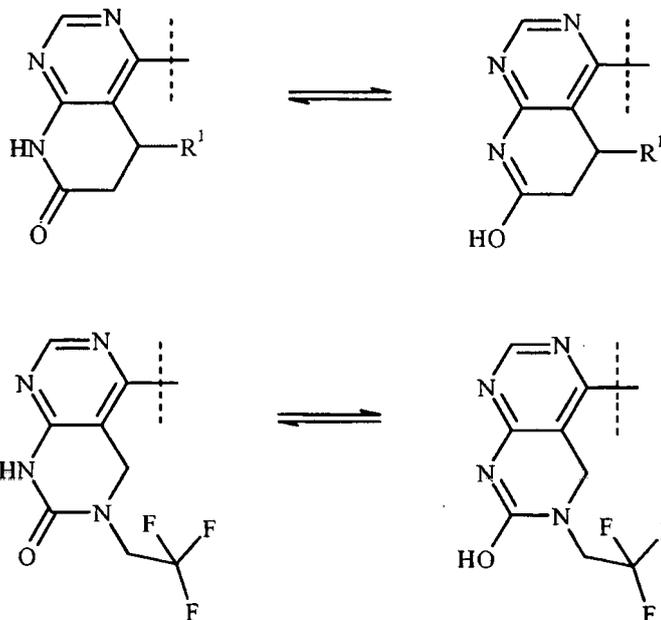
5

Se prefiere que el carbono al que está unido R^1 esté en la configuración R:



El término "enantiómero R" como se usa en el presente documento quiere decir que aquí hay un ee en porcentaje de más del 90 %, preferentemente de más del 95 % y más preferentemente de más del 98 %.

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

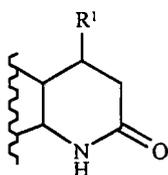


Aunque los tautómeros son estructuralmente distintos, el experto apreciará que existen en el equilibrio y que son fácil y rápidamente interconvertibles en condiciones normales. (Véase, marzo Advanced Organic Chemistry, Tercera Edición, Wiley Interscience, Nueva York, Nueva York (1985), páginas 66-70;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

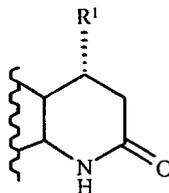
15

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

20 En una realización, la presente invención comprende compuestos de Fórmula I en la que A es:

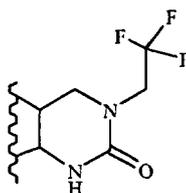


En particular, A es:



En una realización, R¹ es CH₃ o CF₃. En particular, R¹ es CH₃.

En una realización alternativa, la presente invención comprende compuestos de Fórmula I en la que A es:



5

En una realización, la presente invención comprende compuestos de Fórmula I en la que R² es CF₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CF₃, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, CN, Cl, Br, CH=CH₂, CH₂CH₂OCH₃, C(CH₃)₂CH₂OCH₃ o tetrahidropiran-4-ilo, en los que cicloalquilo C₃-C₆ está opcionalmente sustituido con metilo en la posición 1 y tetrahidropiran-4-ilo está opcionalmente sustituido con metilo en la posición 4 y R³ es H; o R² y R³ son ambas Cl. En particular, R² es CF₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CF₃, CH₂CH₃, (CH₂)₂CH₃, (CH₂)₃CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, cicloalquilo C₃-C₆, Cl, Br, CH=CH₂, CH₂CH₂OCH₃, C(CH₃)₂CH₂OCH₃ o tetrahidropiran-4-ilo, en los que cicloalquilo C₃-C₆ está opcionalmente sustituido con metilo en la posición 1 y tetrahidropiran-4-ilo está opcionalmente sustituido con metilo en la posición 4 y R³ es H; o R² y R³ son ambos Cl. Más particularmente, R² es CF₃, CH₂CF₃, CH₂CH₃ o tetrahidropiran-4-ilo y R³ es H. Incluso más particularmente, R² es tetrahidropiran-4-ilo y R³ es H.

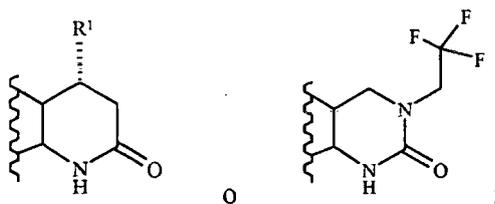
15 En otra realización, la presente invención comprende compuestos de Fórmula I en los que R² es CF₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CF₃, CH₂CH₃, (CH₂)₂CH₃, ciclopropilo, Br, CH₂CH₂OCH₃ o tetrahidropiran-4-ilo y R³ es H. En particular, R² es CH₂CF₃, CH₂CH₂CF₃ o CH₂CH₃ y R³ es H.

20 En una realización, la presente invención comprende compuestos de Fórmula I en los que R⁴ es H y R⁵ es CH₃, C(CH₃)₃, CH(CH₃)₂, ciclobutilo, ciclopentilo o CH₂-ciclopropilo; o R⁴ y R⁵ son ambos CH₃; o R⁴ y R⁵ conjuntamente con el N al que están unidos forman una pirrolidina, opcionalmente sustituida con hidroxilo en la posición 3, o una azetidina. En particular, R⁴ es H y R⁵ es CH₃, C(CH₃)₃, CH(CH₃)₂, ciclobutilo, ciclopentilo o CH₂-ciclopropilo; o R⁴ y R⁵ conjuntamente con el N al que están unidos forman una pirrolidina o una azetidina. Más particularmente, R⁴ y R⁵ conjuntamente con el N al que están unidos forman una pirrolidina.

25 En otra realización, la presente invención comprende compuestos de Fórmula I en los que R⁴ es H y R⁵ es C(CH₃)₃; o R⁴ y R⁵ conjuntamente con el N al que están unidos forman una pirrolidina o una azetidina. En particular, R⁴ y R⁵ conjuntamente con el N al que están unidos forman una pirrolidina o azetidina.

En una realización adicional, la presente invención comprende compuestos de Fórmula (I), en la que

A es



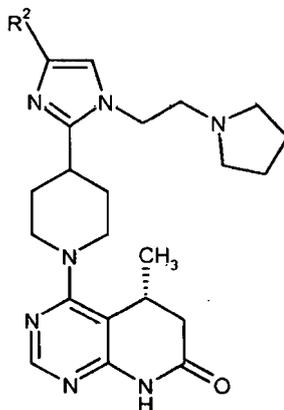
30 R¹ es CH₃ o CF₃;

R² es CF₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CF₃, CH₂CH₃, (CH₂)₂CH₃, (CH₂)₃CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, cicloalquilo C₃-C₆, Cl, Br, CH=CH₂, CH₂CH₂OCH₃, C(CH₃)₂CH₂OCH₃ o tetrahidropiran-4-ilo, en los que cicloalquilo C₃-C₆ está opcionalmente sustituido con metilo en la posición 1 y tetrahidropiran-4-ilo está opcionalmente sustituido con metilo

en la posición 4 y R³ es H; o R² y R³ son ambos Cl; y

R⁴ es H y R⁵ es CH₃, C(CH₃)₃, CH(CH₃)₂, ciclobutilo, ciclopentilo o CH₂-ciclopropilo; o R⁴ y R⁵ conjuntamente con el N al que están unidos forman una pirrolidina o una azetidina; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización adicional, la presente invención comprende compuestos de fórmula:



5

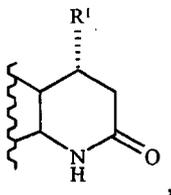
Fórmula II

en la que:

R² es CF₃, CH₂CF₃, CH₂CH₃ o tetrahidropiran-4-ilo; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, la presente invención comprende compuestos de Fórmula I en la que,

10 A es

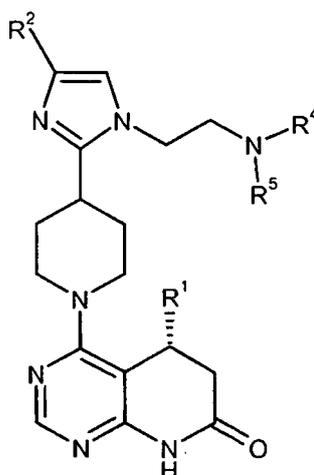


R¹ es CH₃, CF₃ o CH₂CH₃;

R² es CF₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CF₃, CH₂CH₃, (CH₂)₂CH₃, ciclopropilo, Br, CH₂CH₂OCH₃ o tetrahidropiran-4-ilo y R³ es H;

15 R⁴ es H y R⁵ es C(CH₃)₃; o R⁴ y R⁵ conjuntamente con el N al que están unidos forman una pirrolidina o una azetidina; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización, la presente invención comprende compuestos de fórmula:



Fórmula III

en la que:

R¹ es CH₃ o CF₃;

5 R² es CH₂CF₃, CH₂CH₂CF₃ o CH₂CH₃;

R⁴ y R⁵ conjuntamente con el N al que están unidos forman una pirrolidina o una azetidina; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización, se proporcionan los siguientes compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

10 (R)-5-metil-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

(R)-4-(4-(4-etil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; y

15 (R)-4-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.

En una realización, el compuesto de la presente invención es (R)-5-metil-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En particular, el compuesto es (R)-5-metil-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona. Más particularmente, el compuesto es la forma cristalina III de (R)-5-metil-4-(4-(1-(2-(pirrolidina-1-il)etil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona. La forma cristalina III de (R)-5-metil-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona está caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos X (radiación CuK α , λ = 1,54056 Å) que comprende un pico a 8,53 ($2\theta \pm 0,1^\circ$) y opcionalmente uno o más picos seleccionados de 17,06, 7,97 y 14,17 ($2\theta \pm 0,1^\circ$). Preferentemente, se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos a 8,53, 17,06, 7,97 y 14,17 ($2\theta \pm 0,1^\circ$).

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de AKT y por lo tanto son útiles en el tratamiento de cáncer. En particular, en el tratamiento de cánceres en los que la ruta de PI3K/AKT/mTOR está activada, incluyendo cáncer de mama (Carpten *et al.*, 448: 439-444 (2007)), en particular, cáncer de mama positivo en HER2 (Yakes *et al.*, Cancer Research, 62: 4132-4141 (2003)); cáncer colorrectal (Parsons *et al.*, Nature, 436: 792 (2005); Carpten *et al.*, 448: 439-444 (2007)); cáncer ovárico (Carpten *et al.*, 448: 439-444 (2007)); cáncer de pulmón, en particular, carcinoma de pulmón de células escamosas (Malanga *et al.*, Cell Cycle, 7: 5: 665-669 (2008)); carcinoma gástrico (Byun *et al.*, Int. J. Cancer, 104: 318-327 (2003)); cáncer pancreático (Ruggeri *et al.*, Molecular Carcinogenesis, 21: 81-86 (1998)); carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (Pedrero *et al.*, Int. J. Cancer, 114: 242-248 (2005)); melanoma (Stahl *et al.*, Cancer Research, 64: 7002-7010 (2004)); glioblastoma (The Cancer Genome Atlas Research Network, 455: 1061-1068 (2008)); cáncer de próstata (Sasaki *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Comm., 399 (1): 79-83 (2010)); cáncer de vejiga (Ching *et al.*, Lab. Invest., Epub. 26 de julio de 2010); mesotelioma (Mohiuddin *et al.*, Annals of Sur. Oncol., 9 (3): 310-316 (2002)); sarcoma, en particular sarcoma de tejidos blandos (Zhu *et al.*, Cancer Res., 68 (8): 2895-2903 (2008)); y cáncer renal (Hara *et al.*, Annals of Oncol., 16: 928-933 (2005)).

40 Los compuestos de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden usar en

un procedimiento de tratamiento de cáncer, en particular, de los cánceres descritos anteriormente, en un mamífero comprendiendo administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se proporcionan adicionalmente los compuestos de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en el

5 tratamiento de cáncer, en particular, de los cánceres descritos anteriormente. Además, los compuestos de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden usar en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de cáncer, en particular, de los cánceres descritos anteriormente. Se proporciona además una composición farmacéutica para tratar cáncer, en particular, los cánceres descritos anteriormente, que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros agentes terapéuticos y en particular, inhibidores de mTOR (diana en mamíferos de rapamicina), inhibidores de EGFR (receptor de factor de crecimiento epidérmico), gemcitabina (Gemzar®), cisplatina, tasisulam (N-[(5-bromotiofen-2-il)sulfonil]-2,4-

15 diclorobenzamida sódica), pemetrexed (Alimta®), docetaxel (Taxotere®), doxorubicina (Doxil®), irinotecán (Campto®; Camptosar®), paclitaxel (Taxol®) o tamoxifeno. Los inhibidores preferidos de mTOR incluyen rapamicina (también conocida como sirolimus) y análogos de la misma tales como everolimus (42-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina divulgada en el documento EP 1 413 581), temsirolimus (42-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoato)-rapamicina; Torisel®; divulgada en el documento WO 95/28406) y deforolimus (42-(dimetilfosfinato)rapamicina; divulgada en el documento WO 03/64383). Los inhibidores de EGFR preferidos incluyen erlotinib (Tarceva®), cetuximab (Erbix®; divulgado en el documento EP 0 359 282), panitumumab (Vectibix®; divulgado en el

20 documento EP 0 359 282) y gefinitib (Iressa®; divulgado en el documento EP 0 566 226).

En una realización, la presente invención proporciona un producto que contiene un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente terapéutico seleccionado de aquellos enumerados anteriormente como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en

25 terapia. La presente invención proporciona adicionalmente un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en combinación simultánea, separada y secuencial con un agente terapéutico seleccionado de aquellos enumerados anteriormente en el tratamiento de cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer ovárico, cáncer de pulmón, carcinoma gástrico, cáncer pancreático, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, melanoma, glioblastoma, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, mesotelioma, sarcoma y cáncer renal. La presente invención proporciona adicionalmente un procedimiento de tratamiento de un

30 cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer ovárico, cáncer de pulmón, carcinoma gástrico, cáncer pancreático, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, melanoma, glioblastoma, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, mesotelioma, sarcoma y cáncer renal que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente terapéutico seleccionado de aquellos enumerados anteriormente en la presente

35 invención en cantidades que son efectivas en combinación.

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

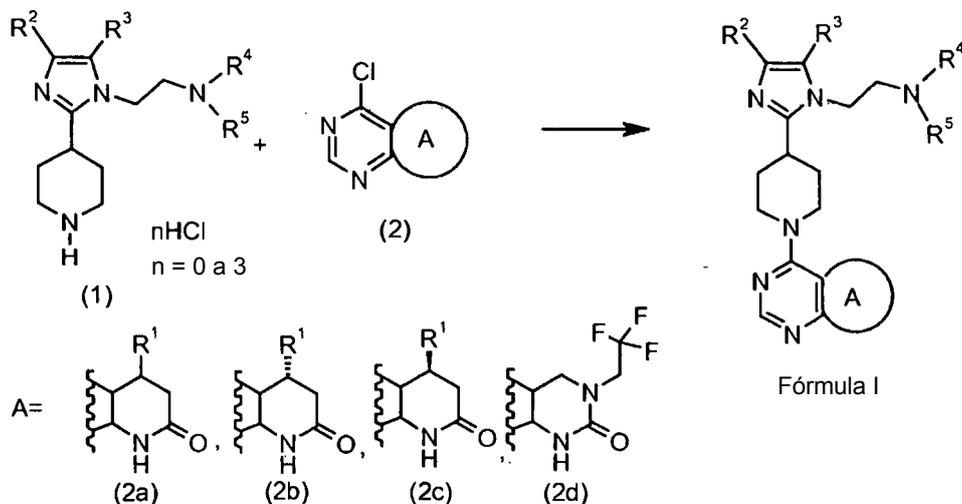
Se prefiere la administración oral de los compuestos de la presente invención. Dependiendo de las circunstancias, se pueden usar o incluso se pueden preferir otras vías de administración, por ejemplo la intravenosa. La administración transdérmica puede ser muy deseable para pacientes que sean negligentes o quisquillosos con respecto a tomar medicina oral. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también por la vía

40 percutánea, intramuscular, intranasal o intrarrectal en circunstancias particulares. La vía de administración puede variarse de cualquier manera, limitada por las propiedades físicas de los fármacos, la conveniencia del paciente y del cuidador y otras circunstancias relevantes (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing Co. (1990)).

Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar por alguien de habilidad ordinaria en la técnica siguiendo técnicas y procedimientos reconocidos en la técnica. Más específicamente, los compuestos de Fórmula I se pueden preparar como se expone en los esquemas, preparaciones y ejemplos expuestos más adelante. Se reconocerá por un

50 experto en la técnica que las etapas individuales en los siguientes esquemas se pueden variar para proporcionar los compuestos de Fórmula I. Los reactivos y los materiales de partida están fácilmente disponibles para alguien de habilidad en la técnica. Todos los sustituyentes, a menos que se especifique lo contrario, son según se definen anteriormente.

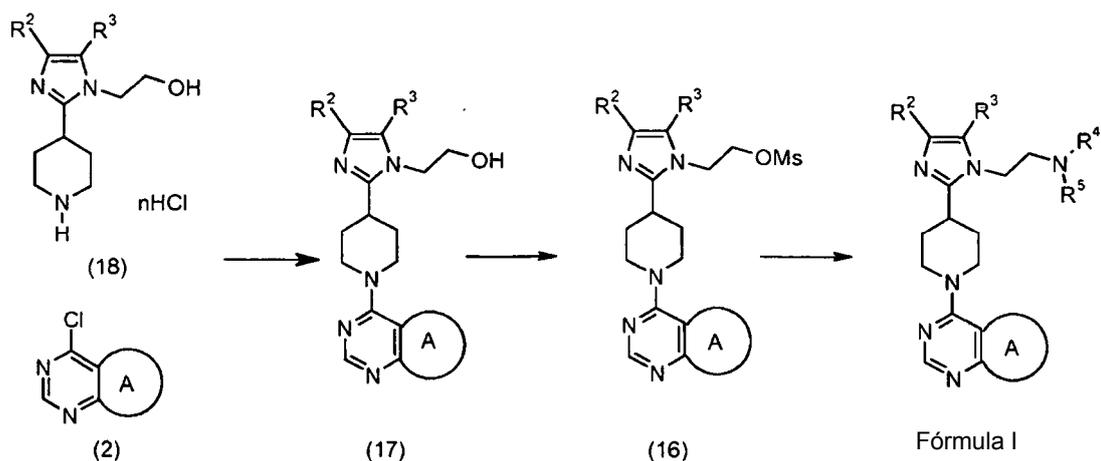
Esquema 1



En el Esquema 1, un compuesto de Fórmula I puede prepararse por una reacción de sustitución nucleófila entre el grupo amina del anillo piperidina del compuesto (1) y el grupo saliente, grupo de cloro del compuesto (2). El compuesto (1) y el compuesto (2) están disueltos en disolvente adecuado tal como N-metilpirrolidiona, metanol o n-propanol con una base apropiada tal como diisopropilamina, trietilamina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. La reacción se puede calentar en un matraz o en un tubo de microondas. Un compuesto de Fórmula I puede aislarse por procedimientos conocidos en la técnica tales como un procesamiento acuoso que puede incluir un lavado ácido con ácido fosfórico acuoso seguido por un lavado de base acuosa con hidróxido de sodio acuoso y purificación adicional tal como cromatografía en gel de sílice o cromatografía líquida de alta presión (HPLC-AD quiral). Alternativamente, después del procesamiento acuoso, se puede aislar un compuesto de Fórmula I por recristalización a partir de un disolvente tal como una mezcla al 75 % de éter metil-terc-butílico y hexanos.

Se puede preparar una sal de un compuesto de Fórmula I disolviendo un compuesto de Fórmula I en un ácido acuoso apropiado tal como ácido clorhídrico 4 M y se puede aislar por concentración a presión reducida. Alternativamente, la cromatografía en fase reversa ácida de un compuesto de Fórmula I se puede usar para proporcionar la sal diclorhidrato o trifluoroacetato.

Esquema 2



En el Esquema 2, se describe una vía alternativa para la preparación de un compuesto de Fórmula I (A se define anteriormente). Esta vía de síntesis implica una reacción de sustitución de aminas entre el compuesto (16) y una amina apropiada para dar el sustituyente $-\text{NR}^4\text{R}^5$ definido para un compuesto de Fórmula I. El compuesto (16) se disuelve en un disolvente apropiado tal como dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Se añade una base adecuada tal como trietilamina. Se añade una amina apropiada que dará como resultado el sustituyente $-\text{NR}^4\text{R}^5$ definido para un compuesto de Fórmula I. La reacción se calienta a alrededor de 50°C hasta la finalización de la reacción. Un compuesto de Fórmula I se aísla por medios tradicionales tales como un procesamiento acuoso, concentración y cromatografía de los extractos orgánicos.

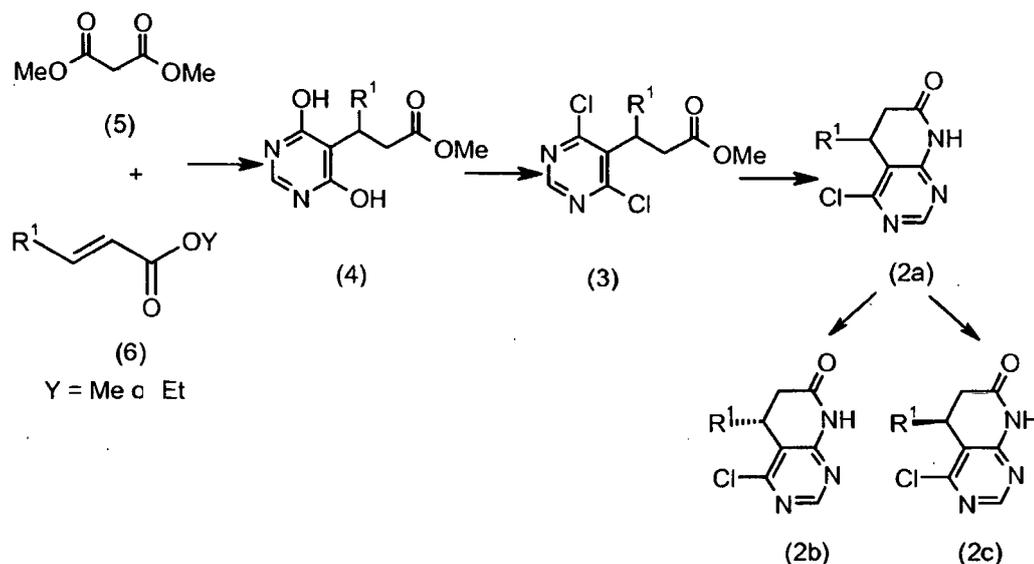
El compuesto (16) se prepara disolviendo compuesto (17) en un disolvente apropiado tal como diclorometano,

añadiendo una base apropiada tal como trietilamina y enfriando alrededor de 0 °C. Se añade gota a gota cloruro de metanosulfonilo. A continuación la reacción se desactiva con bicarbonato de sodio acuoso saturado seguido por los procedimientos tradicionales conocidos en la técnica para aislar compuesto (16). El compuesto (16) puede usarse sin purificación para preparar un compuesto de Fórmula I. El compuesto (17) se puede preparar a partir de compuesto (18) (n = 1 a 2) y de compuesto (2) por procedimientos descritos en el Esquema 1. El compuesto (17) se puede usar sin purificación para preparar compuesto (16).

Si el compuesto resultante de Fórmula I es un racemato, puede separarse en los enantiómeros individuales por procedimientos conocidos en la técnica tales como cromatografía quiral.

La pureza quiral de los enantiómeros individuales de un compuesto de Fórmula I puede determinarse comparando los dos enantiómeros por HPLC (Chiralpak AD-H) y por cromatografía de superfluidos (AD-H quiral).

Esquema 3



En el Esquema 3, el compuesto (2b) y el (2c), enantiómeros de la mezcla racémica de compuesto (2a), 4-cloro-5- R^1 -6,8-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, se puede preparar mediante una serie de reacciones comenzando con el compuesto (5) y el compuesto (6). El compuesto (2a) se prepara combinando compuesto (3) con hidróxido de amonio acuoso (20-30 %) o con una solución de gas de amonio en isopropanol con calentamiento. El compuesto (2a) se puede aislar por filtración después de enfriar un lavado subsiguiente con agua fría. La resolución adicional de compuesto (2a) por cromatografía quiral proporciona compuesto (2b) y compuesto (2c). El compuesto (2a), (2b) o (2c) se puede usar siguiendo la ruta de síntesis en el Esquema 1 o en el Esquema 2 para formar el racemato de un compuesto de Fórmula I o los enantiómeros individuales.

Alternativamente, el compuesto (2a) puede protegerse por un grupo protector de nitrógeno tal como un resto de terc-butoxicarbonilo (BOC) usando terc-butoxicarbonil-terc-butylcarbonato y 4-(dimetilamino)piridina en un disolvente tal como diclorometano. La separación subsiguiente del racemato por cromatografía quiral proporciona los compuestos protegidos por BOC de nitrógeno (2b) y (2c). La desprotección por procedimientos conocidos en la técnica tales como hacer reaccionar el compuesto (2b, 2c) protegido por BOC con ácido clorhídrico en dioxano proporciona el enantiómero individual deseado.

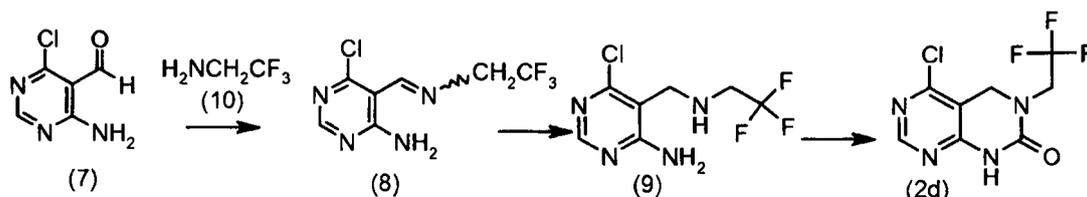
El compuesto (3) se puede preparar por una reacción de sustitución de halógenos de compuesto (4). El compuesto (3) se disuelve en disolvente adecuado tal como acetonitrilo o tolueno, en la presencia de una base tal como N,N-dietilalanina y de un reactivo de clorinación tal como cloruro de fosforilo. Después de someter a reflujo la mezcla de reacción, el compuesto (3) se puede aislar por medios tradicionales tales como procesamiento acuoso con solución acuosa 3 M de fosfato de potasio dibásico, extracción con un disolvente apropiado tal como éter metil-terc-butílico, lavado de la fase orgánica con agua y concentración *al vacío*.

Alternativamente, el compuesto (2a) se puede sintetizar para incluir un grupo protector de nitrógeno tal como un grupo 2,4-dimetoxibencilo. El compuesto (3) se disuelve primero en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida. Se añaden una base tal como diisopropil-etilamina y el reactivo 2,4-dimetoxibencilamina. El intermedio de 2,4-dimetoxibencilo se aísla por procedimientos conocidos en la técnica tales como un procesamiento acuoso. El intermedio se somete a calentamiento en presencia de una base tal como diisopropil-etilamina para formar un compuesto (3) protegido con 2,4-dimetoxibencilo. Este compuesto se puede llevar a cabo en la síntesis del Esquema 1 para formar un compuesto protegido con 2,4-dimetoxibencilo de Fórmula I. Un compuesto protegido por

2,4-dimetoxibencilo de Fórmula I se desprotege por medios tradicionales para proporcionar el racemato y está seguido por cromatografía quiral para separar los enantiómeros individuales.

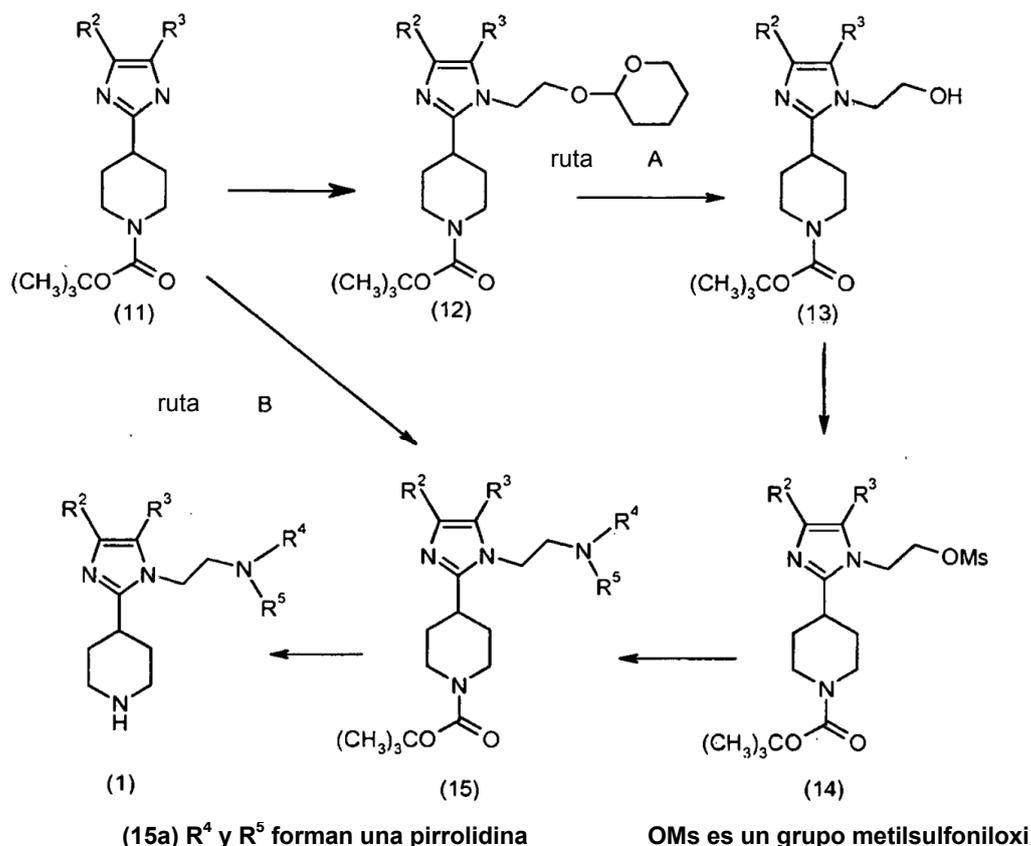
- 5 El compuesto (4) se puede preparar por una reacción de adición de Michael seguida por una reacción de formación de anillos *in situ*. Se añaden éster dimetilico del ácido propanodioico (compuesto (5)) y compuesto (6) a una mezcla de metóxido de sodio en solución de metanol y acetato de formidina. El compuesto (4) se puede aislar por medios tradicionales ajustando el pH de la reacción a alrededor de 3, filtrando y lavando el producto con una mezcla disolvente enfriada tal como metanol/agua.

Esquema 4



- 10 En el Esquema 4, se puede preparar el compuesto (2d) por una serie de reacciones con una reacción de aminación reductora entre materiales de partida disponibles comercialmente tales como la amina (10), 2,2,2-trifluoroetilamina y un aldehído comercialmente disponible, 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbaldehído (7), para formar la imina (8) en una mezcla disolvente tal como tetrahidrofurano y metanol en presencia de tetraisopropóxido de titanio. La imina se reduce disolviendo compuesto (8) en un disolvente tal como diclorometano, enfriando en nitrógeno, añadiendo ácido metanosulfónico y un agente reductor adecuado tal como terc-butilamina-borano. La amina (9) se aísla por un procesamiento acuoso básico y secando los compuestos orgánicos *al vacío*. El compuesto (9) se puede usar directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. El compuesto (2d) se prepara haciendo reaccionar compuesto (9) con trifosgeno en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente apropiado tal como diclorometano con enfriamiento a aproximadamente 0 °C en nitrógeno y con calentamiento durante toda una noche de la mezcla de reacción a alrededor de 40 °C. El compuesto (2d) se aísla por procedimientos conocidos en la técnica tales como un procesamiento acuoso, concentración y cromatografía de los extractos orgánicos. Un compuesto de Fórmula I se puede realizar utilizando compuesto (2d) como en el Esquema 1 y en el 2.
- 15
- 20

Esquema 5



5 En el Esquema 5, el compuesto (1) se puede preparar por desprotección de un compuesto de terc-butoxicarbonilo correspondiente (15) por medios tradicionales tales como añadir a compuesto (15), que está opcionalmente disuelto en un disolvente adecuado tal como diclorometano, metanol o isopropanol, cloruro de hidrógeno en dioxano, isopropanol, metanol o etanol. La reacción se puede llevar a cabo a temperaturas que varían desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 2 horas hasta 18 horas. El procesamiento tradicional puede incluir evaporar los volátiles seguido por una etapa de basificación opcional con una base tal como hidróxido de sodio acuoso 2 M, extracción con un disolvente tal como acetato de etilo y concentración *al vacío* para dar un compuesto (1) como la base libre, la sal de n HCl o la sal de n acetato.

10 El compuesto (15) se puede preparar a partir del compuesto (14) por la misma reacción descrita en el Esquema 2 para la preparación del compuesto de Fórmula I a partir del compuesto (16).

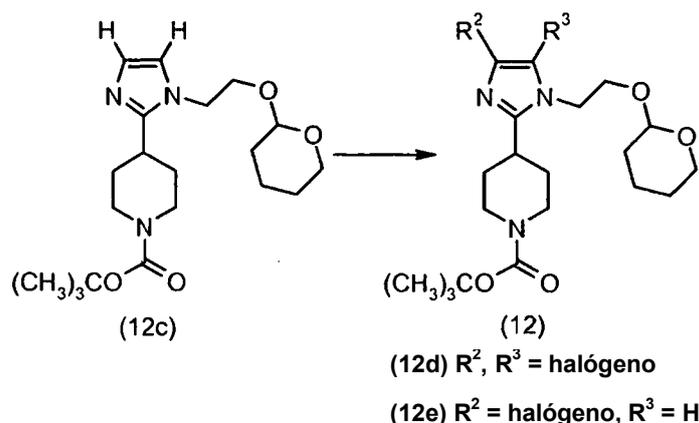
El compuesto (14) se puede preparar a partir del compuesto (13) por la misma reacción descrita en el Esquema 2 para la preparación del compuesto (16) a partir del compuesto (17).

15 El compuesto (13) se puede preparar por una reacción de desprotección catalizada por ácido a partir de compuesto (12) de acuerdo con la ruta de síntesis A. El compuesto (12) se disuelve en disolvente adecuado tal como tetrahidrofuran. Se añade un catalizador ácido tal como ácido clorhídrico acuoso 1 N. El compuesto (13) se puede aislar por procedimientos conocidos en la técnica tales como un procesamiento acuoso.

20 El compuesto (12) se dibuja como un regioisómero pero puede representar también la mezcla de regioisómeros. La síntesis y el aislamiento de regioisómeros (12a) y (12b) se muestran en el Esquema 6. El compuesto (12) puede prepararse disolviendo compuesto (11) en disolvente adecuado tal como dimetilsulfóxido con una base tal como hidróxido de potasio o terc-butoxido de potasio. Se puede añadir opcionalmente yoduro de sodio. Se añade a la reacción 2-(2-haloetoxi)tetrahidropirano. La reacción se mantiene a temperatura ambiente durante alrededor de 4 horas, o se puede calentar a alrededor de 45 °C a 50 °C durante aproximadamente 1 hora a 12 horas. El compuesto (12) puede aislarse por procedimientos conocidos en la técnica tales como procesamiento acuoso, concentración *al vacío* y purificación por cromatografía.

25

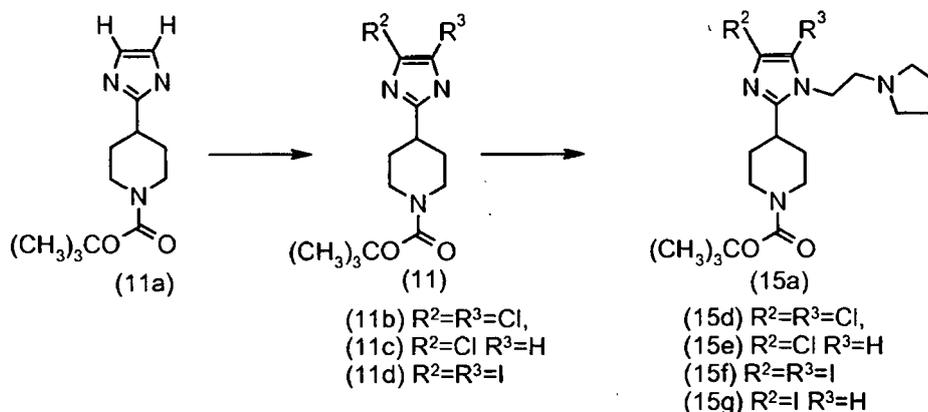
Alternativamente la ruta B puede seguirse para proporcionar compuesto (1) en el que R^4 y R^5 conjuntamente con el N al que están unidos forman una pirrolidina. El compuesto (15a) se puede preparar haciendo reaccionar compuesto (11) con clorhidrato de 1-(2-cloroetil)-pirrolidina usando las condiciones de reacción descritas anteriormente en relación con la conversión de compuesto (11) a compuesto (12). El compuesto (15a) se dibuja como un regioisómero



En el Esquema 7, la introducción de R² y R³ se puede lograr por una reacción de sustitución de halogenación entre compuesto (12c) y un agente halogenante tal como N-bromosuccinimida para proporcionar un compuesto sustituido dihalo (12d) o monohalo (12e). Los compuestos (12d) y (12e) se pueden llevar a cabo en la síntesis tal como en el Esquema 5. También el compuesto (12d) cuando R² y R³ son bromo se puede transformar en compuesto (12e) haciendo reaccionar el compuesto con n-butilitio a una temperatura reducida en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano seguido por la adición de alcohol isopropílico.

El compuesto (12e) se puede someter a condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki tales como acetato de paladio, triciclohexilfosfina, N-hidrato de fosfato de potasio tribásico y un ácido bórico sustituido. Por ejemplo, en el caso de ácido ciclopropilbórico el bromo estará sustituido por ciclopropilo.

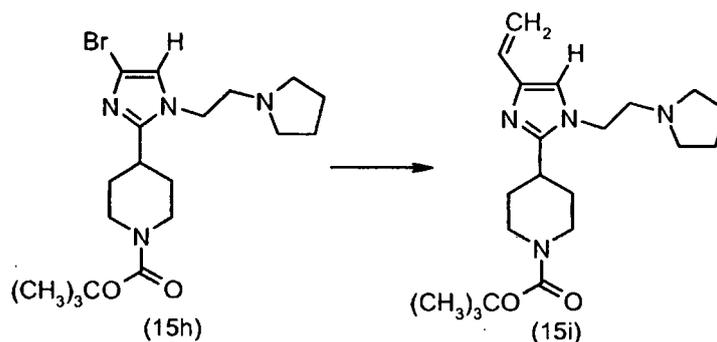
Esquema 8



En el Esquema 8, la introducción de R² y R³, cuando R² y R³ son cloro o yodo, se puede lograr por una reacción de sustitución por halogenación entre compuesto (11a) y un agente de halogenación tal como N-clorosuccinimida, N-yodosuccinimida o yodo para proporcionar un compuesto dihalo (11b o 11d) o monohalo (11c) sustituido en condiciones de reacción encontradas comúnmente en la bibliografía. El compuesto (11b) y el (11c) pueden aislarse de la misma mezcla de reacción por cromatografía en columna. El compuesto (11d) puede aislarse vertiendo la mezcla de reacción sobre una solución de bisulfato de sodio acuoso para formar una suspensión amarilla, filtrando y lavando el sólido. El compuesto (15d, 15e y 15f) puede prepararse siguiendo la síntesis encontrada en el Esquema 5 del compuesto (11) correspondiente.

El compuesto (15f) puede monodeshalogenarse en presencia de cloruro de isopropilmagnesio y 2-metiltetrahidrofurano para formar compuesto (15g). El compuesto (15g) puede someterse a condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki tales como acetato de paladio, tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio y un éster de borato sustituido tal como 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (compuesto (38) que se puede preparar de acuerdo con el Esquema 16) en un disolvente apropiado tal como dimetilsulfóxido con una base tal como carbonato de sodio. El compuesto sustituido con 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo puede reducirse en una atmósfera de hidrógeno en presencia de paladio sobre carbón activo en un disolvente adecuado tal como etanol para formar compuesto (15) en el que R² = tetrahidro-2H-piran-4-ilo.

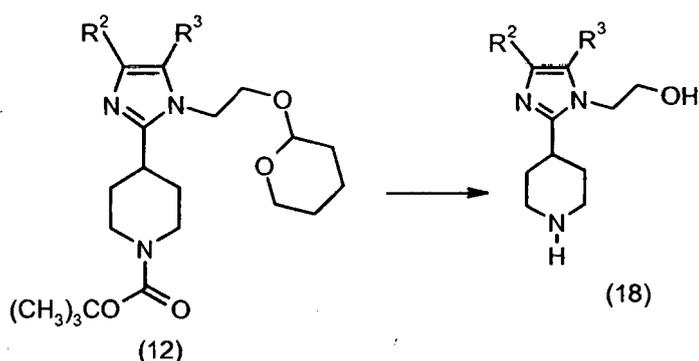
Esquema 9



En el Esquema 9, el compuesto (15h) puede someterse a condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki tal como combinando con el éster de borato de 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano, en presencia de una base, típicamente N-hidrato fosfato de potasio tribásico y un catalizador de paladio típicamente bis(dibencilideniactona)paladio (0) o acetato de paladio y dicitclohexil-[2-(2,6-dimetoxifenil)fenil]fosfano. El compuesto resultante (15i) puede llevarse adelante como en el Esquema 5 para formar compuesto (1).

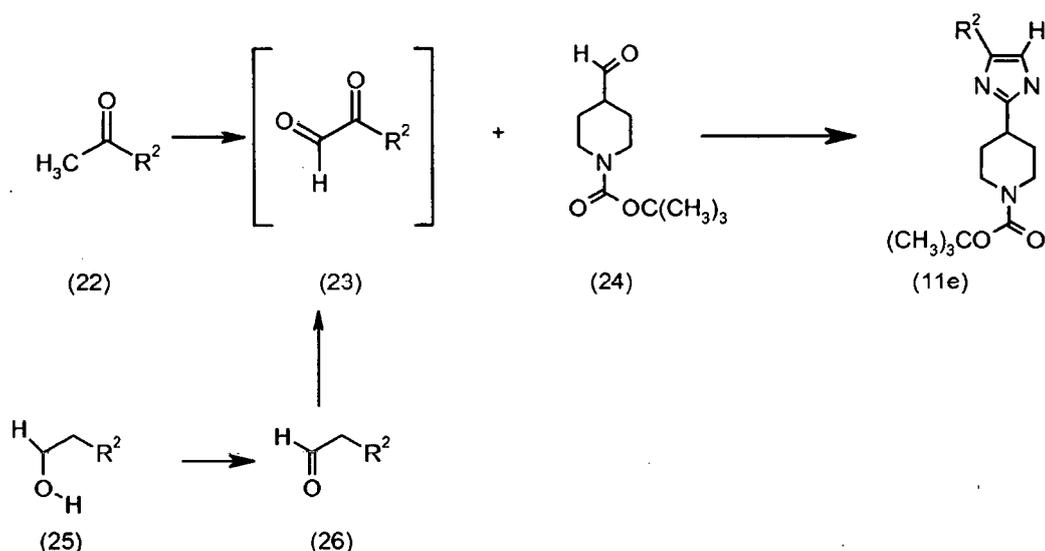
Alternativamente, esta reacción puede llevarse a cabo sobre el compuesto (13) sustituido con hidroxietilo más que sobre el compuesto sustituido con pirrolidina-etilo. El compuesto de alqueno resultante puede someterse a condiciones de hidrogenación que incluyen paladio al 10 % en carbono en un disolvente adecuado tal como etanol en una atmósfera de nitrógeno para formar el compuesto alquilsustituido. El compuesto puede aislarse por filtración a través de Celite®, un lavado subsiguiente con metanol y concentración *al vacío*.

Esquema 10



En el Esquema 10, el compuesto (18) se puede preparar por procedimientos de desprotección tradicionales. El compuesto (12) se disuelve en un disolvente adecuado tal como metanol, añadiendo ácido clorhídrico 4 M en una solución de dioxano y agitando durante toda una noche. El compuesto (18) puede aislarse por procedimientos conocidos en la técnica tales como concentrar *al vacío* para dar compuesto (18) como una sal nHCl. El compuesto (18) puede utilizarse en el Esquema 2 para formar un compuesto de Fórmula I.

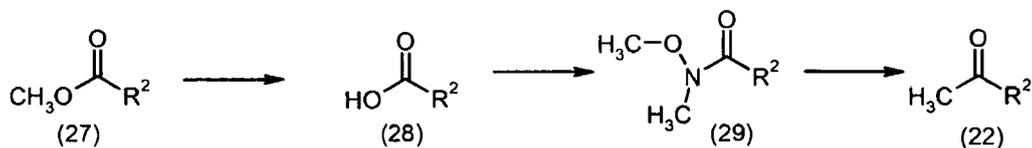
Esquema 11



En el Esquema 11, el compuesto (11e) puede prepararse por un procedimiento en dos etapas que incluye una reacción de oxidación de una cetona (22) o aldehído (26) a compuesto (23) y una reacción de condensación entre amonio, compuesto (23) y un resto aldehído de compuesto (24). El dióxido de selenio está combinado en una mezcla de disolvente adecuada tal como 1,4-dioxano y agua con un ácido tal como ácido acético. La cetona (22) o el aldehído (26) se añade al agente oxidante, se calienta alrededor de 90 °C, se agita aproximadamente 2 a 18 horas y se filtra para obtener el compuesto (23). Un procesamiento opcional podría incluir filtración a través de Celite®, concentración *al vacío* y disolver el residuo en un disolvente tal como metanol. El compuesto (24) se disuelve en metanol con hidróxido de amonio o acetato de amonio y se enfría opcionalmente a aproximadamente 0 °C. El compuesto (23) se añade gota a gota y la reacción se agita durante toda una noche. El compuesto (11e) puede aislarse por procedimientos conocidos en la técnica tales como filtración, un rendimiento acuoso y purificación por cromatografía en gel de sílice. Un procesamiento opcional podría incluir diluir el residuo con éter metil-terc-butílico y agua y ajustar el pH a alrededor de 2 añadiendo ácido fosfórico acuoso, separando la fase acuosa, lavando la fase acuosa con éter metil-terc-butílico y ajustando el pH a alrededor de 10 con carbonato de sodio y una extracción final con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con cloruro de sodio saturado, se filtran y se concentran *al vacío* para dar compuesto (11e).

Se puede preparar compuesto (23), si no está comercialmente disponible, por una serie de reacciones de oxidación comenzando a partir del compuesto (25) o (26). 3,3,3-triacetoxi-3-yodoftalida se disuelve en un disolvente adecuado tal como diclorometano. El compuesto (25) se disuelve en el mismo disolvente y se añade gota a gota al reactivo oxidante. Después de aproximadamente 4 horas, el compuesto (26) puede aislarse por procedimientos conocidos en la técnica tales como filtración a través de Celite®, un procesamiento acuoso que implica un lavado acuoso con tiosulfato de sodio e hidróxido de sodio, filtración y concentración *al vacío*.

Esquema 12



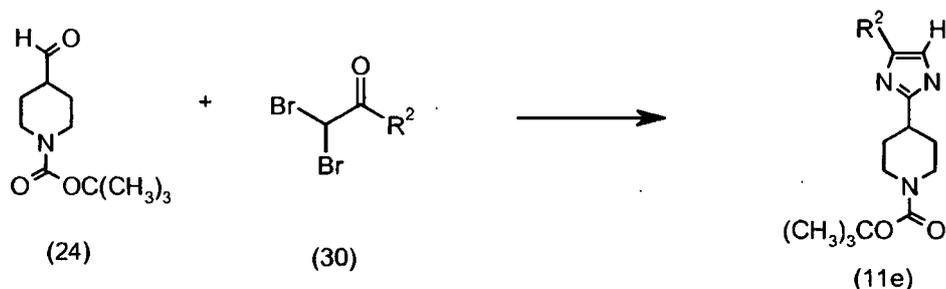
En el Esquema 12, el compuesto (22) puede prepararse por una síntesis de cetonas de Weinreb que implica formar una amida de Weinreb seguida por reacción con un nucleófilo organometálico e hidrólisis para formar la cetona deseada. El éster (27) se disuelve en un disolvente apropiado tal como metanol y se añade una base tal como hidróxido de sodio. El ácido (28) puede aislarse por procedimientos tradicionales tales como un procesamiento acuoso con éter metil-terc-butílico y un lavado ácido con ácido clorhídrico acuoso. El sólido puede continuar en la siguiente reacción sin purificación. La amida de Weinreb (29) se prepara agitando el ácido (28) en un disolvente apropiado tal como diclorometano en presencia de 1,1'-carbonildiimidazol y añadiendo clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina. La amida de Weinreb se aísla mediante un procesamiento acuoso que implica lavar con cloruro de amonio acuoso y con cloruro de sodio acuoso saturado y concentración *al vacío*. El compuesto (29) se puede usar en la siguiente etapa sin purificación adicional. La siguiente etapa implica disolver la amida de Weinreb en un disolvente tal como tetrahidrofurano, enfriar a alrededor de 0 °C y añadir el nucleófilo organometálico, cloruro de metilmagnesio. Este complejo se hidroliza vertiendo la mezcla de reacción en una mezcla de hielo/agua o en cloruro de amonio acuoso. Un procesamiento acuoso que implica éter metil-terc-butílico y concentración *al vacío*

proporciona compuesto (22). En compuesto (22) puede utilizarse en la etapa siguiente sin purificación o después de la purificación por cromatografía en gel de sílice.

Un enfoque alternativo al compuesto (22) implica hacer reaccionar el compuesto (27) con cloruro de isopropilmagnesio y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina en un disolvente tal como tetrahidrofurano a una temperatura reducida para formar la amida de Weinreb.

5

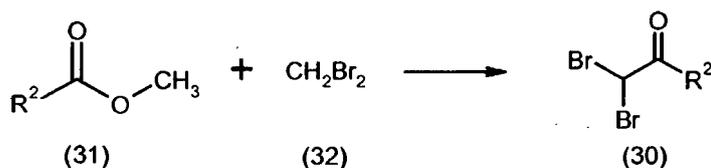
Esquema 13



En el Esquema 13, el compuesto (11e) puede prepararse también haciendo reaccionar el compuesto (30) con acetato de sodio en agua a una temperatura elevada, después con compuesto (24) en un disolvente apropiado tal como metanol e hidróxido de amonio acuoso. El compuesto (11e) puede aislarse por procedimientos conocidos en la técnica tales como un procesamiento acuoso y se puede utilizar sin purificación adicional.

10

Esquema 14

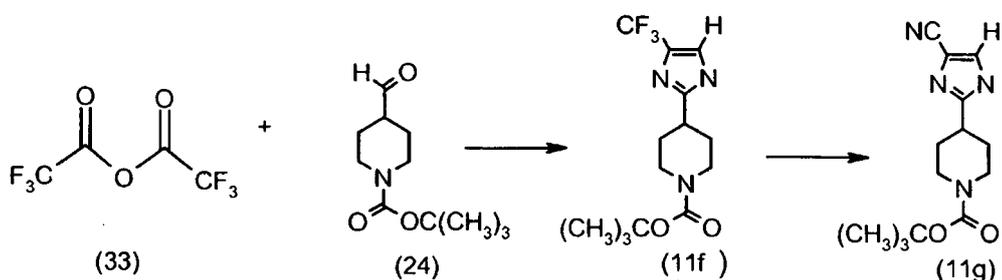


En el Esquema 14, la preparación de compuesto (30) comienza con la formación aniónica de 1,1-dibromometano (32). La formación del anión implica la preparación de diisopropilamida de litio a partir de diisopropilamina y n-butillitio por procedimientos encontrados comúnmente en la bibliografía. Después de formación de diisopropilamida de litio, el compuesto (31) y el compuesto (32) se agitan en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano a una temperatura reducida y se añade gota a gota diisopropilamida de litio manteniendo mientras la temperatura reducida. La reacción se desactiva con ácido clorhídrico acuoso seguido por un procesamiento acuoso con disolventes tales como éter metil-terc-butílico y heptano.

15

20

Esquema 15

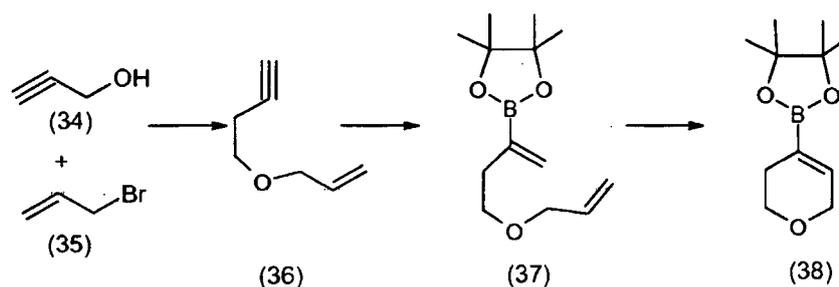


En el Esquema 15, la síntesis de compuesto (11f) se muestra según comienza a partir del anhídrido (33). La síntesis se lleva a cabo formando (E)-(dimetilhidrazono)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ona haciendo reaccionar N-metil-N-(metileno-amino)-metanamina con una base tal como 2,6-lutidina y añadiendo anhídrido trifluoroacético a una temperatura reducida. El intermedio se hace reaccionar con el compuesto (24) en ácido acético y acetato de amonio para formar compuesto (11f). El compuesto (11f) se puede transformar adicionalmente en compuesto (11g) transformando el sustituto de trifluorometilo en un sustituto de ciano calentando compuesto (11f) en hidróxido de amonio, enfriando y filtrando para aislar los sólidos.

25

30

Esquema 16

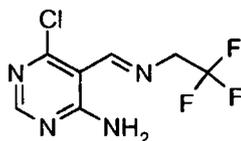


En el Esquema 16, el compuesto (38) se puede preparar a través de una serie de reacciones que comienzan con una síntesis de éter de Williamson entre compuesto (34) y compuesto (35) en presencia de una base tal como éter metil-terc-butílico para formar el éter (36). El compuesto (36) se somete a condiciones de reacción convencionales para formar el éster borato (37). Estos reactivos pueden incluir cloruro de litio, monocloruro cuproso y bis(pinacolato)diboro y un disolvente adecuado tal como dimetilformamida. El compuesto (38) puede prepararse por una metátesis de olefinas catalizada por rutenio utilizando el catalizador de Grubb de 2ª generación en un disolvente apropiado tal como diclorometano. El compuesto (38) se puede utilizar en la síntesis de un compuesto de Fórmula I como se describe en el Esquema 8.

El experto apreciará que no todos los sustituyentes en los compuestos de Fórmula I tolerarán ciertas condiciones de reacción empleadas para sintetizar los compuestos. Estos restos se pueden introducir en un punto conveniente en la síntesis, o se pueden proteger y después desproteger según sea necesario o según se desee. El experto apreciará que los grupos protectores se pueden retirar en cualquier punto conveniente en la síntesis de los compuestos de la presente invención. Los procedimientos para introducir y retirar grupos protectores de nitrógeno se conocen bien en la técnica, véase, por ejemplo, Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª ed., John Wiley and Sons, Nueva York, (1999). Además, el experto apreciará que en muchas circunstancias, el orden en que se introducen los restos no es crítico. El orden particular de las etapas requeridas para producir los compuestos de Fórmula I es dependiente del compuesto particular que se esté sintetizando, el compuesto de partida y el valor relativo de los intermedios y productos sustituidos.

Preparación 1

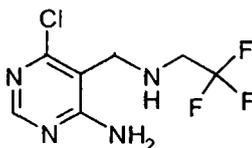
(E,Z)-6-cloro-5-((2,2,2-trifluoroetilimino)metil)pirimidin-4-amina



Añadir una solución de 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbaldehído (0,31 g, 1,94 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) a una mezcla de titanotetra(isopropóxido) (0,85 ml, 1,5 eq.), 2,2,2-trifluoroetilamina (0,76 ml, 4,9 eq.) y metanol (3,8 ml). Agitar la reacción a temperatura ambiente durante toda una noche. Añadir hidróxido de amonio:agua 2:1 a la mezcla de reacción, después diluir con acetato de etilo. Separar las fases. Secar los productos orgánicos durante sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar *al vacío* para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,44 g, al 96 %). EM (ES) $m/z = 239$ [M]⁺.

Preparación 2

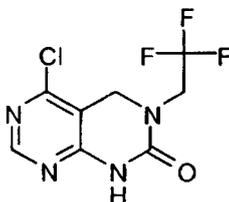
6-cloro-5-((2,2,2-trifluoroetilamino)metil)pirimidin-4-amina



Combinar (E,Z)-6-cloro-5-((2,2,2-trifluoroetilimino)metil)pirimidin-4-amina (3,42 g, 14,35 mmol) y diclorometano (34,8 ml). Enfriar a 0 °C en nitrógeno. Añadir ácido metanosulfónico (2,30 ml, 2,4 eq.) gota a gota por medio de jeringuilla, manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. Añadir una solución de complejo de terc-butilamina borano (1,86 g, 1,5 eq.) en diclorometano (10 ml) gota a gota por medio de jeringuilla, manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. Agitar la mezcla de reacción durante 1 hora a 0 °C. Agitar hidróxido de amonio:agua 2:1, después diluir con diclorometano. Separar las fases. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar *al vacío* para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (2,39 g, al 69 %). EM (ES) $m/z = 241$ [M]⁺.

Preparación 3

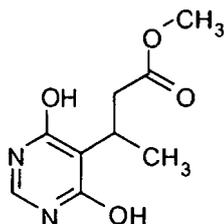
5-chloro-3-((2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



5 Combinar 6-cloro-5-((2,2,2-trifluoroetilamino)metil)pirimidin-4-amina (9,57 g, 39,78 mmol), trietilamina (5,50 ml, 2,0 eq.) y diclorometano (795 ml). Enfriar a 0 °C en nitrógeno. Añadir una solución de trifosgeno (11,85 g, 1,0 eq.) en diclorometano (228 ml). Agitar a 0 °C durante 30 minutos y permitir calentar a temperatura ambiente. Calentar la mezcla de reacción a 40 °C durante toda una noche. Añadir bicarbonato de sodio acuoso y extraer con acetato de etilo. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar *al vacío*. Purificar por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol 9:1, para dar el compuesto del título (4,50 g, al 42 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,83 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,25 (s, 2H).

Preparación 4

3-(4,6-dihidroxipirimidin-5-il)butanoato de metilo



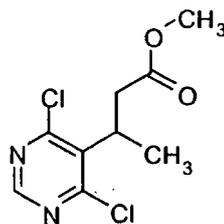
15 Añadir metóxido de sodio (14,69 g, 0,85 eq.) a metanol (70 ml). Calentar a reflujo durante 15 minutos añadiendo mientras una mezcla de éster dimetílico de ácido propanodioico (36,64 ml, 320,00 mmol) y crotonato de metilo (34,01 ml, 1,0 eq.). Someter la mezcla a reflujo durante 40 minutos, después permitir a la mezcla enfriarse a temperatura ambiente. Añadir una mezcla de metóxido de sodio (19,02 g, 1,1 eq.), metanol (70 ml) y acetato de formamida (39,98 g, 1,2 eq.). Agitar a temperatura ambiente durante toda una noche. Enfriar la mezcla en un baño de hielo y añadir ácido clorhídrico acuoso 5 M, ajustando el pH a 3. Filtrar para dar el compuesto del título (41,00 g, al 60 %). EM (ES) *m/z* = 213 [M]⁺.

Preparar los siguientes compuestos esencialmente como se describe para 3-(4,6-dihidroxipirimidin-5-il)butanoato de metilo:

Prep.	Nombre del compuesto	EM (ES) <i>m/z</i> [M] ⁺
5	3-(4,6-dihidroxipirimidin-5-il)pentanoato de metilo	227
6	3-(4,6-dihidroxipirimidin-5-il)-4,4,4-trifluorobutanoato de metilo	267

Preparación 7

3-(4,6-dicloropirimidin-5-il)butanoato de metilo



25 Añadir 3-(4,6-dihidroxipirimidin-5-il)butanoato de metilo (41,00 g, 193,21 mmol) a acetonitrilo (95 ml). Añadir cloruro

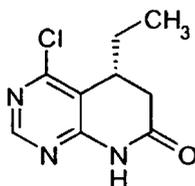
5 de fosforilo (39,50 ml, 2,2 eq.) gota a gota durante diez minutos (evidente exotermia). Agitar la mezcla durante diez minutos y añadir N,N-dietilanilina (34,00 ml, 1,1 eq.) gota a gota a lo largo de 10 minutos (evidente exotermia). Calentar la mezcla a reflujo durante toda una noche. Enfriar la mezcla en un baño de hielo. Añadir lentamente a una mezcla pre-enfriada de fosfato de potasio solución acuosa dibásica (336,52 g en 500 ml de agua, 10 eq.). Extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Lavar los productos orgánicos con cloruro de sodio acuoso, secar sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar *al vacío*. Purificar por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10 % en hexanos a acetato de etilo al 40 % en hexanos, para dar el compuesto del título (44,00 g, al 55 %). EM (ES) $m/z = 249 [M]^+$.

10 Preparar los siguientes compuestos esencialmente como se describe para 3-(4,6-dicloropirimidin-5-il)butanoato de metilo:

Prep.	Nombre del compuesto	EM (ES) $m/z [M]^+$
8	3-(4,6-dicloropirimidin-5-il)-4,4,4-trifluorobutanoato de metilo	304
9	3-(4,6-dicloropirimidin-5-il)propanoato de metilo	263

Preparación 10

(R)-4-cloro-5-etil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



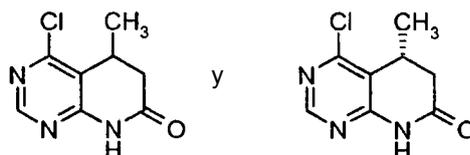
15 Disolver 3-(4,6-dicloropirimidin-5-il)pentanoato de metilo (10,00 g, 38,01 mmol) en hidróxido de amonio al 28 % en agua (95 ml) e impermeabilizar en un tubo de 350 ml. Calentar la mezcla de reacción a 200 °C durante 2 horas. Enfriar la mezcla de reacción en un baño de hielo, después filtrar y lavar con agua fría. Secar los sólidos al vacío para dar el racemato. La separación quiral (Chiralpak AS-H, etanol al 100 % en peso/dimetiletilamina al 0,2 %) proporciona el compuesto del título como enantiómero 2 (3,19 g, al 40 %) (ee > 99 %). EM (ES) $m/z = 212 [M]^+$.

20 Preparar los siguientes compuestos esencialmente como se describe para (R)-4-cloro-5-etil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:

Prep.	Nombre del compuesto	EM (ES) $m/z [M]^+$	Separación quiral
11	(R)-4-cloro-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	252	Enantiómero 2 ee > 99 % etanol al 100 % DMEA 0,2% Chiralpak AS-H

Preparaciones 12 y 13

4-cloro-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona y (R)-4-cloro-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

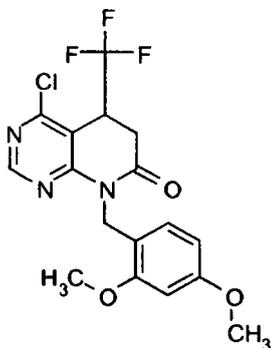


25 Añadir 3-(4,6-dicloropirimidin-5-il)butanoato de metilo (24,00 g, 96,35 mmol) a hidróxido de sodio acuoso al 30 % (100,00 ml, 7,5 eq.) en un tubo sellado. Sellar y agitar la mezcla a 60 °C durante toda una noche. Enfriar la mezcla en un baño de hielo. Filtrar el sólido y lavar con agua fría para dar 4-cloro-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (11,35 g, al 60 %). EM (ES) $m/z = 198 [M]^+$.

30 La separación quiral (Chiralpak AS, etanol con dimetiletilamina al 0,2 %) proporciona (R)-4-cloro-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona como enantiómero 2 (4,20 g, ee > 99 %). EM (ES) $m/z = 198 [M]^+$.

Preparación 14

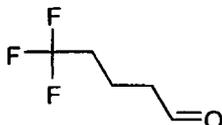
4-cloro-8-(2,4-dimetoxibencil)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 5 Combinar 3-(4,6-dicloropirimidin-5-il)-4,4,4-trifluorobutanoato de metilo (0,71 g, 1,98 mmol) diisopropiletilamina (0,38 ml, 1,1 eq.), 2,4-dimetoxibencilamina (0,32 ml, 1,05 eq.) y dimetilformamida (6 ml). Calentar a 50 °C durante toda una noche. Permitir enfriar a temperatura ambiente. Diluir con agua y extraer con éter metil-terc-butílico. Lavar la fase orgánica con cloruro de sodio saturado acuoso. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar *al vacío* para dar una mezcla del compuesto del título y 3-(4-cloro-6-(2,4-dimetoxibencilamino)pirimidin-5-il)-4,4,4-trifluorobutanoato de metilo como un aceite. Combinar la mezcla en bruto
- 10 (0,78 g), diisopropiletilamina (0,63 ml) y etanol (7,8 ml). Calentar a reflujo durante cuatro horas Permitir enfriar a temperatura ambiente. Filtrar y aclarar con etanol obteniendo el compuesto del título como un sólido blanco (0,43 g, al 55 %).

Preparación 15

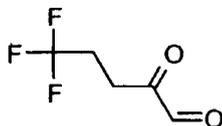
5,5,5-trifluoropentanal



- 15 Combinar 3,3,3-triacetoxi-3-yodoftalida (17,91 g, 1,2 eq.) y diclorometano (95 ml). Añadir 5,5,5-trifluoro-1-pentanol (5,00 g, 35,18 mmol) en diclorometano (238 ml) gota a gota en nitrógeno. Después de 4 horas, filtrar la mezcla de reacción a través de Celite®. Concentrar el filtrado *al vacío*; combinar con 50 ml of diclorometano y lavar con tiosulfato de sodio al 10 %:hidróxido de sodio acuoso 1:1 (IN). Secar los productos orgánicos sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar *al vacío* para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (2,13 g, al 43 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,61 (s, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 1,66 (m, 2H).
- 20

Preparación 16

5,5,5-trifluoro-2-oxopentanal



- 25 Combinar 5,5,5-trifluoropentanal (2,01 g, 14,35 mmol), 1,4-dioxano (10 ml), dióxido de selenio (1,62 g, 1,0 eq.), agua (0,51 ml) y ácido acético (0,69 ml). Calentar la mezcla a 90 °C y agitar durante toda una noche. Permitir a la mezcla de reacción enfriarse a temperatura ambiente. Filtrar, lavar los sólidos con dioxano. Combinar el filtrado y los lavados para dar el compuesto del título (2,21 g, al 100 %). CGEM m/z = 154.

Preparar los siguientes compuestos esencialmente como se describen para 5,5,5-trifluoro-2-oxopentanal:

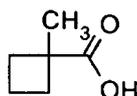
Prep.	Nombre del compuesto	EM (ES) m/z [M] ⁺ o [M+18] ⁺
17	2-ciclobutil-2-oxoacetaldehído	112
18	2-oxopentanal	119

(continuación)

Prep.	Nombre del compuesto	EM (ES) m/z [M]+ o [M+18]+
19	4-metoxi-2-oxobutanal	117
20	4-metoxi-3,3-dimetil-2-oxobutanal	145
21	4-metil-2-oxopentanal	115

Preparación 22

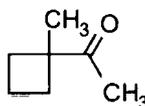
Ácido 1-metilciclobutanocarboxílico



- 5 Añadir n-butil-litio 2,5 M en hexanos (281,91 ml, 2,4 eq.) a una solución de diisopropilamina (99,70 ml, 2,4 eq.) en tetrahidrofurano (900 ml) a 0 °C. Agitar durante 15 minutos, después añadir una solución de ácido ciclobutanoico (28,65 ml, 293,66 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. Agitar la mezcla a 5 °C durante 5 minutos. Añadir yoduro de metilo (18,47 ml, 1,0 eq.) gota a gota. Después de 2 días, enfriar la mezcla a 0 °C y acidificar con ácido clorhídrico acuoso al 10 %. Extraer la fase acuosa con éter. Lavar los productos orgánicos con cloruro de sodio acuoso saturado, secar sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar *al vacío* para dar un aceite amarillo. Purificar por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5% en hexanos para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (15,77 g, al 47 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 11,84 (sa, 1H), 2,47 (m, 2H), 1,86 (m, 4H), 1,42 (s, 3H).

Preparación 23

1-(1-metilciclobutil)etanona



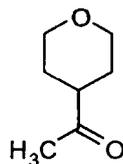
- 15 Añadir metil-litio 1,6 M en éter dietílico (176,15 ml, 2,0 eq.) gota a gota a una solución de ácido 1-metilciclobutanocarboxílico (15,77 g, 138,16 mmol) en éter dietílico (500 ml) a 0 °C durante 2 horas. Calentar la mezcla a temperatura ambiente y agitar durante 5 horas. Verter la mezcla en ácido clorhídrico acuoso 3 M enfriado en hielo. Lavar los productos orgánicos con bicarbonato de sodio acuoso saturado, después con cloruro de sodio acuoso saturado. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar *al vacío* para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (11,70 g, al 76 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃-d₃): δ 2,38 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,10 (s, 3H).

Preparar los siguientes compuestos esencialmente como se describe para 1-(1-metilciclobutil)etanona:

Prep.	Nombre del compuesto	RMN de ¹ H:
24	1-(4-metiltetrahidropiran-4-il)etanona	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 3,60 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,34 (m, 2H), 1,12 (s, 3H)

Preparación 25

- 25 1-(tetrahidro-piran-4-il)-etanona



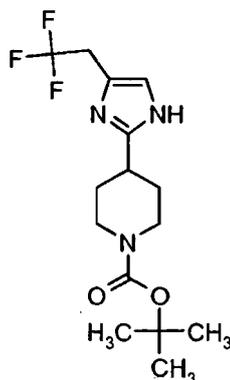
- 30 Añadir ácido butanoico, 3-oxo-, éster metílico (18,60 ml, 172,20 mmol), bis(2-cloroetil)éter (20,20 ml, 1,0 eq.), carbonato de potasio (52,42 g, 2,2 eq.) y yoduro de sodio (25,88 g, 1,0 eq.) en dimetilformamida (861 ml). Calentar la mezcla de reacción a 80 °C durante toda una noche. Enfriar a temperatura ambiente. Añadir carbonato de potasio adicional (23,78 g) y yoduro de sodio (25,88 g). Calentar la mezcla de reacción a 80 °C durante dos horas, permitir

después a la mezcla enfriarse a temperatura ambiente. Filtrar a través de Celite® y lavar con acetato de etilo. Lavar el filtrado con agua y salmuera. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar *al vacío* para dar 4-acetiltetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (23,06 g).

- 5 Combinar 4-acetiltetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (23,06 g, 123,84 mmol) con alcohol isopropílico (124 ml) y agua (124 ml). Añadir ácido sulfúrico (33,00 ml, 5,0 eq.). Calentar la mezcla de reacción a 100 °C y agitar durante toda una noche. Enfriar y añadir la mezcla de reacción lentamente a una mezcla de bicarbonato de sodio (136 g) en agua (1 l). Extraer con diclorometano. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar *al vacío*. Purificar por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos a acetato de etilo al 25 % en hexanos a acetato de etilo al 50 % en hexanos, para dar el compuesto del título (7,39 g, al 34 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,79 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,66 (m, 2H), 1,38 (m, 2H).
- 10

Preparación 26

4-(4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

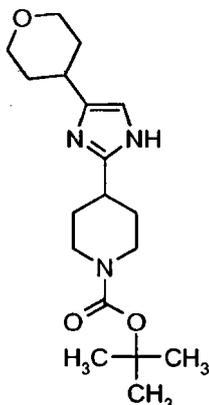


- 15 Combinar dióxido de selenio (10,45 g, 94,15 mmol), 1,4-dioxano (60 ml), ácido acético (5 ml) y agua (5 ml). Calentar a 80 °C en nitrógeno, después lentamente añadir 4,4,4-trifluorobutan-2-ona (9,01 ml, 1,0 eq.) gota a gota. Calentar a 90 °C en nitrógeno durante 12 horas, después dejar enfriar a temperatura ambiente. Filtrar la mezcla de reacción para dar un filtrado rojo anaranjado. A un matraz separado, añadir 4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (20,08 g, 1,0 eq.) en metanol (150 ml) e hidróxido de amonio (117,84 ml, 10,0 eq.). Enfriar a 0 °C en nitrógeno.
- 20 Añadir el filtrado gota a gota por medio de embudo de adición. Permitir calentar a temperatura ambiente y agitar durante toda una noche en nitrógeno. Concentrar a sequedad *al vacío*. Añadir agua y extraer con acetato de etilo. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar *al vacío*. Purificar por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos:acetato de etilo 4:1 a hexanos:acetato de etilo 2:1 a hexanos:acetato de etilo 1:1 a hexanos:acetato de etilo 1:2 a acetato de etilo; para dar el compuesto del título como un sólido marrón claro (8,06 g, al 26 %). EM (ES) *m/z* = 334 [M]⁺.
- 25 Preparar los siguientes compuestos esencialmente como se describe para 4-(4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo:

Prep.	Nombre del compuesto	EM (ES) <i>m/z</i> [M] ⁺
27	4-(4-etil-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	280
28	4-(4-(1-metilciclobutil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	320
29	4-(4-(1-metilciclopropil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	306
30	(4-ciclopentil-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	320
31	(4-isopropil-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	294
32	4-(4-butil-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	308
33	4-(4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	350
34	4-(4-ciclohexil-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	333

Preparación 35

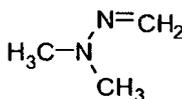
4-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



- 5 Combinar dióxido de selenio (5,72 g, 51,54 mmol), 1,4-dioxano (52 ml), ácido acético (2,4 ml, 0,81 eq.), agua (2,4 ml) y 1-(tetrahidro-piran-4-il)-etanona (6,28 g, 1,0 eq.). Agitar a 90 °C durante toda una noche. Enfriar y filtrar, después lavar con 1,4-dioxano. Añadir este filtrado a una solución de 4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (10,47 g, 1,0 eq.), metanol (78 ml) e hidróxido de amonio acuoso al 30 % (30,8 ml) a 0 °C. Permitir a la mezcla calentarse a temperatura ambiente y agitar durante toda una noche. Concentrar *al vacío* y añadir acetato de etilo y cloruro de sodio acuoso saturado. Separar las fases. Extraer la fase acuosa adicionalmente con diclorometano:alcohol isopropílico 9:1.
- 10 Combinar dióxido de selenio (0,91 g, 8,17 mmol), 1,4-dioxano (8,3 ml), ácido acético (0,4 ml, 0,81 eq.), agua (0,41 ml) y 1-(tetrahidro-piran-4-il)-etanona (1,00 g, 1,0 eq.). Agitar a 90 °C durante toda una noche. Enfriar y filtrar, después lavar con 1,4-dioxano. Añadir este filtrado a una solución de 4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,66 g, 1,0 eq.), metanol (12,4 ml) e hidróxido de amonio acuoso al 30 % (4,9 ml) a 0 °C. Permitir a la mezcla calentarse a temperatura ambiente y agitar durante toda una noche. Concentrar *al vacío* y añadir acetato de etilo y cloruro de sodio acuoso saturado. Separar las fases. Extraer la fase acuosa adicionalmente con diclorometano:alcohol isopropílico 9:1.
- 15
- 20 Secar las fases orgánicas combinadas a partir de ambas reacciones sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar *al vacío*. Purificar por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos a acetato de etilo a metanol al 5 % en acetato de etilo al metanol al 10 % en acetato de etilo, para dar el compuesto del título (6,68 g, al 35 %). EM (ES) $m/z = 336 [M]^+$.

Preparación 36

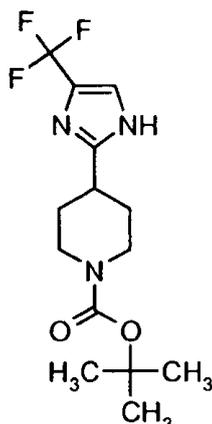
N-metil-N-(metilenoamino)metanamina



- 25 Combinar dimetilhidrazina (10,63 ml, 139,77 mmol) y paraformaldehído (4,20 g, 0,33 eq.). Agitar la reacción durante 1 hora. Añadir heptano (20 ml) y sulfato de sodio (20 g). Agitar 5 minutos, después eliminar por filtración el sulfato de sodio. Destilar el filtrado con un aparato de destilación de trayecto corto, recoger el compuesto del título como una solución al 75 % p/p con heptano (10,3 g, al 77 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,10 (m, 2H), 2,80 (s, 6H).

Preparación 37

4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

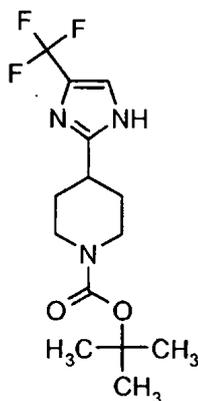


5 Añadir N-metil-N-(metilenoamino)metanamina (1,30 g, 18,03 mmol) en cloroformo (100 ml), después añadir 2,6-lutidina (3,2 ml, 1,5 eq.). Enfriar la mezcla de reacción a 0 °C y añadir anhídrido trifluoroacético (3,9 ml, 1,5 eq.) durante un minuto. Permitir a la reacción agitarse a 0 °C durante 10 minutos. Lavar secuencialmente con HCl acuoso 0,5 M, agua y carbonato de sodio acuoso 0,1 M. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar *al vacío* para proporcionar (E)-3-(dimetilhidrazono)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ona en bruto (1,80 g).

10 Añadir una parte del intermedio (0,21 g, 1,25 mmol) y 4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,33 g, 1,24 eq.) en ácido acético (8 ml) y acetato de amonio (3,0 g). Calentar a 80 °C durante 12 horas, después permitir a la mezcla enfriarse a temperatura ambiente. Diluir con diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Agitar durante diez minutos, después extraer dos veces con diclorometano. Concentrar los productos orgánicos *al vacío* y purificar por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título (0,19 g, al 28 %). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,40 (s, 1H), 4,15 (m, 2H), 2,90 (m, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Preparación 37 (alternativa)

4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



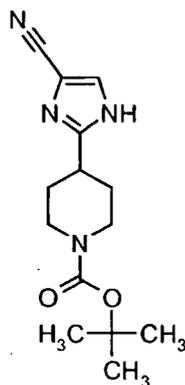
15 Añadir acetato de sodio (360,8 g, 2,0 eq.) a agua (3,54 l) a 30 °C. Añadir 1,1-dibromo-3,3,3-trifluoroacetona (653,01 g, 1,10 mol) gota a gotas. Calentar la mezcla a 90 °C en nitrógeno durante 1 hora. Añadir 4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (470,00 g, 2,0 eq.) a metanol (10 l) en otro matraz a 30 °C. Añadir una solución de hidróxido de sodio acuoso al 28 % (2,53 l, 8,18 eq.) en la solución de metanol. Enfriar la primera mezcla a 30 °C y añadir gota a gota a la solución de metanol durante 45 minutos. Agitar durante toda una noche en nitrógeno. Eliminar disolvente de la mezcla de reacción. Añadir agua (2 l) y diclorometano (6 l) y agitar durante 15 minutos a 25 °C. Extraer la fase acuosa con diclorometano tres veces (1 l x 3). Lavar los productos orgánicos con solución de cloruro de sodio acuosa saturada. Secar sobre sulfato de sodio anhidro y concentrar *al vacío*. Añadir 5 l de solución de acetato de etilo al 2 % en hexanos y agitar a 30 °C durante 30 minutos. Filtrar el sólido, lavar con hexanos y concentrar *al vacío* para dar el compuesto del título como un sólido blanco (618,0 g, al 88 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₃) δ 10,5 (s, 1H); 7,4 (s, 1H); 4,18 (m, 2H); 2,98 (m, 1H); 2,80 (m, 2H); 2,01 (m, 2H); 1,71 (m, 2H); 1,45 (s, 9H).

Preparar el siguiente compuesto esencialmente como se describe para 4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Prep.	Nombre del compuesto	EM (ES) m/z [M] ⁺
38	4-(4-terc-butil-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	308

Preparación 39

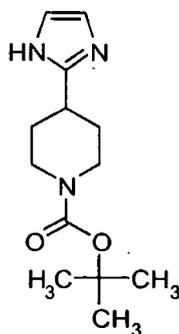
4-(4-ciano-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



- 5 Combinar 4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,50 g, 4,70 mmol) e hidróxido de amonio (90 ml). Calentar la mezcla de reacción a 60 °C durante dos días. Dejar enfriar a temperatura ambiente, después filtrar por medio de un embudo de Buchner. Lavar los sólidos con agua y hexanos para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,08 g, al 83 %). EM (ES) m/z = 221 [M]⁺.

Preparación 40

4-(1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



- 10
15 Combinar hidróxido de amonio (150 ml), 4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (29,82 g, 139,81 mmol) y metanol (600 ml). Añadir etanodial (16,10 ml, 1,0 eq.) (al 40 % en agua) en nitrógeno. Agitar durante toda una noche. Después concentrar *al vacío* para eliminar metanol. Diluir con agua, después extraer con diclorometano. Lavar los productos orgánicos con cloruro de sodio acuoso saturado. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar *al vacío* para dar el compuesto del título (33,30 g, al 95 %). EM (ES) m/z = 252 [M]⁺.

Preparar los siguientes compuestos esencialmente como se describe para 4-(1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo:

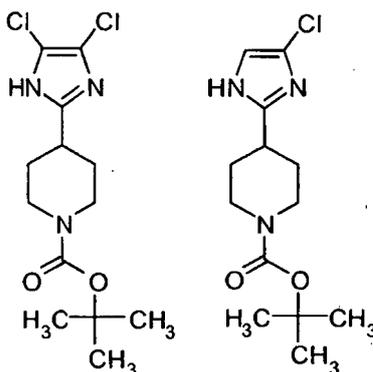
Prep.	Nombre del compuesto	EM (ES) m/z [M] ⁺
41	4-(4-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	348
42	4-(4-ciclobutil-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	306
43	4-(4-metil-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	266
44	4-(4-propil-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	294
45	4-(4-(1-metoxietil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	310

(continuación)

Prep.	Nombre del compuesto	EM (ES) m/z [M] ⁺
46	4-(4-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	338
47	4-(4-isobutil-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	308

Preparaciones 48 y 49

4-(4,5-dicloro-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y 4-(4-cloro-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



- 5 Añadir 4-(1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (6,00 g, 23,87 mmol) en dicloroetano (200 ml). Añadir N-clorosuccinimida (3,19 g, 1,0 eq.). Agitar a temperatura ambiente en nitrógeno durante 14 horas. Concentrar la mezcla de reacción *al vacío*. Purificar por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos a hexanos:acetato de etilo 9:1 a hexanos:acetato de etilo 4:1 a hexanos:acetato de etilo 2:1 a hexanos:acetato de etilo 1:1, para dar dos manchas principales. Concentrar fracciones que contienen la mancha de R_f más alta *al vacío* para dar 4-(4,5-dicloro-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,25 g, al 29 %). EM (ES) m/z = 321 [M]⁺. Concentrar fracciones que contienen la mancha más baja *al vacío*. Suspender el sólido resultante en éter dietílico/cloroformo, filtrar después. Concentrar el filtrado *al vacío* para dar 4-(4-cloro-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,16 g, al 17 %). EM (ES) m/z = 286 [M]⁺.

Preparación 50

- 15 4-(4-isobutil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.

- 20 Combinar 4-(4-isobutil-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,50 g, 4,88 mmol) e hidróxido de potasio (1,65 g, 6,0 eq.) (recién pulverizados) en dimetilsulfóxido (30 ml). Calentar la mezcla de reacción a 45 °C en nitrógeno. Después de 5 minutos, añadir clorhidrato de 1-(2-cloroetil)pirrolidina (1,08 g, 1,3 eq.). Detener calentamiento después de 2 horas. Añadir agua y extraer con acetato de etilo. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar *al vacío* para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (2,11 g, al 100 %). EM (ES) m/z = 405 [M]⁺.

- 25 Preparar los siguientes compuestos esencialmente como se describe para 4-(4-isobutil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (nota 1: se puede obtener una mezcla de isómeros de alquilación 4- y 5-sustituídos. En algunos casos, la purificación por cromatografía en fase normal puede proporcionar el isómero deseado. Nota 2: El uso de los reactivos 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano o 2-(2-cloroetoxi)tetrahidro-2H-pirano puede proporcionar los compuestos de 2-(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi)etilo):

Prep.	Nombre del compuesto	EM (ES) m/z [M] ⁺
51	4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	445
52	4-(4-(1-metilciclobutil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	417

ES 2 465 094 T3

53	4-(4-ciclobutil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	403
54	4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	349
55	4-(4-(1-metilciclopropil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	403
56	4-(4-ciclopentil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	417
57	4-(4-ciclohexil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	431
58	4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	431
59	4-(4-ciano-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	374
60	4-(4-terc-butil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	405
61	4-(4,5-dicloro-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	417
62	4-(4-etil-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	408
63	4-(4-propil-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	422
64	4-(1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	477
65	4-(1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	464
66	4-(1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	448
67	4-(4-metil-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-4-(4-metil-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	394
68	4-(4-isopropil-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	422
69	4-(4-(2-metoxietil)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	438
70	4-(4-ciclopentil-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	448
71	4-(1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	462

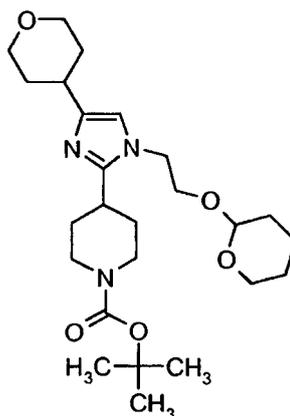
(continuación)

Prep.	Nombre del compuesto	EM (ES) <i>m/z</i> [M] ⁺
72	4-(4-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	466
73	4-(4-cloro-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	383
74	4-(4-butil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	405

75	4-(4-butiril-1-2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	436
76	4-(4-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	478
77	4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	417

Preparación 78

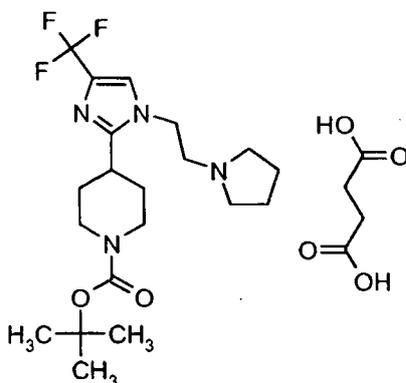
4-(1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



- 5 Combinar 4-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (5,84 g, 17,40 mmol) e hidróxido de potasio (5,91 g, 6,0 eq.) (recién pulverizado) en dimetilsulfóxido (30 ml). Calentar la mezcla de reacción a 45 °C en nitrógeno. Después de 15 minutos, añadir 2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2H-pirano (2,90 ml, 1,1 eq.). Continuar calentando la reacción durante toda una noche. Añadir agua y extraer con acetato de etilo. Lavar los productos orgánicos con cloruro de sodio acuoso saturado. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar *al vacío*. Purificar por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos a acetato de etilo al 50 % en hexanos a acetato de etilo a metanol al 10 % en acetato de etilo, para dar el compuesto del título como un aceite amarillo espeso (6,94 g, al 86 %). EM (ES) $m/z = 464 [M]^+$.
- 10

Preparación 79

4-(4-(trifluorometil)-1-(2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato succinato de terc-butilo

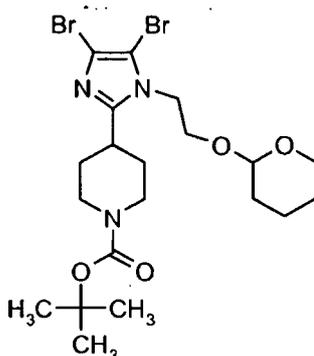


- 15 Añadir cloruro de 1-(2-cloro-etil)-pirrolidinio (73,50 g, 1,15 eq.) a una mezcla de 4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (120,00 g, 375,79 mmol) e hidróxido de potasio (54,82 g, 2,60 eq.) en dimetilsulfóxido (1,1 l). Agitar la suspensión resultante a 50 °C durante toda una noche. Enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y añadir hielo/agua (1,50 l). Extraer con acetato de etilo (500 ml 3x). Lavar los productos orgánicos con agua (300 ml 2x) y cloruro de sodio acuoso saturado (300 ml), secar sobre sulfato de sodio anhidro.
- 20 Purificar por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con alcohol isopropílico al 5 % al 15 % en diclorometano, para dar una mezcla de 4-(4-(trifluorometil)-1-(2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (122,00 g, al 78%) y 4-(5-(trifluorometil)-1-(2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

- (14,00 g, al 9 %). Añadir alcohol isopropílico (470 ml) y calentar a 70 °C. Añadir una solución de ácido butanodioico (35 g, 1 eq.) en alcohol isopropílico (350 ml) precalentado a 75 °C. Detener calentamiento y dejar agitar a temperatura ambiente durante toda una noche. Filtrar el sólido y lavar con alcohol isopropílico (300 ml). Suspender el sólido en alcohol isopropílico (500 ml) y agitar 15 minutos. Filtrar y agitar el sólido en alcohol isopropílico (500 ml) 15 minutos una vez más, después filtrar para dar el compuesto del título (124,00 g, al 82 %) como un sólido blanco. EM (ES) $m/z = 417 [M]^+$.

Preparación 80

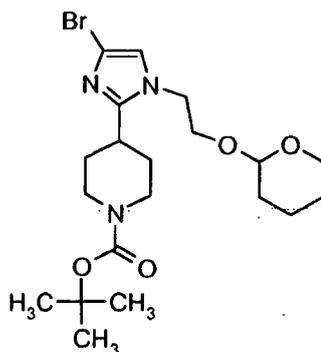
4-(4,5-dibromo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



- 10 Añadir 4-(1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (121,70 g, 320,69 mmol) en diclorometano (1750 ml). Añadir N-bromosuccinimida (114,15 g, 2,0 eq.). Agitar a temperatura ambiente en nitrógeno. Detener la reacción después de 90 minutos. Diluir la mezcla de reacción con agua y extraer con diclorometano. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar *al vacío*. Purificar por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos a hexanos:acetato de etilo 1:1 a acetato de etilo, para dar el compuesto del título como un aceite pegajoso naranja claro (125,40 g, al 73 %). EM (ES) $m/z = 538 [M]^+$.

Preparación 81

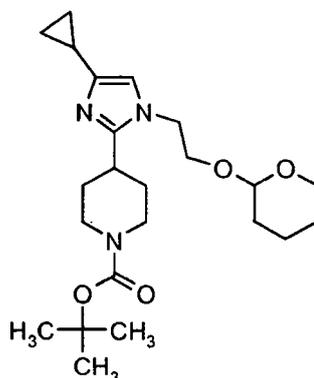
4-(4-bromo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



- 20 Añadir 4-(4,5-dibromo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (46,00 g 85,61 mmol) en tetrahidrofurano (1 l). Enfriar a -78 °C en nitrógeno. Añadir butil-litio 1,6 M en hexanos (90,97 ml, 1,7 eq.) gota a gota a lo largo de 15 minutos. Mantener la temperatura interna por debajo de -65 °C. Después de 65 minutos, añadir alcohol isopropílico (50 ml). Dejar calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. Diluir con cloruro de amonio acuoso saturado, después extraer con acetato de etilo tres veces. Lavar los productos orgánicos con cloruro de sodio acuoso saturado. Secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar *al vacío* para dar el compuesto del título (43,00 g, al 100 %). EM (ES) $m/z = 460 [M]^+$.

Preparación 82

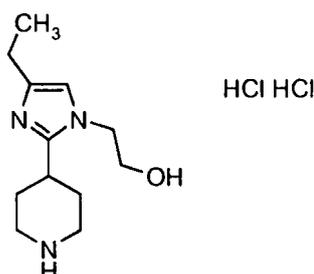
4-(4-ciclopropil-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



- 5 Añadir 4-(4-bromo-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,82 g, 3,97 mmol), ácido ciclopropilbórico (0,44 g, 1,3 eq.), triciclohexilfosfina (0,11 g, 0,1 eq.) y fosfato de potasio (2,95 g, 3,5 eq.) en tolueno (18 ml) y agua (0,9 ml). Desgasificar con nitrógeno durante 5 minutos. Añadir acetato de paladio (0,045 g, 0,05 eq.) y calentar a 90 °C durante toda una noche. Detener calentamiento después de 12 horas. Diluir con agua después extraer con acetato de etilo tres veces. Secar sobre sulfato de magnesio y concentrar *al vacío*. Purificar por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-20-50 %/hexanos, después con metanol al 1-3-5-7 %/diclorometano, para dar el compuesto del título (0,61 g, al 37 %), EM (ES) $m/z = 420 [M]^+$.

Preparación 83

- 10 Diclorhidrato de 2-(4-etil-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)etanol



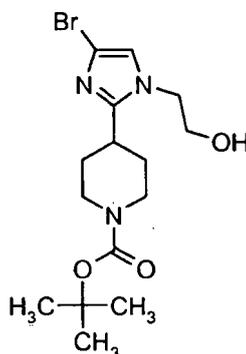
- 15 Combinar 4-(4-etil-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,70 g, 11,53 mmol), diclorometano (100 ml) y metanol (50 ml). Añadir cloruro de hidrógeno (20 ml) (4 M en dioxano) lentamente. Agitar durante toda una noche en nitrógeno. Concentrar *al vacío* para dar el compuesto del título (3,40 g, al 100 %). EM (ES) $m/z = 224 [M]^+$.

Preparar los siguientes compuestos esencialmente como se describe para diclorhidrato de 2-(4-etil-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)etanol:

Prep.	Nombre del compuesto	EM (ES) $m/z [M]^+$
84	diclorhidrato de 2-(4-metil-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)etanol	210
85	diclorhidrato de 2-(2-(piperidin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)etanol	264
86	diclorhidrato de 2-(4-butil-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)etanol	252
87	diclorhidrato de 2-(2-(piperidin-4-il)-4-propil-1H-imidazol-1-il)etanol	238
88	diclorhidrato de 2-(2-(piperidin-4-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-1-il)etanol	280
89	diclorhidrato de 2-(4-ciclopropil-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)etanol	236
90	diclorhidrato de 2-(4-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)etanol	294
90a	diclorhidrato de 2-(2-(piperidin-4-il)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-1-il)etanol	278

Preparación 91

4-(4-bromo-1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



5 Combinar 4-(4-bromo-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (5,00 g, 10,91 mmol), tetrahidrofurano (150 ml) y ácido clorhídrico acuoso 1 M (50 ml); dejar agitar durante toda una noche a temperatura ambiente. Diluir con acetato de etilo. Lavar con hidróxido de sodio acuoso 1 M en exceso, seguido por cloruro de sodio acuoso saturado. Secar los productos sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar *al vacío* para dar el compuesto del título como una espuma amarilla (3,84 g, al 94 %). EM (ES) $m/z = 376$ [M]⁺.

10 Preparar los compuestos siguientes esencialmente como se describe para 4-(4-bromo-1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo:

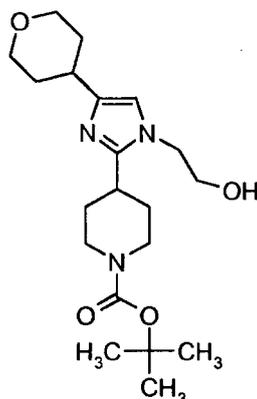
Prep.	Nombre del compuesto	EM (ES) m/z [M] ⁺ o RMN de ¹ H
92	4-[1-(2-hidroxietil)-4-propil-1H-imidazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	338
93	4-(1-(2-hidroxietil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	380
94	4-(1-(2-hidroxietil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	364
95	4-(1-(2-hidroxietil)-4-metil-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	RMN de ¹ H (DMSO, 400 MHz) δ 6,70 (s, 1H), 4,91 (m, 1H), 3,97 (m, 3H), 3,91 (m, 2H), 2,90 (m, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,40 (s, 9H)

(continuación)

Prep.	Nombre del compuesto	EM (ES) m/z [M] ⁺ o RMN de ¹ H
96	4-(4-isopropil-1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	338
97	4-(1-(2-hidroxietil)-4-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	354
98	4-(4-ciclopentil-1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	364
99	4-(1-(2-hidroxietil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	378
100	4-(4-ciclopropil-1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	336
101	4-(1-(2-hidroxietil)-4-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	383

Preparación 102

4-(1-(2-hidroxietil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

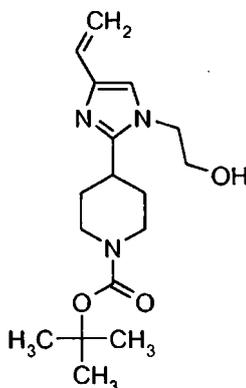


5 Combinar 4-(1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (6,88 g, 14,84 mmol), tetrahidrofurano (136 ml) y ácido clorhídrico acuoso 1 N (25 ml). Agitar la reacción a temperatura ambiente durante toda una noche. Diluir con acetato de etilo y lavar con cloruro de sodio acuoso saturado y con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Extraer las fases acuosas combinadas con diclorometano:alcohol isopropílico 9:1. Secar las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar *al vacío*. Purificar por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos a acetato de etilo al 50 % en hexanos a acetato de etilo a metanol al 10 % en acetato de etilo a metanol al 10 % en diclorometano, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (4,48 g, al 79 %). EM (ES) $m/z = 380 [M]^+$.

10

Preparación 103

4-(4-vinil-1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

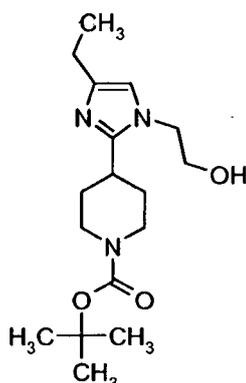


15 Añadir 4-(4-bromo-1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (42,00 g, 112,22 mmol) en 1,4-dioxano (400 ml) y agua (200 ml). Añadir fosfato de potasio, tribásico, N-hidrato (47,64 g, 2,0 eq.) y diciclohexil-[2-(2,6-dimetoxifenil)fenil]fosfano (5,76 g, 0,12 eq.). Desgasificar con nitrógeno durante 5 minutos. Añadir 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (30,25 ml, 1,5 eq.) después desgasificar durante otros 10 minutos. Añadir acetato de paladio (1,26 g, 0,05 eq.) y someter a reflujo a 120 °C durante toda una noche. Detener calentamiento después de 12 horas. Filtrar a través de Celite®. Lavar con diclorometano y metanol. Concentrar a sequedad *al vacío*.

20 Diluir con cloruro de sodio acuoso saturado después extraer con acetato de etilo tres veces. Secar sobre sulfato de sodio anhidro y concentrar *al vacío*. Purificar por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 50-90 % en hexanos, para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (20,50 g, al 56 %). EM (ES) $m/z = 322 [M]^+$.

Preparación 104

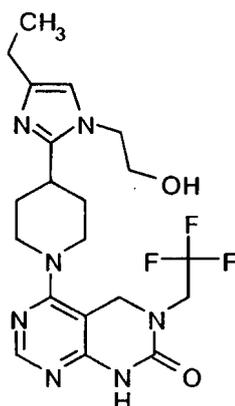
25 4-(4-etil-1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



- 5 Añadir paladio al 10 % en carbono (2,10 g) en etanol (50 ml). Después añadir una solución de 4-(1-(2-hidroxi-etil)-4-vinil-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (20,00 g, 62,22 mmol) en etanol (200 ml). Someter a ciclos en nitrógeno y al vacío tres veces, después en hidrógeno y al vacío tres veces. Dejar agitar a temperatura ambiente en 1 atmósfera de hidrógeno. Después de dos horas, filtrar a través de Celite®. Lavar con metanol. Concentrar el filtrado *al vacío* para dar un sólido amarillo claro como el compuesto del título (20,00 g, al 99 %). EM (ES) $m/z = 324 [M]^+$.

Preparación 105

- 10 5-(4-(4-etil-1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



- 15 Añadir 5-cloro-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona (0,28 g, 1,05 mmol), diclorhidrato de 2-(4-etil-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)etanol (0,38 g, 1,3 eq.), metanol (15 ml) y diisopropil-etil-amina (0,91 ml, 5,0 eq.) en un vial de microondas de 20 ml. Sellar el tubo y calentar en un reactor de microondas a 150 °C, durante 1 hora. Filtrar a través de gel de sílice, eluir con amoniaco-metanol al 10 %/diclorometano. Concentrar el filtrado *al vacío*. Purificar por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/metanol 3:1, para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,67 g, al 70 %). EM (ES) $m/z = 454 [M]^+$.

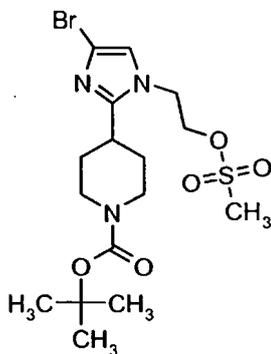
Preparar los siguientes compuestos esencialmente como se describe para 5-(4-(4-etil-1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona:

Prep.	Nombre del compuesto	EM (ES) $m/z [M]^+$
106	(R)-4-(4-(4-etil-1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	385
107	(R)-4-(4-(4-etil-1-(2-hidroxi-etil)-4-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	371
108	(R)-4-(4-(1-(2-hidroxi-etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	425

109	(R)-4-(4-(4-butil-1-(2-hidroxi)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	467
110	(R)-4-(4-(4-butil-1-(2-hidroxi)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	413
111	(R)-4-(4-(1-(2-hidroxi)etil)-4-propil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	453
112	(R)-4-(4-(4-etil-1-(2-hidroxi)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	439
113	(R)-4-(4-(1-(2-hidroxi)etil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	441
114	(R)-4-(4-(4-ciclopropil-1-(2-hidroxi)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	451
115	(R)-4-(4-(1-(2-hidroxi)etil)-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	509
115a	(R)-4-(4-(4-etil-1-(2-hidroxi)etil)-4-propil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	399
115b	(R)-4-(4-(1-(2-hidroxi)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	439
115c	(R)-4-(4-(1-(2-hidroxi)etil)-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona	455

Preparación 116

4-(4-bromo-1-(2-(metilsulfonilo)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



- 5 Combinar 4-(4-bromo-1-(2-hidroxi)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,84 g, 10,26 mmol), diclorometano (60 ml) y trietilamina (4,29 ml, 3,0 eq.). Situar en nitrógeno y enfriar a 0 °C. Añadir cloruro de metanosulfonilo (0,95 ml, 1,2 eq.) gota a gota. Después de 15 minutos, desactivar con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Lavar los productos orgánicos con cloruro de sodio acuoso saturado. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar *al vacío* para dar el compuesto del título (4,45 g, al 96 %). EM (ES) $m/z = 452 [M]^+$.
- 10 Preparar los siguientes compuestos esencialmente como se describe para 4-(4-bromo-1-(2-(metilsulfonilo)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo:

Prep.	Nombre del compuesto	EM (ES) $m/z [M]^+$
117	4-(4-etil-1-(2-(metilsulfonilo)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	402
118	4-(1-(2-(metilsulfonilo)etil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	458

ES 2 465 094 T3

	il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	
119	4-(1-(2-(metilsulfonilo)etil)-4-propil-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	416
120	Metanosulfonato de (R)-2-(4-etil-2-(1-(5-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)etilo	463
121	Metanosulfonato de 2-(4-etil-2-(1-(7-oxo-6-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)etilo	532
122	Metanosulfonato de (R)-2-(4-metil-2-(1-(5-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)etilo	449
123	Metanosulfonato de (R)-2-(2-(1-(5-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)etilo	503
124	4-(4-metil-1-(2-(metilsulfonilo)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	388
125	4-(4-isopropil-1-(2-(metilsulfonilo)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	416
126	4-(4-(2-metoxietil)-1-(2-(metilsulfonilo)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-carboxilato de terc-butilo	433

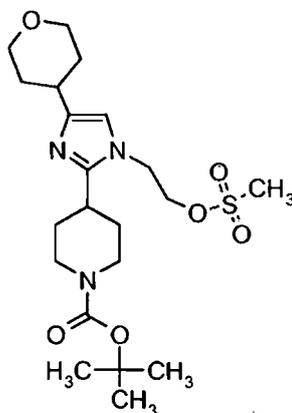
(combinación)

Prep.	Nombre del compuesto	EM (ES) m/z [M] ⁺
127	4-(4-ciclopentil-1-(2-(metilsulfonilo)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	442
128	4-(1-(2-(metilsulfonilo)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	456
129	4-(4-ciclopropil-1-(2-(metilsulfonilo)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	414
130	4-(4-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-1-(2-(metilsulfonilo)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	443
131	4-(1-(2-(metilsulfonilo)etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-de terc-butilo	442
132	Metanosulfonato de (R)-2-(2-(1-(7-oxo-5-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)-4-butil-1H-imidazol-1-il)etilo	545
133	Metanosulfonato de (R)-2-(2-(1-(5-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)-4-butil-1H-imidazol-1-il)etilo	491
134	Metanosulfonato de (R)-2-(2-(1-(7-oxo-5-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)-4-propil-1H-imidazol-1-il)etilo	531
135	Metanosulfonato de (R)-2-(2-(1-(7-oxo-5-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)-4-etil-1H-imidazol-1-il)etilo	517
136	Metanosulfonato de (R)-2-(2-(1-(5-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-1-il)etilo	519

137	Metanosulfonato de (R)-2-(2-(1-(7-oxo-5-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)-4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)etilo	529
138	Metanosulfonato de (R)-2-(2-(1-(7-oxo-5-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-1-il)etilo	587
138a	Metanosulfonato de (R)-2-(2-(1-(5-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)-4-propil-1H-imidazol-1-il)etilo	477
138b	Metanosulfonato de (R)-2-(2-(1-(5-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-1-il)etilo	517
138c	Metanosulfonato de (R)-2-(2-(1-(5-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-1-il)etilo	533

Preparación 139

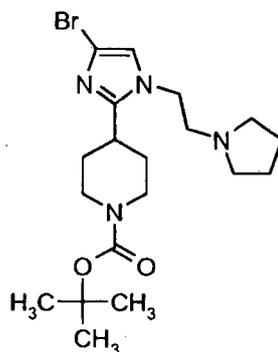
4-(1-(2-(metilsulfonilo)etil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



- 5 Combinar 4-(1-(2-hidroxietil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,40 g, 11,60 mmol) y trietilamina (4,9 ml, 3,0 eq.) en diclorometano (72 ml). Enfriar a 0 °C y añadir cloruro de metanosulfonilo (1,1 ml, 1,2 eq.). Después de 1 hora, diluir con diclorometano adicional y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Separar las fases. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar *al vacío* para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (5,05 g, al 95 %). EM (ES) $m/z = 458 [M]^+$.

10 Preparación 140

4-(4-bromo-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



- 15 Combinar 4-(4-bromo-1-(2-(metilsulfonilo)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,45 g, 9,84 mmol), dimetilformamida (25 ml) y pirrolidina (2,46 ml, 3,0 eq.) en nitrógeno. Calentar la mezcla de reacción a 50 °C durante toda una noche, después dejar enfriar a temperatura ambiente. Diluir con acetato de etilo. Lavar con agua seguida por cloruro de sodio acuoso saturado. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar *al vacío* para dar el compuesto del título (4,12 g, al 98 %). EM (ES) $m/z = 427 [M]^+$.

Preparar los siguientes compuestos esencialmente como se describe para 4-(4-bromo-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-

ES 2 465 094 T3

imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo:

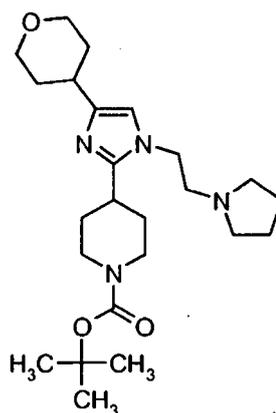
Prep.	Nombre del compuesto	EM (ES) m/z [M] ⁺
141	4-(4-propil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	391
142	4-(4-metil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	363
143	4-(1-(2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil)-4-isopropil-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	407
144	4-(1-(2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil)-4-isopropil-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo	407

(combinación)

Prep.	Nombre del compuesto	EM (ES) m/z [M] ⁺
145	4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-etil-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	351
146	4-[1-[2-(ciclopentilamino)etil]-4-etil-imidazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	391
147	4-(1-(2-(terc-butilamino)etil)-4-ciclopentil-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	419
148	4-(1-(2-(terc-butilamino)etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	419
149	4-(1-(2-(terc-butilamino)etil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	435
150	4-(1-(2-(terc-butilamino)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	433
151	4-(1-(2-(ciclopropilmetilamino)etil)-4-etil-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	377
152	4-(1-(2-(terc-butilamino)etil)-4-isopropil-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	393
153	4-(4-etil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	377
154	4-(4-etil-1-(2-(isopropilamino)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	365
155	4-(4-isopropil-1-(2-(isopropilamino)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	379
156	4-[4-ciclopropil-1-(2-(pirrolidin-1-ilet)il)imidazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	389
157	4-[4-isopropil-1-(2-(pirrolidin-1-ilet)il)imidazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	391
158	4-(1-(2-(ciclobutilamino)etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	417
159	4-(1-(2-(terc-butilamino)etil)-4-ciclopropil-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	392
160	4-(1-(2-(terc-butilamino)etil)-4-etil-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	377
161	4-(4-(2-metoxietil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	407

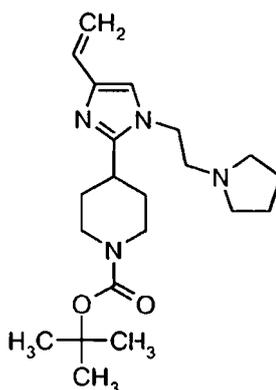
162	4-(4-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	435
163	4-(4-etil-1-(2-(tetrahidropiran-4-ilamino)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	407

Preparación 164

4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 5 Combinar 4-(1-(2-(metilsulfonilo)etil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,02 g, 4,42 mmol), pirrolidina (1,1 ml, 3,0 eq.) y dimetilformamida (19 ml). Calentar la mezcla de reacción a 50 °C durante toda una noche. Diluir con diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Separar las fases. Lavar los productos orgánicos con agua. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar *al vacío*. Purificar por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos a acetato de etilo a metanol al 10 % en diclorometano, para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (1,79 g, al 93 %). EM (ES) $m/z = 433 [M]^+$.

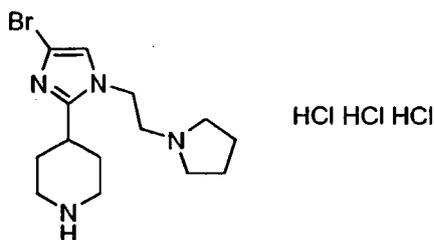
10 Preparación 165

4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-vinil-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 15 Añadir 4-(4-bromo-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,26 g, 0,60 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml). Añadir fosfato de potasio, tribásico, N-hidrato (0,26 g, 2,0 eq.) y diciohexil-[2-(2,6-dimetoxifenil)fenil]fosfano (0,036 g, 0,15 eq.). Añadir 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,22 ml, 2,05 eq.) y desgasificar durante 10 minutos. Añadir bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) (0,03 g, 0,06 eq.) y someter a reflujo a 150 °C durante 1 hora. Filtrar a través de Celite®. Lavar con diclorometano. Concentrar el filtrado hasta sequedad *al vacío*. Purificar por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de metanol-*i*-etilo al 25 % en hexanos, para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,14 g, al 38 %). EM (ES) $m/z = 375 [M]^+$.

20 Preparación 166

Tricloruro de 4-(4-bromo-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina



5 Combinar 4-(4-bromo-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,80 g, 1,87 mmol), diclorometano (20 ml), metanol (8 ml) y ácido clorhídrico 4 M en dioxano (9,36 ml, 20,0 eq.) en nitrógeno y dejar agitar a temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, concentrar *al vacío* para dar el compuesto del título (0,82 g, al 100 %). EM (ES) $m/z = 327 [M]^+$.

Preparar los siguientes compuestos esencialmente como se describe para triclorhidrato de 4-(4-bromo-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina (un procesamiento básico proporciona la base libre en algunos casos):

Prep.	Nombre del compuesto	EM (ES) $m/z [M]^+$
167	Triclorhidrato de 4-(4-propil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina	291
168	4-(4-metil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina	263
169	Tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(4-(3,3,3-trifluoropropil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina	345
170	Diclorhidrato de 4-(4-(1-metilciclobutil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina	317
171	Tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(4-(2-metoxietil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina	307
172	Triclorhidrato de 4-(4-ciclobutil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina	303
173	Triclorhidrato de 4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina	249
174	N-(2-(4-etil-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)etil)ciclopentanamina	290
175	4-(4-(1-metilciclopropil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina	302
176	N-(2-(4-ciclopentil-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)etil)-2-metilpropan-2-amina	319
177	2-metil-N-(2-(2-(piperidin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)etil)propan-2-amina	319
178	Triclorhidrato de 2-metil-N-(2-(2-(piperidin-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-1-il)etil)propan-2-amina	335
179	Triclorhidrato de 2-metil-N-(2-(2-(piperidin-4-il)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-1-il)etil)propan-2-amina	333
180	N-(2-(4-isopropil-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)etil)-2-metilpropan-2-amina	293
181	Clorhidrato de 4-(4-ciclopentil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina	317
182	4-(4-ciclohexil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina	330
183	Triclorhidrato de N-(2-(4-isopropil-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)etil)propan-2-amina	279
184	4-(4-ciclopropil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina	289
185	4-(4-isopropil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina	291

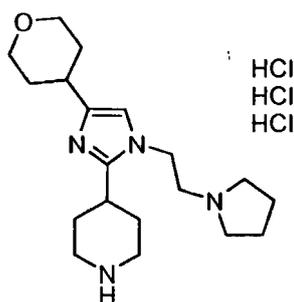
186	N-(2-(2-(piperidin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)etil)ciclobutanamina	317
187	Tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(4-vinil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina	275
188	Triclorhidrato de 2-(piperidin-4-il)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo	274
189	Triclorhidrato de 4-(4-isobutil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina	305
190	Triclorhidrato de 4-(4-(2,2,2-trifluoroetil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina	331
191	Triclorhidrato de 4-(4-etil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina	277

(combinación)

Prep.	Nombre del compuesto	EM (ES) m/z [M] ⁺
192	Triclorhidrato de 4-(4-terc-butil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina	305
193	N-(2-(4-ciclopropil-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)etil)-2-metilpropan-2-amina	291
194	Triclorhidrato de N-(2-(4-etil-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)etil)-2-metilpropan-2-amina	279
195	4-(4-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina	335
196	4-(4,5-dicloro-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina	317
197	Triclorhidrato de 4-(4-cloro-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina	283
198	Triclorhidrato de 4-(4-butil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il) piperidina	305
199	Triclorhidrato de N-(2-(4-etil-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)etil)tetrahidropiran-4-amina	307
200	Triclorhidrato de 4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidina	317

Preparación 201

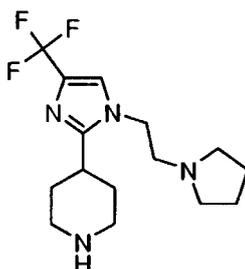
4-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina



- 5 Combinar 4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,74 g, 4,03 mmol), diclorometano (53 ml) y metanol (21 ml). Añadir cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (10,4 ml, 10,3 eq.). Después de una hora, concentrar *al vacío*. Secar el residuo resultante al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,67 g, al 94 %). EM (ES) m/z = 333 [M]⁺.

Preparación 202

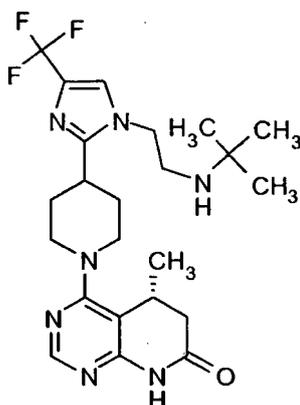
4-(4-trifluorometil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina



5 Añadir 4-(4-(trifluorometil)-1-(2-pirrolidin-1-ilet)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato succinato de terc-butilo (120 g, 224,48 mmol) en metanol (720 ml) a cloruro de hidrógeno acuoso al 37 % (76,08 ml, 4 eq.) a temperatura ambiente. Agitar la solución a 50 °C. Concentrar la mezcla de reacción. Añadir 500 ml agua y lavar con éter metil-terc-butílico (200 ml). Basificar la solución acuosa con hidróxido de sodio acuoso 6 M a 0 °C. Extraer con acetato de etilo (200 ml 4x). Secar los productos orgánicos sobre sulfato de sodio anhidro y concentrar *al vacío* para dar el compuesto del título (68 g, al 96 %). EM (ES) $m/z = 317 [M]^+$.

Ejemplo 1

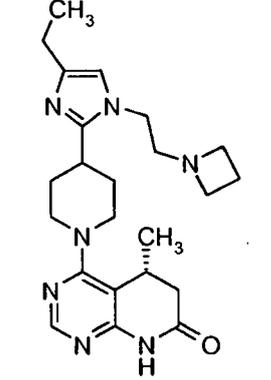
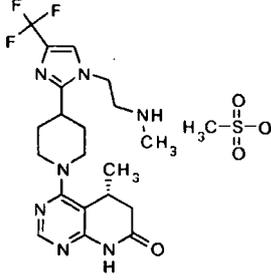
10 (R)-4-(4-(1-(2-(terc-butilamino)etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



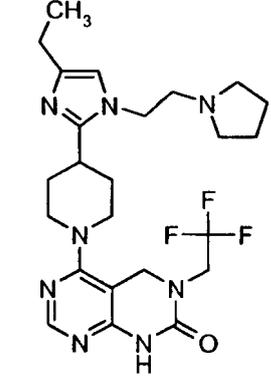
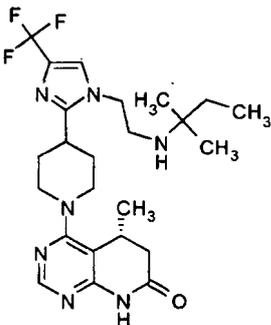
15 Añadir (R)-2-(2-(1-(5-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)etilmetanosulfonato (0,50 g, 0,99 mmol), terc-butilamina (0,52 ml, 7,1 eq.) y trietilamina (0,69 ml, 5,0 eq.) en dimetilformamida (5 ml). Calentar a 50 °C en un tubo sellado durante 48 horas. Diluir la solución con cloruro de sodio acuoso saturado. Añadir la mezcla en acetato de etilo. Lavar los productos orgánicos con cloruro de sodio acuoso saturado y concentrar *al vacío*. Purificar por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con etanol al 20 %/acetona, dando el compuesto del título (0,27 g, al 55 %). EM (ES) $m/z = 480 [M]^+$.

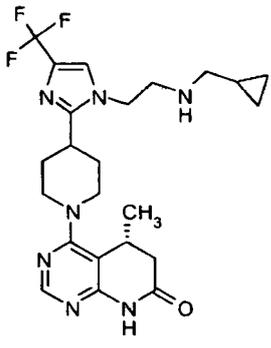
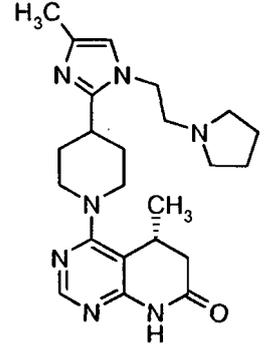
20 Preparar los siguientes compuestos esencialmente como se describe para (R)-4-(4-(1-(2-(terc-butilamino)etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (purificación alternativa para Ej. 3: concentrar la mezcla de reacción y filtrar a partir de isopropanol dando el producto deseado como la sal mesilato):

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura	EM (ES) m/z [M] ⁺

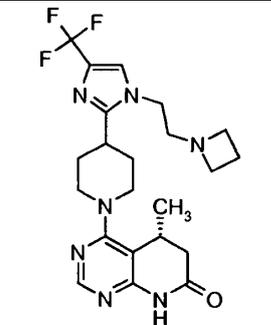
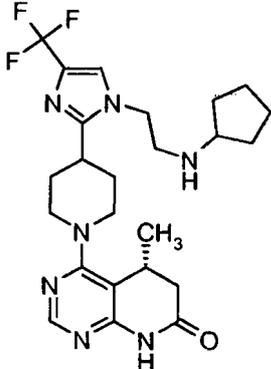
2	(R)-4-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-etil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		424
3	Metanosulfonato de (R)-5-metil-4-(4-(1-(2-(metilamino)etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		438

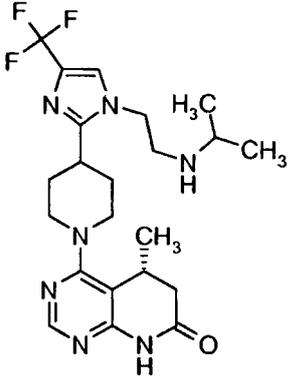
(continuación)

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura	EM (ES) m/z [M] ⁺
4	5-(4-(4-etil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidropirido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona		507
5	(R)-5-metil-4-(4-(1-(2-(terc-pentilamino)etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		494

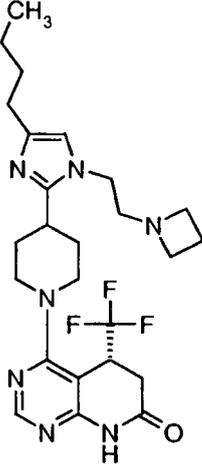
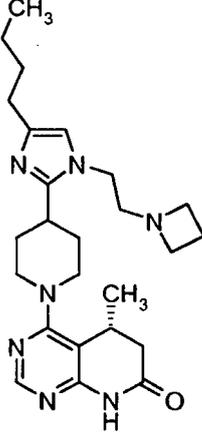
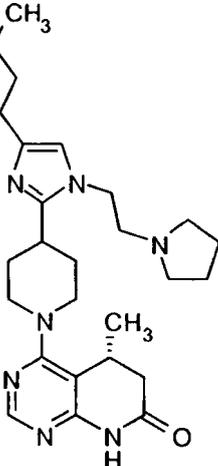
6	(R)-4-(4-(1-(2-(ciclopropilmetilamino)etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		478
7	(R)-5-metil-4-(4-(4-metil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		424

(continuación)

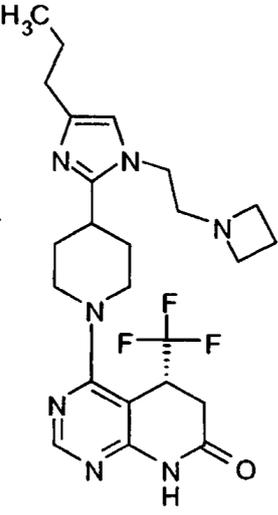
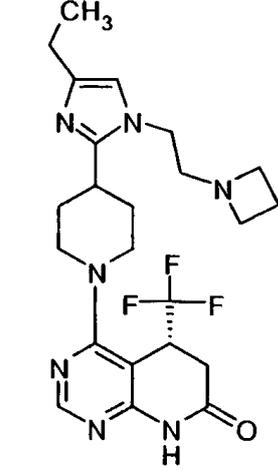
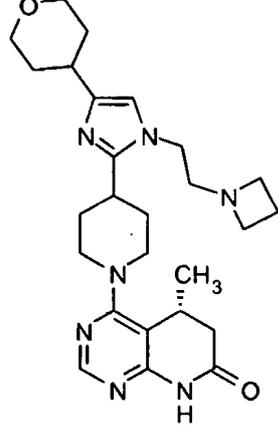
Ej.	Nombre del compuesto	Estructura	EM (ES) m/z [M] ⁺
8	(R)-4-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		464
9	(R)-4-(4-(1-(2-(ciclopentilamino)etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		492

10	(R)-4-(4-(1-(2-(isopropilamino)etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		466
----	--	---	-----

(continuación)

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura	EM (ES) m/z [M] ⁺
11	(R)-4-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-butí-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona		506
12	(R)-4-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-butí-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona		452
13	(R)-5-metil-4-(4-(4-butí-1-(2-(pirrolidín-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona		466

(continuación)

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura	EM (ES) m/z [M] ⁺
14	(R)-4-(4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-propil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		492
15	(R)-4-(4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-etil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		478
16	(R)-4-(4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		480

(continuación)

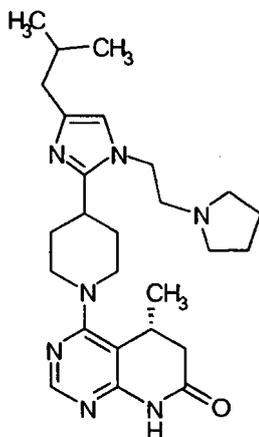
Ej.	Nombre del compuesto	Estructura	EM (ES) m/z [M] ⁺
17	(R)-(4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-ciclopropil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		490
18	(R)-4-(4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		548
18a	(R)-4-(4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-propil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		438

(combinación)

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura	EM (ES) m/z [M] ⁺
18b	(R)-4-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona		478
18c	(R)-4-(4-(4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-(2-(pirrolidín-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona		508

Ejemplo 19

(R)-4-(4-(4-(4-isobutil-1-(2-(pirrolidín-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona



5

Añadir (R)-4-cloro-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona (0,23 g, 1,18 mmol), triclorhidrato de 4-(4-isobutil-1-(2-(pirrolidín-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina (0,64 g, 1,3 eq.), N-metilpirrolidínona (10 ml) y diisopropiltilamina (1,65 ml, 8,0 eq.) en un tubo de microondas. Sellar con tapón de rosca. Calentar en un receptor de microondas a 200 °C durante 40 minutos. Diluir la mezcla de reacción con agua y extraer con acetato de etilo.

Lavar con cloruro de sodio acuoso. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar *al vacío*. Purificar por cromatografía en fase normal, eluir con hexanos a acetato de etilo a metanol al 5 %/acetato de etilo a metanol al 3 % al 5 % al 7 % al 10 %/diclorometano, dando el compuesto del título (0,13 g, al 23 %). EM (ES) $m/z = 466 [M]^+$.

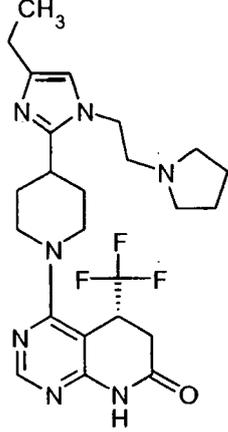
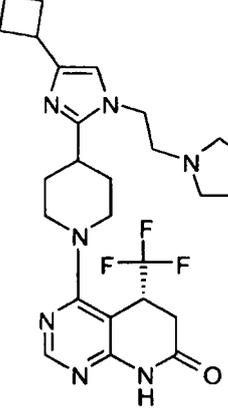
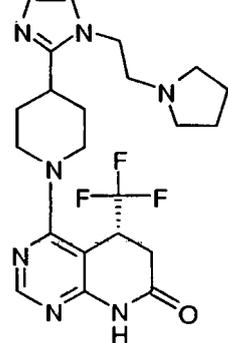
- 5 Preparar los compuestos siguientes esencialmente como se describe para (R)-4-(4-(4-isobutil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (purificación alternativa; tratar la base libre con ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano, después concentrar *al vacío* proporcionando la sal diclorhidrato. Una segunda alternativa es purificar adicionalmente la base libre con cromatografía en fase reversa ácida; concentrar fracciones limpias *al vacío* proporcionando la sal diclorhidrato o trifluoroacetato):

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura	EM (ES) m/z [M] ⁺
20	(R)-5-metil-4-(4-(4-propil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		452
21	(R)-4-(4-(4-metil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		478
22	(R)-5-metil-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; ácido 2,2,2-trifluoroacético		506

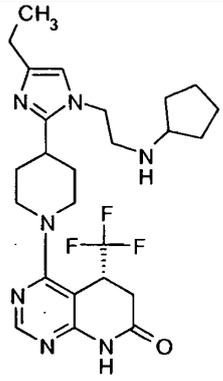
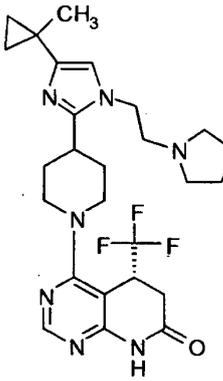
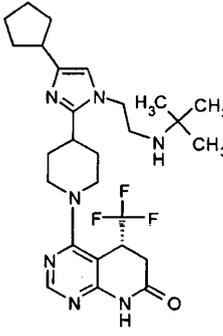
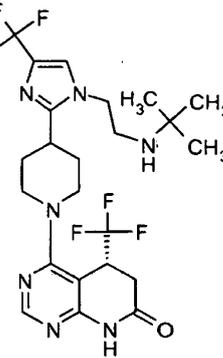
(continuación)

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura	EM (ES) m/z [M] ⁺
23	(R)-4-(4-(4-(1-metilciclobutil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		532
24	(R)-5-metil-4-(4-(4-(1-metilciclobutil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		478
25	(R)-4-(4-(4-(2-metoxietil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; ácido 2,2,2-trifluoroacético		468

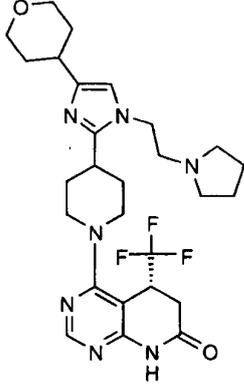
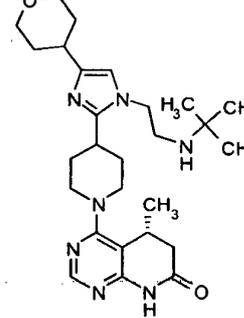
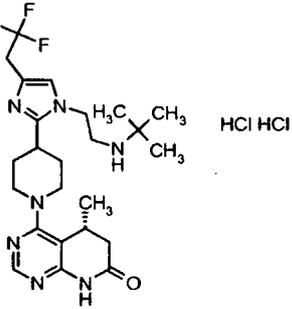
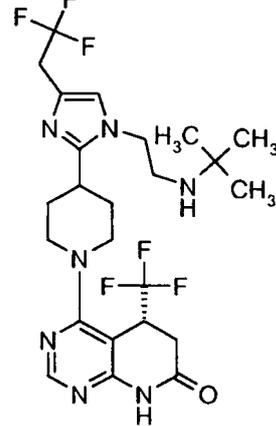
(continuación)

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura	EM (ES) m/z [M] ⁺
26	(R)-4-(4-(4-etil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		492
27	(R)-4-(4-(4-ciclobutil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		518
28	(R)-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		464

(continuación)

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura	EM (ES) m/z [M] ⁺
29	(R)-4-(4-(1-(2-(ciclopentilamino)etil)-4-etil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		506
30	(R)-4-(4-(4-(1-metilciclopropil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		518
31	(R)-4-(4-(1-(2-(terc-butilamino)etil)-4-ciclopentil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		534
32	(R)-4-(4-(1-(2-(terc-butilamino)etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		534

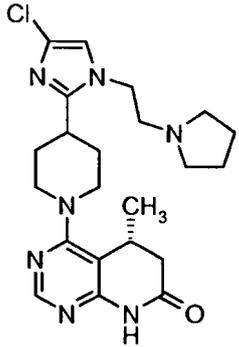
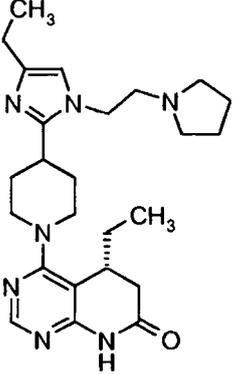
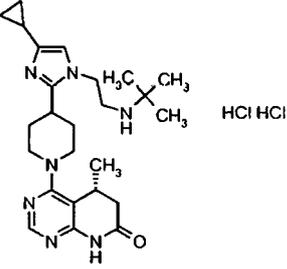
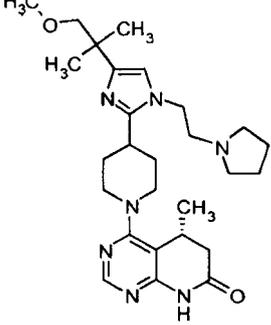
(continuación)

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura	EM (ES) m/z [M] ⁺
33	(R)-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		548
34	(R)-4-(4-(1-(2-(terc-butilamino)etil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		496
35	Diclorhidrato de (R)-4-(4-(1-(2-(terc-butilamino)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)imidazol-2-il)-1-piperidil)-5-metil-6,8-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona		494
36	(R)-4-(4-(1-(2-(terc-butilamino)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		548

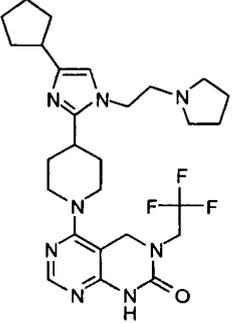
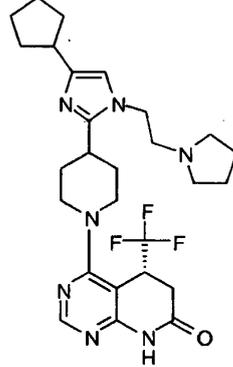
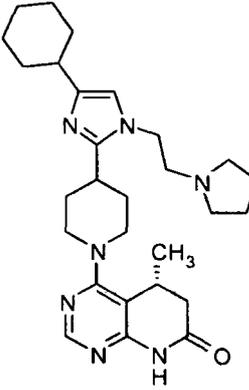
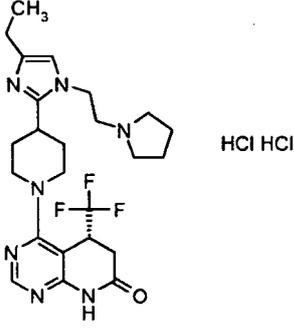
(continuación)

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura	EM (ES) m/z [M] ⁺
37	(R)-4-(4-(1-(2-(terc-butilamino)etil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		550
38	(R)-4-(4-(1-(2-(terc-butilamino)etil)-4-etil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		440
39	(R)-4-(4-(1-(2-(terc-butilamino)etil)-4-ciclopropil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		506
40	(R)-4-(4-(1-(2-(terc-butilamino)etil)-4-isopropil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		508

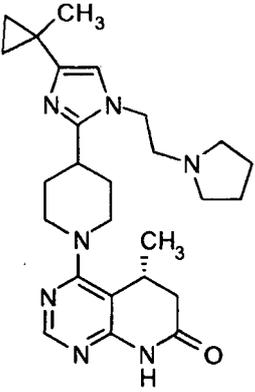
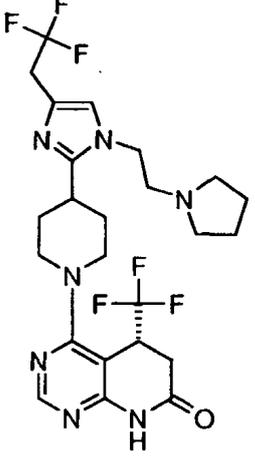
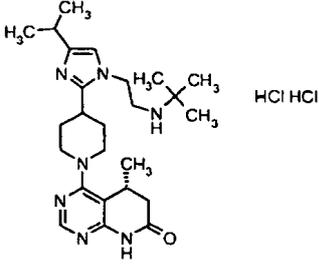
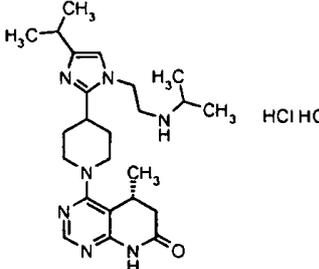
(continuación)

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura	EM (ES) m/z [M] ⁺
41	(R)-4-(4-(4-cloro-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		444
42	(R)-5-etil-4-(4-(4-etil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		452
43	Diclorhidrato de (R)-4-(4-(1-(2-(terc-butilamino)etil)-4-ciclopropil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		452
44	(R)-4-(4-(4-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		496

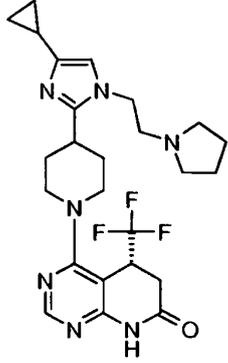
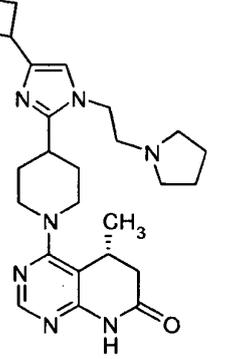
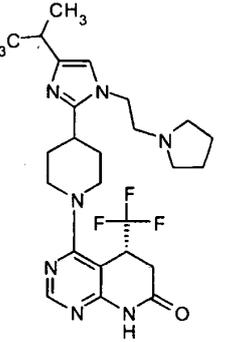
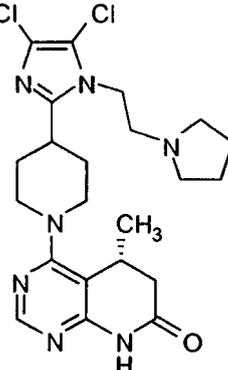
(continuación)

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura	EM (ES) m/z [M] ⁺
45	5-(4-(4-ciclopentil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona		547
46	(R)-4-(4-(4-ciclopentil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		532
47	(R)-4-(4-(4-ciclohexil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		492
48	Diclorhidrato de (R)-4-(4-(4-etil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		492

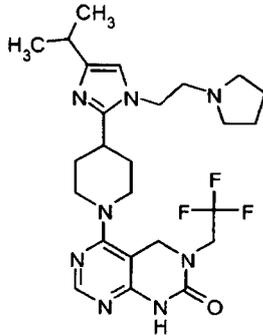
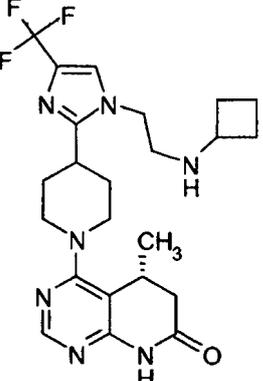
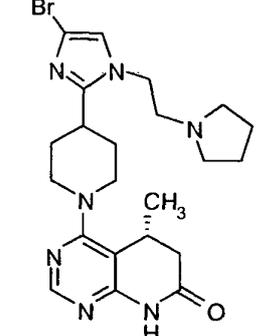
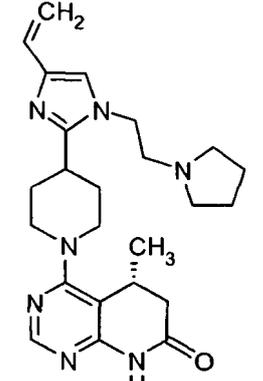
(continuación)

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura	EM (ES) m/z [M] ⁺
49	(R)-5-metil-4-(4-(4-(1-metilciclopropil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		464
50	(R)-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		546
51	Diclorhidrato de (R)-4-(4-(1-(2-(terc-butilamino)etil)-4-isopropil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		454
52	Diclorhidrato de (R)-4-(4-(4-isopropil-1-(2-(isopropilamino)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		440

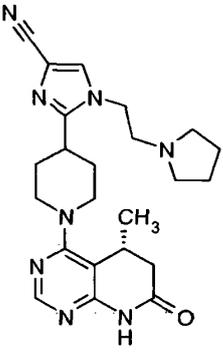
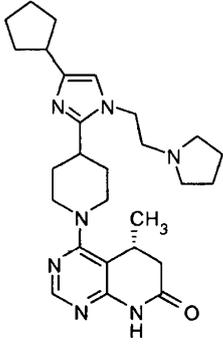
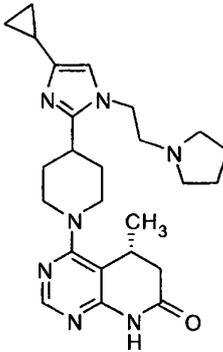
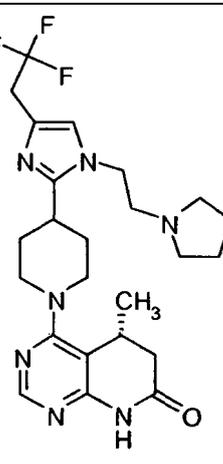
(continuación)

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura	EM (ES) m/z [M] ⁺
53	(R)-4-(4-(4-ciclopropil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		504
54	(R)-4-(4-(4-ciclobutil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		464
55	(R)-4-(4-(4-isopropil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		506
56	(R)-4-(4-(4,5-dicloro-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		479

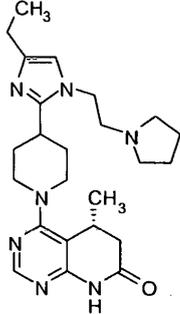
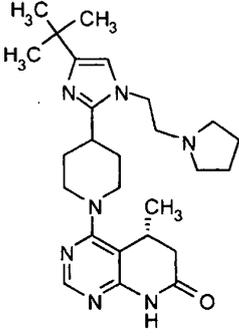
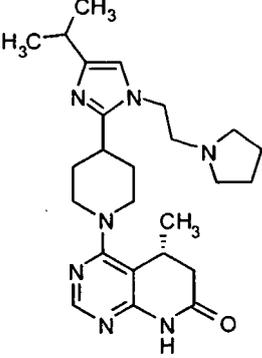
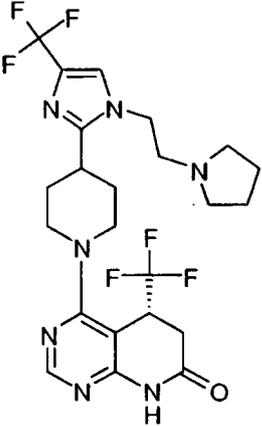
(continuación)

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura	EM (ES) m/z [M] ⁺
57	5-(4-(4-isopropil-1-(2-pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona		521
58	(R)-4-(4-(1-(2-(ciclobutilamino)etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		478
59	(R)-4-(4-(4-bromo-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		488
60	(R)-5-metil-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-vinil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		436

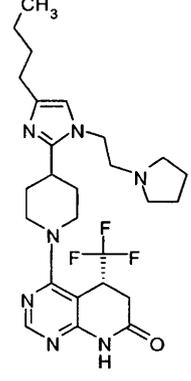
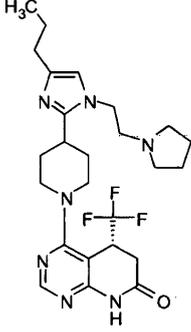
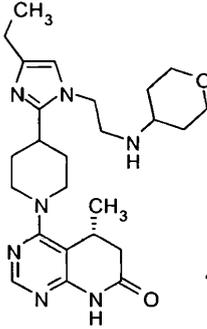
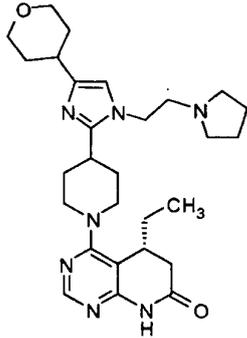
(continuación)

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura	EM (ES) m/z [M] ⁺
61	(R)-2-(1-(5-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo		435
62	(R)-4-(4-(4-ciclopentil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		478
63	(R)-4-(4-(4-ciclopropil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		450
64	(R)-5-metil-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		492

(continuación)

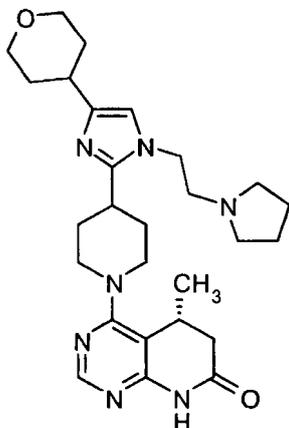
Ej.	Nombre del compuesto	Estructura	EM (ES) m/z [M] ⁺
65	(R)-4-(4-(4-etil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		438
66	(R)-4-(4-(4- <i>tert</i> -butil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		466
67	(R)-4-(4-(4-isopropil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		452
68	(R)-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		532

(continuación)

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura	EM (ES) m/z [M] ⁺
69	(R)-4-(4-(4-butil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		520
70	(R)-4-(4-(4-propil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		506
71	(R)-4-(4-(4-etil-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		468
72	(R)-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		508

Ejemplo 73

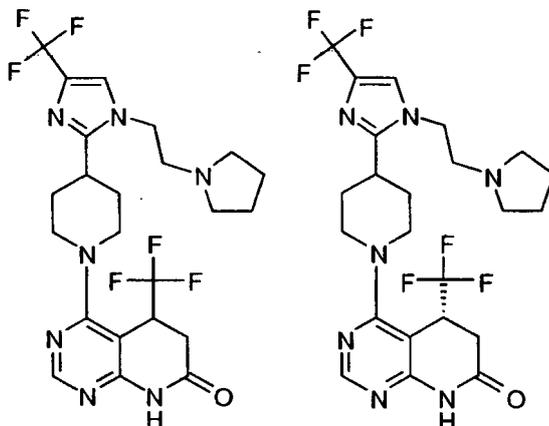
(R)-5-metil-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 5 Cargar triclorhidrato de 4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidina (300 g, 1,0 equiv.), (R)-4-cloro-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (146,2 g, 1,0 equiv.) y n-propanol (3,0 l) a un matraz de reacción de 12 l. Agitar la mezcla de reacción y añadir 1,8-diazabicyclo[5.4.0] undec-7-eno (394,3 g, 3,5 equiv.) a lo largo de diez minutos. Calentar la reacción a 90 °C durante 8 horas y permitir enfriar a temperatura ambiente a lo largo de 12 horas. Desplazar el n-propanol con acetato de n-butilo a un volumen total de 3 l y a un contenido residual de n-propanol del 11 % (p/p). Calentar la solución orgánica a 50-60 °C y lavar con salmuera (2,25 l). Retroextraer la fase acuosa con acetato de n-butilo (1,5 l) y combinar las fases orgánicas. Lavar las fases orgánicas combinadas con agua (2 x 450 ml) a 50-60 °C. Separar la fase orgánica y añadir carbón activo (75 g, 0,25 equiv.) y agitar a 50-60 °C durante 30 minutos. Filtrar la suspensión y aclarar los sólidos con acetato de n-butilo (1,5 l). Lavar con agua (1 l), separar la fase orgánica y secar azeotrópicamente la fase orgánica eliminando agua. A 50-60 °C, añadir heptanos (3,0 l) enfriar a 40 °C y sembrar cristales. Permitir enfriar a la suspensión a temperatura ambiente durante 12 h. Enfriar a 0-5 °C, filtrar la suspensión y lavar con heptanos (900 ml 2x). Secar *al vacío* y aislar (R)-5-metil-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona como un sólido blanco (365,3 g, al 64 %). EM (ES) $m/z = 494 [M]^+$.

Ejemplos 74 y 75

- 20 4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona y (R)-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 25 Combinar 4-cloro-8-(2,4-dimetoxibencil)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (0,65 g, 1,62 mmol), triclorhidrato de 4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidina (0,76 g, 1,1 eq.), N-metilpirrolidinona (20 ml) y diisopropiletilamina (1,69 ml, 6,0 eq.) en un recipiente sellado. Calentar a 220 °C durante 30 minutos. Diluir la mezcla de reacción con agua y extraer con acetato de etilo. Lavar los productos orgánicos con cloruro de sodio acuoso saturado. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar *al vacío*. Purificar por cromatografía en fase normal, eluyendo con un gradiente de metanol al 1-10%/diclorometano, dando 8-(2,4-dimetoxibencil)-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-

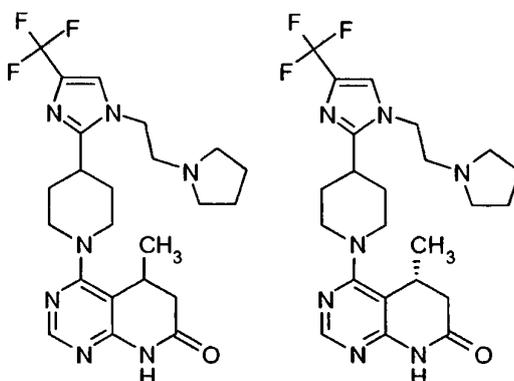
dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona en bruto (en bruto).

- 5 Combinar el intermedio protegido en bruto (1,10 g, teórico) y el ácido trifluoroacético (5,00 ml, 41 eq.) en un tubo de microondas. Sellar el tubo y calentar en un reactor de microondas a 100 °C durante diez minutos. Concentrar *al vacío*. Diluir la mezcla de reacción con agua y extraer con acetato de etilo. Lavar los productos orgánicos con cloruro de sodio acuoso saturado. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar *al vacío*. Purificar por cromatografía en fase normal, eluyendo con un gradiente de metanol al 5-20 %/diclorometano, dando 4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona como un racemato (0,70 g, al 82 %). EM (ES) $m/z = 532$ [M]⁺.

- 10 La separación quiral (Chiralpak AD-H, etanol al 30 %/CO₂ al 70 % en peso/isopropilamina al 0,2 %) proporciona enantiómero 1 (ee > 99 %) y (R)-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona como enantiómero 2 (ee > 99 %). EM (ES) $m/z = 532$ [M]⁺ para ambos compuestos.

Ejemplos 76 y 77

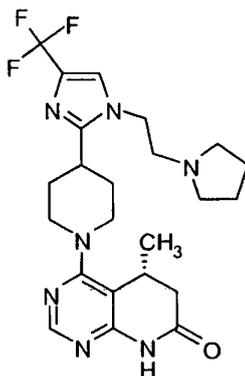
- 15 5-metil-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona y (R)-5-metil-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 20 Añadir 4-cloro-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (0,22 g, 1,11 mmol), triclóhidrato de 4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidina (0,57 g, 1,2 eq.), N-metilpirrolidinona (10 ml) y diisopropiletilamina (1,16 ml, 6,0 eq.) en un tubo de microondas. Sellar el tubo y calentar en un receptor de microondas a 200 °C durante 30 minutos. Diluir la mezcla de reacción con agua y extraer con acetato de etilo. Lavar con cloruro de sodio acuoso. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar *al vacío*. Purificar por cromatografía en fase normal, eluyendo con un gradiente de metanol al 1-10 %/diclorometano, dando 5-metil-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona como un racemato (0,19 g, al 36 %). EM (ES) $m/z = 478$ [M]⁺. La separación quiral (Chiralpak AD-H, etanol al 30 %/CO₂ al 70 % en peso/isopropilamina al 0,2 %) proporciona enantiómero 1 (ee > 99 %) y (R)-5-metil-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona como enantiómero 2 (ee > 99 %). EM (ES) $m/z = 478$ [M]⁺ para ambos compuestos.

Ejemplo 78

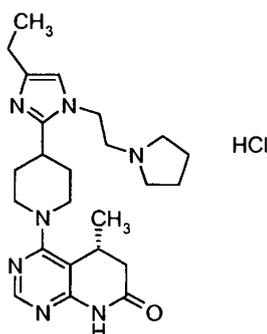
- 30 (R)-5-metil-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Añadir (R)-4-cloro-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (28,30 g, 143,20 mmol), 4-(4-trifluorometil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina (49,83 g, 1,10 eq.) y trietilamina (43,47 g, 3,0 eq.) en N-metilpirrolidinona (86 ml). Calentar la mezcla de reacción a 130 °C. Enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente después de 2 horas. Verter la mezcla de reacción sobre hielo/agua (500 ml) con agitación. Extraer con acetato de etilo (200 ml 4x). Lavar los productos orgánicos con solución de cloruro sódico acuosa saturada, secar sobre sulfato de sodio anhidro y concentrar *al vacío*. Suspender el sólido en hexanos y agitar durante 30 minutos. Filtrar y secar al vacío. Añadir éter metil-terc-butílico al 75 % en hexanos (800 ml) y calentar a reflujo. Enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente. Filtrar, lavar con éter metil-terc-butílico al 75 % en hexanos (200 ml) y secar al vacío 40 °C dando el compuesto del título (48,00 g, al 70 %). EM (ES) $m/z = 478 [M]^+$.

10 Ejemplo 79

Clorhidrato de (R)-4-(4-(4-etil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

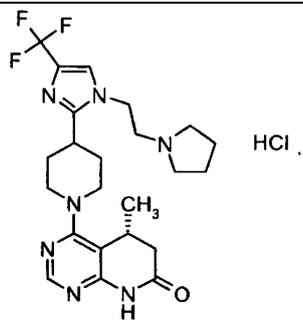


15 Añadir ácido clorhídrico 4 M en dioxano (28,57 μ l, 1,0 eq.) a una solución de (R)-4-(4-(4-etil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (50,00 mg, 0,11 mmol) en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente y agitar durante 15 minutos. Concentrar *al vacío* dando el compuesto del título (54,00 mg, al 100 %). EM (ES) $m/z = 438 [M]^+$.

Preparar los siguientes compuestos esencialmente como se describe para clorhidrato de (R)-4-(4-(4-etil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:

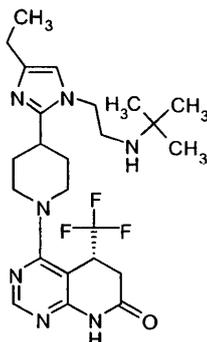
Ej.	Nombre del compuesto	Estructura	EM (ES) $m/z [M]^+$
80	Clorhidrato de (R)-4-(4-(4-isopropil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		506
81	Clorhidrato de (R)-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		532

(continuación)

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura	EM (ES) m/z [M] ⁺
82	Clorhidrato de (R)-4-(4-(4-(4-trifluorometil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		478

Ejemplo 83

(R)-4-(4-(1-(2-(terc-butilamino)etil)-4-etil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

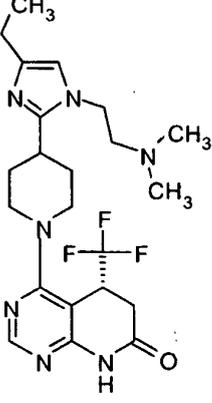
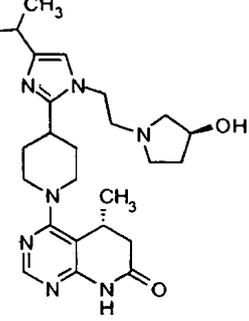
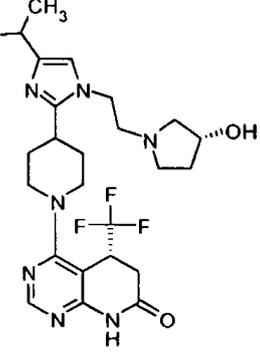
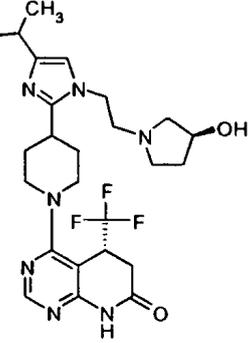


5

Combinar 4-(1-(2-(terc-butilamino)etil)-4-etil-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (440,00 mg, 1,16 mmol), diclorometano (20 ml), metanol (8 ml) y ácido clorhídrico 4 M en dioxano (3,00 ml, 12,0 eq.) en nitrógeno y dejar agitar a temperatura ambiente durante toda una noche. Concentrar *al vacío* dando 300 mg de N-[2-[4-etil-2-(4-piperidil)imidazol-1-il]etil]-2-metil-propan-2-amina. Combinar esta amina con (R)-4-cloro-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (300,00 mg, 1,0 eq.) en N-metilpirrolidinona (10 ml) y añadir diisopropiletilamina (1,66 ml, 8,0 eq.). Sellar con tapón de rosca. Calentar en un receptor de microondas a 200 °C durante 40 minutos. Diluir la mezcla de reacción con agua y extraer con acetato de etilo. Lavar con cloruro de sodio acuoso. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar *al vacío*. Purificar por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos a acetato de etilo a metanol al 5 %/acetato de etilo a metanol al 3 % al 5 % al 7 % al 10 %/diclorometano, dando el compuesto del título (0,08 g, al 14 %). EM (ES) m/z = 494 [M]⁺.

15

Preparar los siguientes compuestos esencialmente como se describe para (R)-4-(4-(1-(2-(terc-butilamino)etil)-4-etil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:

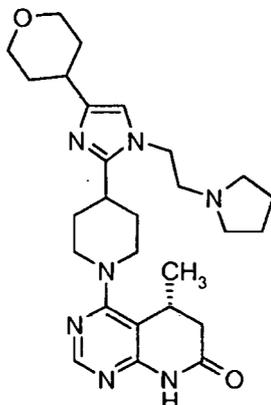
Ej.	Nombre del compuesto	Estructura	EM (ES) m/z [M] ⁺
84	(R)-4-(4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-etil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		466
85	(R)-4-(4-(1-(2-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etil)-4-isopropil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		468
86	(R)-4-(4-(1-(2-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etil)-4-isopropil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		522
87	(R)-4-(4-(1-(2-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etil)-4-isopropil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		522

(continuación)

Ej.	Nombre del compuesto	Estructura	EM (ES) m/z [M] ⁺
88	(R)-4-(4-(1-(2-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil)-4-isopropil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		468
89	(R)-4-(4-(1-(2-(ciclopropilmetilamino)etil)-4-etil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		438
90	(R)-4-(4-(1-(2-(ciclopentilamino)etil)-4-etil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		452
91	(R)-4-(4-(4-etil-1-(2-(isopropilamino)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona		426

Ejemplo 92

(R)-5-metil-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



5 a. 3-(4,6-dihidroxipirimidin-5-il)butanoato de metilo:

Cargar metanol anhidro (50 ml) a un matraz seguido por metóxido de sodio (5,4 g, 0,1 mol, 0,3 equiv.) y calentar la mezcla a 65-70 °C. Añadir éster dimetílico del ácido propanodioico (44 g, 0,33 mol, 1,0 equiv.) gota a gota y agitar la mezcla a 65-70 °C durante 10-30 minutos. Añadir crotonato de etilo (33,4 g, 0,33 mol, 1,0 equiv.) gota a gota a lo largo de 1-2 horas y agitar la mezcla a 65-70 °C durante 1-1,5 horas. Enfriar la mezcla de reacción a -20 °C a -10 °C. En un matraz separado, disolver metóxido de sodio (54 g, 1,0 mol, 3,0 equiv.) en metanol anhidro (180 ml) y agitar la mezcla durante 20-30 minutos. Enfriar la mezcla a -20 °C a -10 °C y añadir acetato de formamidina (40 g, 0,4 mol, 1,2 equiv.). Añadir esta solución gota a gota a la primera solución durante un periodo de 1 hora manteniendo mientras la temperatura desde -20 °C hasta -10 °C. Agitar durante 1-2 h y después calentar la mezcla a 20-25 °C a lo largo de 3-4 h. Agitar la mezcla durante 2-8 horas y después cargar una solución de HCl concentrado (110-130 g) en agua (330 g-390 g) manteniendo mientras la temperatura de reacción < 10 °C. Agitar la suspensión durante 30-60 minutos a < 10 °C y filtrar. Lavar la torta del filtro con agua (70 ml) y suspender la torta del filtro con metanol (56 g). Filtrar recogiendo 3-(4,6-dihidroxipirimidin-5-il)butanoato de metilo (55,6 g, al 72 %). EM (ES) $m/z = 213 [M]^+$.

b. 3-(4,6-dicloropirimidin-5-il)butanoato de metilo:

Disolver 3-(4,6-dihidroxipirimidin-5-il)butanoato de metilo (59,4 g, 0,28 mol, 1,0 equiv.) en tolueno (600 ml) y agitar la solución durante 10-20 minutos y después concentrar al vacío a 50-60 °C eliminando agua azeotrópicamente. Enfriar la mezcla a 20-30 °C y añadir cloruro de fosforilo (91,4 g, 2,13 equiv.) y N, N'-dietilanilina (45,7 g, 1,1 equiv.) secuencialmente manteniendo mientras la temperatura < 40 °C. Agitar la mezcla de reacción durante 10-30 minutos y después calentar a 80-85 °C y agitar durante 18-20 horas. Enfriar la mezcla a 20-30 °C y añadir una solución de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ (60 g, 0,17 mol) disuelta en agua (500-600 g) a 30-40 °C. Agitar la solución durante 30-60 minutos y dejar separarse a las capas. Extraer la fase acuosa con éter metil-terc-butílico (220-300 g) y combinar las fases orgánicas. Lavar la fase orgánica con agua (500-600 g) y concentrar la fase orgánica *al vacío* a 50-60 °C a 2,5-3 volúmenes de disolvente. Añadir isopropanol (140-160 g) y reconcentrar la solución. Usar la solución IPA como está en la etapa siguiente (rendimiento *in situ* de 3-(4,6-dicloropirimidin-5-il)butanoato de metilo es el 85 %). EM (ES) $m/z = 249 [M]^+$.

30 c. 4-cloro-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:

Secar azeotrópicamente una solución como se prepara en (b) conteniendo 3-(4,6-dicloropirimidin-5-il)butanoato de metilo (500 g, 2 mol) y añadir una solución de gas de amoniaco (408 g) en isopropanol (6 l). Calentar la mezcla a 58-62 °C y agitar durante 40-45 h. Enfriar la mezcla a 20-25 °C y concentrar hasta que el pH de la mezcla es < 9. Añadir agua (3,75 l), enfriar la suspensión a 0-10 °C y agitar durante 2-3 horas. Filtrar la suspensión y lavar la torta del filtro con isopropanol enfriado (320 ml). Secar el producto *al vacío* dando 4-cloro-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (255 g, al 64 %). EM (ES) $m/z = 198 [M]^+$.

d. 4-cloro-5-metil-7-oxo-6,7-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-8(5H)-carboxilato de (R)-terc-butilo:

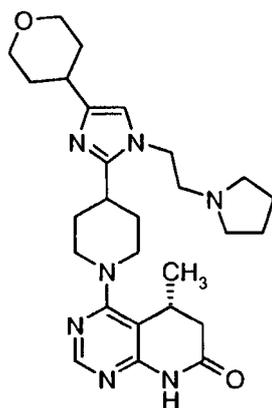
Cargar 4-cloro-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (233,6 g, 1,18 mol), 4-(dimetilamino)piridina (7,2 g, 0,05 eq.) y diclorometano (880 ml) a un reactor y agitar durante 10-20 minutos. Añadir una solución de terc-butoxicarbonil-terc-butyl-carbonato (284,1 g, 1,1 eq.) disuelta en diclorometano (200 ml) a lo largo de 1,5-2 horas. Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 a 2 horas y cargar heptanos (1100 ml). Concentrar la mezcla *al vacío* retirando diclorometano a < 2 % en peso. Enfriar la mezcla a 5-10 °C y agitar durante 0,5-1 horas a esta temperatura. Filtrar la suspensión y suspender la torta húmeda con heptanos (200 ml). Filtrar y secar *al vacío* proporcionando el compuesto racémico (341,8 g, al 96 %). Llevar a cabo resolución enantiómera por separación

- quiral (Chiralpak AD, hexano (dimetiletilamina al 0,2 %): alcohol isopropílico 9:1). Combinar las fracciones recogidas y concentrar la mezcla al vacío. Añadir heptanos (1000 ml) y concentrar la solución *al vacío* a ~2 volúmenes. Repetir este procedimiento para un nivel de isopropanol residual de < 1 % (p/p). Enfriar la mezcla a 0-5 °C y agitar durante 2-3 horas. Filtrar la suspensión resultante y lavar la torta del filtro con heptanos fríos (180 ml). Secar la torta del filtro *al vacío* proporcionando 4-cloro-5-metil-7-oxo-6,7-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-8(5H)-carboxilato de (R)-terc-butilo como enantiómero 1 (165 g, ee al 99,8 %, rendimiento al 92 %). EM (ES) m/z = 298 [M]⁺.
- 5 e. (R)-4-cloro-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:
- Añadir 4-cloro-5-metil-7-oxo-6,7-dihidropirido[2,3-d]pirimidina-8(5H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (36 g, 1,0 equiv.) a agua (120 ml) y agitar formando una suspensión. Añadir HCl 12 N (120 g, 10 equiv.) gota a gota a 20-30 °C y agitar la mezcla durante 6-8 h. Se forma gradualmente una solución. Enfriar la solución a 5-10 °C y añadir hidróxido de amonio concentrado (86,4 g, 2,4 equiv.) formando una suspensión. Agitar la suspensión durante 2-3 horas y se filtra. Lavar la torta del filtro con agua enfriada (36 ml) y después suspender con isopropanol enfriado (28 g). Filtrar la suspensión y lavar la torta del filtro *al vacío* proporcionando (R)-4-cloro-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (21 g, al 87 %). EM (ES) m/z = 198 [M]⁺.
- 10 f. 1-(Tetrahydro-piran-4-il)-etanona- Procedimiento A:
- Añadir cloruro de isopropilmagnesio en tetrahidrofurano (520,22 ml, 3, 0 eq.) a una mezcla de tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (46,30 ml, 346,81 mmol) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (52,44 g, 1,6 eq) en tetrahidrofurano (2,43 l) durante 15 minutos a -20 °C en nitrógeno. Después de 30 minutos, añadir cloruro de amonio acuoso saturado (400 ml) a la reacción a -20 °C. Extraer la solución acuosa con éter metil-terc-butílico (250 ml x 3).
- 20 Lavar los productos orgánicos combinados con cloruro de sodio acuoso saturado. Secar sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrar *al vacío*. Añadir diclorometano (500 ml), filtrar a través de Celite® y concentrar *al vacío*. Añadir tetrahidrofurano (700 ml), después añadir cloruro de metilmagnesio 3 M en tetrahidrofurano (231,21 ml, 2,0 eq.) gota a gota durante 15 minutos a 7 °C. Después de 40 minutos, añadir cloruro de amonio acuoso saturado (250 ml) a la reacción. Extraer la solución acuosa con éter metil-terc-butílico (250 ml x 2). Secar sobre sulfato de magnesio y concentrar *al vacío*. Purificar por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos:acetato de etilo 2:1 a hexanos:acetato de etilo 1:1, dando 1-(tetrahidro-piran-4-il)-etanona (33,8 g, al 75 %). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,98 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,74 (m, 4H).
- 25 g. 1-(tetrahidro-piran-4-il)-etanona- Procedimiento B:
- Añadir hidróxido de sodio al 40 % p/p en agua (264,5 ml, 1,15 eq.) a una solución de tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (500 g, 3,47 mol) en metanol (2,26 l). Agitar a 50 °C durante siete horas. Evaporar disolvente, disolver residuo en agua (2 l) y lavar con éter metil-terc-butílico (2 x 1,2 l). Añadir ácido clorhídrico al 35 % acuoso a la fase acuosa (ajustando pH a 4) y extraer con éter metil-terc-butílico (2 x 1,2 l). Secar sobre sulfato de magnesio y concentrar *al vacío*. Como el material aún contiene agua, disolver el sólido en diclorometano y descartar la fase acuosa. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de sodio anhidro y concentrar *al vacío* dando ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (312,76 g, al 69 %). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,21 (sa, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 1,81 (m, 4H).
- 30 Añadir 1,1'-carbonildiimidazol (333,41 g, 1,2 eq.) a una solución de ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (223 g, 1,71 mol) en diclorometano (2,23 l) parte a parte durante 15 minutos. Agitar durante dos horas. Añadir clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (183,86 g, 1,1 eq.) parte a parte y agitar durante tres horas. Lavar los productos orgánicos con cloruro de amonio acuoso saturado, después con cloruro de sodio acuoso saturado. Secar los productos sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrar *al vacío* dando N-metoxi-N-metil-tetrahidropiran-4-carboxamida (339 g, al 114 %) como materia prima y usar como tal en la siguiente reacción. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,02 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,46 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 1,86 (m, 2H), 1,65 (m, 2H).
- 40 Añadir bromuro de metilmagnesio 3 M en éter dietílico (1,14 l, 2,0 eq.) a una solución de N-metoxi-N-metil-tetrahidropiran-4-carboxamida (296 g, 1,71 mol) en tetrahidrofurano (2,96 l) a lo largo de una hora a 0 °C. Agitar durante dos horas adicionales, verter después los contenidos en una mezcla de hielo/agua. Extraer con éter metil-terc-butílico. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrar *al vacío* dando 1-(tetrahidro-piran-4-il)-etanona (105 g, al 48 %). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,98 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,74 (m, 4H).
- 45 h. 4-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo:
- Combinar dióxido de selenio (181,80 g, 1,64 mol), 1,4-dioxano (630 ml), ácido acético (31,5 ml, 0,67 eq.) y agua (31,5 ml). Calentar a 90 °C y añadir 1-(tetrahidro-piran-4-il)-etanona (105,0 g, 1,0 eq.) gota a gota. Agitar a 90 °C durante toda una noche. Después de enfriar, filtrar a través de un tapón de sílice/Celite® y lavar con tetrahidrofurano (2,5 l). Secar los productos orgánicos sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar *al vacío*. Disolver la materia prima en metanol (500 ml) y añadir a una solución de 4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (174,72 g, 1,0 eq.) y acetato de amonio (315,74 g, 5,0 eq.) en metanol (1,45 l) a 0 °C. Agitar durante toda una noche. Filtrar a través de sílice/Celite® y lavar con acetato de etilo y metanol. Concentrar el filtrado *al vacío*. Diluir con éter metil-terc-butílico (400 ml) y agua (400 ml), ajustar después el pH a 2 por adición de ácido fosfórico al 85 % acuoso.
- 55

- Separar las fases y lavar la fase acuosa con éter metil-terc-butílico (200 ml). Basificar la fase acuosa resultante con carbonato de sodio acuoso a pH 10 y extraer con acetato de etilo (3 x 200 ml). Lavar los productos orgánicos con cloruro de sodio acuoso saturado. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar *al vacío* proporcionando 4-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (105,1 g, al 38 %). EM (ES) $m/z = 336 [M]^+$.
- 5
- i. 4-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo:
- Combinar 4-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (101,10 g, 301,39 mmol) e hidróxido de potasio recién molido (50,73 g, 3,0 eq.) en dimetilsulfóxido (500 ml). Agitar durante 15 minutos, después añadir yoduro de sodio (49,69 g, 1,1 eq.). Añadir una solución de cloruro de 1-(2-cloro-etil)-pirrolidinio (66,64 g, 1,3 eq.) en dimetilsulfóxido (1,01 l) y agitar durante cuatro horas a temperatura ambiente. Verter los contenidos de la reacción en una mezcla de hielo/agua (1 l) y extraer con éter metil-terc-butílico. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar *al vacío*. Purificar por HPLC (Chiralpak AD básico, hexano/etanol 9:1) dando 4-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (82,0 g, al 63 %). EM (ES) $m/z = 433 [M+1]^+$.
- 10
- 15 j. 4-(1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)-piperidina
- Añadir cloruro de hidrógeno 5 M en alcohol isopropílico (112,7 ml, 5,0 eq.) a una solución de 4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (132,0 g, 274,61 mmol) en alcohol isopropílico (549 ml). Agitar la mezcla de reacción a 50 °C durante seis horas. Concentrar *al vacío*. Diluir con agua (1 l) y ajustar el pH a 12 con hidróxido de sodio acuoso 2 M. Extraer con acetato de etilo y diclorometano. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrar *al vacío* dando 4-(1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)-piperidina (81,9 g, al 90 %). EM (ES) $m/z = 333 [M]^+$.
- 20
- k. (R)-5-metil-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:
- Combinar (R)-4-cloro-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (53,55 g, 270,96 mmol), trietilamina (37,77 ml, 1,1 eq.), 4-(1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)-piperidina (81,9 g, 1,0 eq.) y N-metilpirrolidinona (246 ml). Agitar a 110 °C durante toda una noche. Enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y diluir con acetato de etilo (400 ml) y agua (1200 ml). Ajustar el pH a 10 con hidróxido de sodio acuoso 2 M y fases separadas. Lavar la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 200 ml). Lavar los productos orgánicos con cloruro de sodio acuoso saturado. Añadir agua (1 l) a los productos orgánicos y ajustar el pH a 3 con ácido fosfórico al 85 % acuoso. Separar las fases y lavar la fase acuosa ácida resultante con acetato de etilo (2 x 200 ml). Ajustar el pH de la fase acuosa a 10 con hidróxido de sodio acuoso 2 M. Extraer con acetato de etilo (3 x 200 ml). Lavar los productos orgánicos con solución de cloruro sódico acuosa saturada (250 ml), secar sobre sulfato de sodio anhidro y concentrar *al vacío*. Purificar el residuo por HPLC (Chiralpak AD, hexanos/alcohol isopropílico 70/30 en peso/dimetiletetilamina al 0,2 %) dando el compuesto final (51,0 g, al 42 %). EM (ES) $m/z = 494 [M]^+$.
- 25
- 30
- 35 Determinar la pureza quiral de (R)-5-metil-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona por comparación con el enantiómero opuesto usando dos condiciones diferentes:
- HPLC: Chiralpak AD-H (4,6 x 150 mm; 5 µm) etanol al 100 % en peso/dimetiletetilamina al 0,2 %
- SFC: Chiralpak AD-H (4,6 x 100 mm; 5 µm) CO₂/etanol 65/35 en peso/dimetiletetilamina al 0,2 %
- 40 En ambos procedimientos, el porcentaje de enantiómeros es (R) al 99 %, (S) al 1 % ee = 98 %.

Ejemplo 93

(R)-5-metil-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



a. 2,2-dibromo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)etanona:

Preparar diisopropilamida de litio (LDA) como sigue: Cargar diisopropilamina (316,8 g, 2,5 equiv.) y éter metil-terc-butílico (1,25 l) a un reactor y enfriar el recipiente de reacción a -10 °C a 0 °C. Añadir n-butil-litio en hexano (748 g, 2,2 equiv.) manteniendo mientras la temperatura entre -10 °C y 0 °C. Agitar la mezcla durante 30-60 minutos. En un matraz separado, añadir éter metil-terc-butílico (1,8 l), dibromometano (471,6 g, 2,2 equiv.) y tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (180 g) y enfriar -90 °C a -70 °C. Añadir lentamente la solución de LDA manteniendo mientras la temperatura entre -90 °C y -70 °C. Después de 30-90 minutos, transferir la mezcla de reacción a una solución de HCl 1 N (5,58 kg) mantenida a 0-10 °C. Tras la finalización de la adición, permitir a la mezcla calentarse a 15 °C a 25 °C y agitar a esta temperatura durante 15-20 minutos. Separar y descartar la fase acuosa. Lavar la fase orgánica con agua (1,8 l) hasta que la fase acuosa registra un pH de 6-7 y concentra la fase orgánica *al vacío* a 2,2-2,5 volúmenes por debajo de 35 °C. Añadir n-heptanos (720 ml) y enfriar a -10 °C a -5 °C y agitar durante 1-2 horas. Filtrar, aclarar la torta de filtro con heptanos fríos (90 ml) y secar al vacío dando 2,2-dibromo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)etanona como un sólido amarillo pálido (203,6 g, al 55 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,87 (s, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,34 (m, 1H), 1,86 (m, 4H).

b. 4-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo:

Combinar 2,2-dibromo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)etanona (100 g, 1,0 equiv.), 4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (75 g, 1,0 eq.), tolueno (800 ml) en un reactor. Agitar durante 15 minutos a 20-30 °C y añadir hidróxido de amonio al 25-28 % en agua (800 ml, 8,0 equiv.) y calentar a 68 °C a 72 °C durante 16-20 horas. Enfriar la mezcla de reacción a 20 °C a 30 °C y añadir éter metil-terc-butílico (300 ml). Agitar a 20 °C a 30 °C durante 15 a 20 minutos y separar la fase acuosa. Lavar la fase orgánica con agua (500 ml) a un pH < 8. Concentrar la fase orgánica a 2 volúmenes *al vacío* y añadir tolueno (200 ml). Reconcentrar a 2 volúmenes y determinar el contenido de agua por valoración de Karl Fischer (agua en % en peso < 0,1 %). Ajustar la temperatura a 20 °C-30 °C y añadir isopropanol (50 ml) y heptanos (600 ml). Agitar a 20 °C a 30 °C durante 4-16 h, enfriar a 0 °C a 5 °C y agitar durante 2-5 horas adicionales. Filtrar y secar al vacío, dando 4-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (40 g, al 35 %). EM (ES) *m/z* = 336 [M]⁺.

c. Triclorhidrato de 4-(1-(2-(pirrolidin-1-yl)etil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)piperidina:

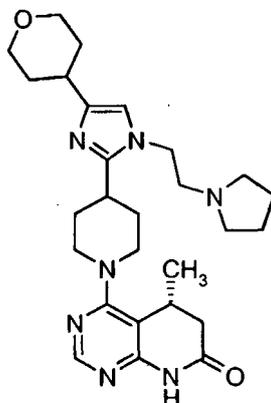
Cargar dimetilsulfóxido desgasificado (750 ml) a un matraz, seguido por 4-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (150 g, 1,0 equiv.), yoduro de sodio (87,2 g, 1,3 equiv.), hidróxido de potasio (15 g, 0,6 equiv.) y terc-butóxido de potasio (95,3 g, 1,9 equiv.) manteniendo mientras la temperatura entre 20 ° y 35 °C. Calentar la mezcla a 30-35 °C. En un reactor separado, disolver clorhidrato de 1-(2-cloroetil)pirrolidina (83,7 g, 1,1 equiv.) en dimetilsulfóxido (750 ml) y transferir al mismo reactor a 30 °-35 °C. Ajustar la temperatura a 40 °-45 °C y agitar durante 2-3 horas. Enfriar la mezcla a 20 °-30 °C y añadir éter metil-terc-butílico (3 l). Lavar la fase orgánica con agua (1,5 l) y retroextraer la fase acuosa con éter metil-terc-butílico (3 l). Combinar las fases orgánicas, lavar con agua (1,5 l), separar y tratar la fase orgánica con carbón activo (7,5 g, 0,05 equiv.) durante 1-2 horas a 40 °-45 °C. Eliminar el carbón y lavar con éter metil-terc-butílico (150 ml). Concentrar a 3 volúmenes *al vacío* y añadir metanol (1,05 l). Concentrar de nuevo a 3-4 volúmenes. Añadir una solución de ácido clorhídrico 2 N en metanol (1,1 l, 5,0 equiv.) y calentar a 50 °C-60 °C durante 2 horas. Concentrar a 3-4 volúmenes *al vacío* y añadir acetato de etilo (1,35 l) gota a gota con la temperatura a 50 °C-60 °C y agitar a esa temperatura durante 1-2 horas. Enfriar la mezcla de reacción a 20 °C-30 °C y agitar a esa temperatura durante 1-2 horas. Filtrar y aclarar la torta con acetato de etilo:MeOH 3:1 (300 ml) dando triclorhidrato de 4-(1-(2-(pirrolidin-1-yl)etil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)piperidina como un regioisómero individual (130 g, al 58 %). EM (ES) *m/z* = 333 [M]⁺.

d. (R)-5-metil-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-yl)etil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:

Preparar de acuerdo con la etapa k en el Ejemplo 92.

Ejemplo 94

(R)-5-metil-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 5 a. (R)-4-cloro-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:

Preparar de acuerdo con etapas a a e de Ejemplo 92.

- b. 4-(1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo:

10 Añadir hidróxido de amonio al 28 % en agua (372,66 ml, 5,0 eq.) a una solución de 4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (127 g, 595,47 mmol) en metanol (508 ml) y agitar durante 15 minutos. Añadir etanodiol (108,74 g, 1,0 eq.) gota a gota, manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de 25 °C con un baño de hielo/agua. Agitar durante una hora. Añadir agua (1,14 l) gota a gota durante 45 minutos y agitar la suspensión resultante durante 16 horas a temperatura ambiente. Filtrar la suspensión dando 4-(1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco (113 g, al 76 %). Refiltrar el filtrado anterior obteniendo materia adicional (15 g, al 10 %). EM (ES) $m/z = 252 [M]^+$.

- 15 c. 4-(4,5-diiodo-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo:

Procedimiento 1:

20 Añadir yodo (104 g, 2,05 eq.) a una solución de 4-(1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (50 g, 198,94 mmol) en dimetilsulfóxido (200 ml) parte a parte a lo largo 15 minutos (la temperatura se eleva a 45 °C). Agitar la solución durante 30 minutos, después añadir hidróxido de potasio (al 85 %, 19,70 g, 1,5 eq.) y agitar durante 16 horas. Verter la mezcla lentamente en bisulfito de sodio acuoso 0,15 M (1,25 l) obteniendo una suspensión amarilla. Agitar durante 45 minutos, filtrar, lavar los sólidos con agua y secar dando 4-(4,5-diiodo-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo pálido (98 g, al 98 %). EM (ES) $m/z = 504 [M]^+$.

Procedimiento 2:

25 Añadir N-yodosuccinimida (46,81 g, 2,0 eq.) a una solución de 4-(1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (25 g, 99,47 mmol) en N-metilpirrolidinona (75 ml) parte a parte, mantener la temperatura por debajo de 30 °C. Agitar durante 15 minutos, después verter la mezcla lentamente en bisulfito de sodio acuoso 0,07 M (0,75 l) obteniendo una suspensión amarilla. Agitar durante 30 minutos, filtrar, lavar los sólidos con agua y secar dando 4-(4,5-diiodo-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo pálido (49 g, al 98 %). EM (ES) $m/z = 504 [M]^+$.

- 30 d. 4-[4,5-diiodo-1-(2-pirrolidin-1-iletíl)imidazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo:

35 Añadir hidróxido de potasio (45,13 g, 4,0 eq.) a una solución de 4-(4,5-diiodo-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (86 g, 170,9 mmol) en N-metilpirrolidinona (258 ml) parte a parte a lo largo de 25 minutos, mantener la temperatura por debajo de 40 °C. Agitar la mezcla durante 25 minutos, después añadir clorhidrato de 1-(2-cloroetil)pirrolidina (47,5 g, 1,6 eq.) parte a parte. Agitar la mezcla resultante durante 16 horas a 40 °C, después dejar enfriar a temperatura ambiente. Verter la reacción en agua (3,1 l) y añadir ácido fosfórico acuoso al 15 % ajustando el pH a 7,5-8. Agitar la suspensión resultante durante una hora 0-5 °C. Filtrar, lavar con agua y secar al vacío a 50 °C dando 4-[4,5-diiodo-1-(2-pirrolidin-1-iletíl)imidazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (102 g, al 99 %). EM (ES) $m/z = 601 [M]^+$.

- 40 e. 4-[4-iodo-1-(2-pirrolidin-1-iletíl)imidazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo:

Combinar 4-[4,5-diiodo-1-(2-pirrolidin-1-iletíl)imidazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (39 g, 64,97 mmol) y 2-metiltetrahidrofurano (273 ml), después enfriar a -15 °C. Añadir cloruro de isopropilmagnesio 2 M en tetrahidrofurano (32,48 ml, 1,0 eq.) gota a gota durante 45 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de -10 °C. Agitar durante 30 minutos adicionales. Añadir ácido acético (7,45 ml) gota a gota, después agua (120 ml). Lavar la fase acuosa con éter metil-terc-butílico (2 x 50 ml). Lavar los productos orgánicos con cloruro de sodio acuoso saturado. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrar *al vacío*. Cristalizar el aceite resultante a partir de hexanos/éter metil-terc-butílico dando 4-[4-iodo-1-(2-pirrolidin-1-iletíl)imidazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco (29 g, al 94 %). EM (ES) $m/z = 475 [M]^+$.

f. 4-aliloxibut-1-ino:

Combinar bromuro de alilo (124,27 g, 1,03 mol) y éter metil-terc-butílico (504 ml), después enfriar a -5/0°C. Añadir hidruro de sodio (49,30 g, 1,19 eq.), después de 3-butin-1-ol (78 ml, 1,0 eq.) gota a gota durante 20 minutos. Agitar la mezcla durante 15 minutos a -5/0 °C y después a temperatura ambiente durante 16 minutos. Añadir sulfato decahidrato de sodio (36 g, 0,1 eq.) y agitar durante 30 minutos. Filtrar con sobre-presión a través de Celite® y lavar con éter metil-terc-butílico (200 ml) dando 4-aliloxibut-1-ino como una solución en éter metil-terc-butílico. Se asume un rendimiento cuantitativo.

g. 2-(3-aliloxi-1-metilen-propil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano:

Añadir cloruro de litio (44,90 g, 1,05 eq.) a una suspensión de monocloruro cuproso (104,85 g, 1,05 eq.) en dimetilformamida (770 ml). Agitar la mezcla durante una hora y añadir bis(pinacolato)diboro (271,70 g, 1,05 eq.) y acetato de potasio (103,95 g, 1,05 eq.). Enfriar la suspensión negra resultante a 0 °C y añadir 4-aliloxibut-1-ino (solución en éter metil-terc-butílico, 110 g, 998,58 mmol) gota a gota. Agitar durante 16 horas, después diluir con cloruro de amonio acuoso 2 M (1 l), éter metil-terc-butílico (500 ml) y hexanos (500 ml). Agitar la suspensión durante 30 minutos, filtrar a través de Celite® y lavar con hexanos (1 l). Lavar la fase acuosa con hexanos (2 x 200 ml). Lavar los productos orgánicos con agua y cloruro de sodio acuoso saturado. Concentrar *al vacío* obteniendo un aceite en bruto (218 g). Purificar una parte (45 g) por cromatografía en gel de sílice, eluir con hexanos a hexanos/éter metil-terc-butílico 70/30, dando 2-(3-aliloxi-1-metilen-propil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (27 g, 131 g extrapolados al resto de aceite, al 55 %, 2 etapas). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5,93 (m, 2H), 5,69 (m, 1H), 5,26 (dc, $J = 17,2, 1,7$ Hz, 1H), 5,15 (m, 1H), 3,97 (dt, $J = 5,8, 1,4$ Hz, 2H), 3,51 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,44 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,26 (s, 12H).

h. 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano:

Añadir catalizador de Grubbs, 2ª generación (bencilideno-[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolidin-2-ilideno]-dicloro(triciclohexilfosfina)rutenio, 2,58 g, 0,03 eq.) a una solución de 2-(3-aliloxi-1-metilen-propil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (23,4 g, 98,26 mmol) en diclorometano (280 ml) y agitar durante 16 horas. Concentrar *al vacío* y añadir hexanos (120 ml) al residuo. Agitar durante una hora y filtrar. Concentrar el filtrado *al vacío* dando 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como un sólido canela (20,4 g, al 99 %). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,50 (m, 1H), 4,17 (c, $J = 2,7$ Hz, 2H), 3,73 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,24 (s, 12H).

i. 4-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-(2-pirrolidin-1-iletíl)imidazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo:

Combinar 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (19,1 g, 1,6 eq.), 4-[4-iodo-1-(2-pirrolidin-1-iletíl)imidazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (27 g, 56,9 mmol), carbonato de sodio (120,6 g, 3,0 eq.) y dimetilsulfóxido (135 ml). Agitar durante 5 minutos. Añadir tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (1,7 g, 0,1 eq.) y acetato de paladio (II) (645,4 mg, 0,05 eq.). Agitar la suspensión resultante a 75-80 °C en nitrógeno durante 45 minutos. Dejar enfriar la mezcla a temperatura ambiente, después diluir con agua (190 ml) y éter metil-terc-butílico (80 ml). Lavar la fase acuosa con éter metil-terc-butílico (3 x 54 ml). Lavar los productos orgánicos con agua (60 ml) y después con una solución acuosa al 10 % p/p de ácido fosfórico (60 ml, 20 ml). Combinar estas fases acuosas y lavarlas con éter metil-terc-butílico (60 ml). Añadir carbonato de sodio a la fase acuosa ácida ajustando el pH a 12. Lavar la fase acuosa básica con éter metil-terc-butílico (120 ml, 30 ml). Lavar los productos orgánicos combinados con cloruro de sodio acuoso saturado, secar sobre sulfato de sodio saturado acuoso y concentrar *al vacío* dando 4-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-(2-pirrolidin-1-iletíl)imidazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (23,6 g, al 96 %). EM (ES) $m/z = 431 [M]^+$.

j. 4-[1-(2-pirrolidin-1-iletíl)-4-tetrahidropiran-4-il-imidazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo:

Añadir paladio en carbón activo, (3,0 g, húmedo al 50 %, reactivo limitante a 0,1 g/g) a una solución de 4-[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-(2-pirrolidin-1-iletíl)imidazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (30 g, 69,67 mmol) en etanol (210 ml). Agitar en una atmósfera de hidrógeno en un sistema Parr (9576,05 pascales (200 psi), 65-70 °C) durante 27 horas. Añadir paladio adicional en carbón activo (0,6 g, húmedo al 50 %, 0,02 g/g de reactivo limitante) y agitar en una atmósfera de hidrógeno en un sistema de Parr (9576,05 pascales (200 psi), 65-70 °C) durante cinco horas. Filtrar sobre Celite® y lavar con etanol. Concentrar el filtrado *al vacío* y disolver el residuo en etanol (150 ml). Añadir paladio en carbón activo (0,6 g, húmedo al 50 %, 0,02 g/g de reactivo limitante) y agitar en una atmósfera de hidrógeno en un sistema de Parr (11970,07 pascales (250 psi), 70°C) durante 16 horas. Filtrar sobre Celite® y lavar con etanol. Concentrar el filtrado *al vacío* dando 4-[1-(2-pirrolidin-1-iletíl)-4-tetrahidropiran-4-il-imidazol-2-il]piperidina-

1-carboxilato de terc-butilo como un aceite marrón (29,5 g, al 98 %). EM (ES) $m/z = 433 [M]^+$.

k. 4-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il]-piperidina:

5 Añadir ácido clorhídrico al 35 % acuoso (23,20 ml, 4,7 eq.) a una solución de 4-[1-(2-pirrolidin-1-iletíl)-4-tetrahidropiran-4-il-imidazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (29,0 g, 60,33 mmol) en alcohol isopropílico (120 ml). Agitar a 50 °C durante seis horas. Concentrar *al vacío*. Añadir agua (1 l) y hidróxido de sodio acuoso 2 M ajustando el pH a 12. Extraer con acetato de etilo (3 x 200 ml) y diclorometano (3 x 200 ml). Secar los productos orgánicos sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrar *al vacío* dando 4-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1-(2-pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il]piperidina (21,5 g, al 100 %). EM (ES) $m/z = 333 [M]^+$.

10 l. (R)-5-metil-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:

15 Combinar (R)-4-cloro-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (15,69 g, 1,2 eq.), trietilamina (10,14 ml, 1,1 eq.), 4-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il]-piperidina (22 g, 66,17 mmol) y N-metilpirrolidinona (66 ml). Agitar a 110 °C durante 16 horas, después dejar enfriar a temperatura ambiente. Diluir con acetato de etilo (110 ml) y agua (220 ml). Añadir hidróxido de sodio acuoso 5 M ajustando el pH a 12. Extraer con acetato de etilo (2 x 200 ml). Lavar los productos orgánicos con cloruro de sodio acuoso saturado. Añadir agua (220 ml) a los productos orgánicos y ácido fosfórico al 85 % acuoso ajustando el pH a 3. Lavar la fase acuosa ácida resultante con acetato de etilo (2 x 100 ml). Añadir hidróxido de sodio acuoso 5 M ajustando el pH a 12. Extraer con acetato de etilo (3 x 70 ml). Lavar los productos orgánicos con cloruro de sodio acuoso saturado (50 ml). Secar los productos orgánicos sobre sulfato de sodio anhidro y concentrar *al vacío* dando el compuesto final como un sólido marrón claro (21,5 g, al 64 %). EM (ES) $m/z = 494 [M]^+$.

Ejemplo 95

Forma cristalina III de (R)-5-metil-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

25 Aproximadamente 100 mg de (R)-5-metil-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona amorfa se añaden a un vial pequeño y se mezclan con 5 ml de éter isopropílico y 100 ml de butirato de butilo. Da como resultado una suspensión de sólidos. Se añaden cristales iniciadores y la muestra se suspende a temperatura ambiente y 1000 rpm durante toda una noche en el agitador magnético. Se obtienen como resultado una suspensión espesa de sólido blanco. El sólido blanco se aísla por filtración al vacío y después se sitúa en un horno al vacío a 65 °C secando.

30 **Difracción en polvo de rayos X** Los patrones de XRD de los cristales se obtienen en un difractómetro en polvo de rayos X Bruker D8 Advance, equipado con una fuente de $\text{CuK}\alpha \lambda = 1,54056 \text{ \AA}$ y un detector Vantec, que opera a 50 kV y 40 mA. La muestra se escaneó entre 4 y 40° en 2θ , con un tamaño de etapa de 0,02° en 2θ y una velocidad de escaneo de 9,0 segundos/etapa y con divergencia de 1 mm y hendiduras de recepción y una hendidura de detector de 0,1 mm. El polvo seco se empaqueta en un soporte de muestra de carga superior hueca y se obtiene una superficie lisa usando un portaobjetos de vidrio. Los patrones de difracción de la forma cristalina se recogen a temperatura ambiente y a humedad relativa.

40 En la técnica de la cristalografía es bien sabido que, para cualquier forma cristalina dada, las intensidades relativas de los picos de difracción pueden variar debido a la orientación preferente consecuencia de factores tales como la morfología y el hábito del cristal. Cuando están presentes los efectos de la orientación preferente, se modifican las intensidades de pico, pero las posiciones de pico características del polimorfo no cambian. Véase, por ejemplo, el documento The United States Pharmacopeia N.º 23, National Formulary N.º 18, páginas 1843-1844, 1995. Además, en la técnica de la cristalografía también se sabe bien que para cualquier forma cristalina dada las posiciones de picos angulares pueden variar ligeramente. Por ejemplo, las posiciones de pico pueden desplazarse debido a una variación de la temperatura o la humedad a las que se analiza una muestra, un desplazamiento de la muestra o la presencia o ausencia de un patrón interno. En el presente caso, una variabilidad de la posición del pico de $\pm 0,1$ en 2θ tendrá en cuenta estas variaciones potenciales sin entorpecer la identificación inequívoca de la forma cristalina indicada.

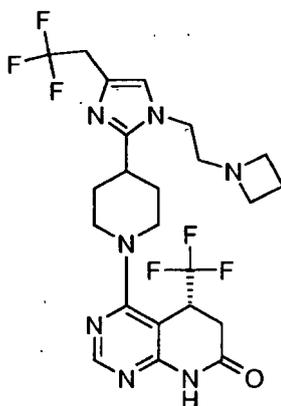
50 La confirmación de una forma cristalina se puede hacer en base a cualquier combinación única de picos distintivos (en unidades de ° 2θ), normalmente de los picos más prominentes. Así, se caracteriza una muestra preparada de sal de forma cristalina III de (R)-5-metil-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona por un patrón de difracción de rayos X usando radiación $\text{CuK}\alpha$ como que tiene picos de difracción (valores de 2-teta) según se describe en la tabla 1a continuación y en particular que tiene picos a 8,53 en combinación con uno o más de los picos seleccionados del grupo que consiste en 17,06, 7,97 y 14,17; con una tolerancia para los ángulos de difracción de 0,1 grados.

55 Tabla 1: Picos de difracción en polvo de rayos X de (R)-5-metil-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona de forma cristalina III.

Ángulos de picos (+/-0,1 °2-Teta)	Intensidad rel. (% del pico principal)
7,97	52
8,53	100
14,17	57
15,97	27
16,56	32
17,06	97
17,81	57
19,03	25
19,36	26
21,73	34

Ejemplo 96

(R)-4-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidín-7(8H)-ona



5

a. 3-(4,6-dihidroxipirimidín-5-il)-4,4,4-trifluorobutanoato de metilo:

Calentar una solución de metóxido de sodio al 25 % en metanol (1,49 l, 0,86 eq.) a 62 °C. Añadir una mezcla de éster dimetílico del ácido propanodioico (1,00 kg, 7,57 mol) y 4,4,4-trifluorocrotonato de etilo (1,27 kg, 1,0 eq.) gota a gota durante dos horas. Calentar la mezcla a 62 °C durante dos horas. Enfríar la mezcla a 30 °C. Añadir metóxido de sodio al 25 % en metanol (2,34 l, 1,35 eq.) y acetato de formamidina (867,2 g, 1,1 eq.). Agitar a 30°C durante toda una noche. Enfríar la mezcla a 0 °C y añadir ácido clorhídrico acuoso 5 M, ajustando el pH a 4,5. Filtrar y lavar con agua (2 l). Al sólido húmedo, añadir éter metil-terc-butílico (5 l). Filtrar, lavar con éter metil-terc-butílico adicional (2 l) y secar a 50 °C dando 3-(4,6-dihidroxipirimidín-5-il)-4,4,4-trifluorobutanoato de metilo (1,05 kg, al 52 %).

10

b. 3-(4,6-dicloropirimidín-5-il)-4,4,4-trifluorobutanoato de metilo:

Enfríar cloruro de fosforilo (3,15 l, 8,6 eq.) a 0 °C. Añadir 3-(4,6-dihidroxipirimidín-5-il)-4,4,4-trifluorobutanoato de metilo (1,05 kg, 3,94 mol) gota a gota. Añadir N,N-dietilanilina (0,69 l, 1,1 eq.) gota a gota durante una hora. Calentar la mezcla lentamente a 100 °C y calentar durante toda una noche. Enfríar la mezcla a temperatura ambiente y concentrar *al vacío*. Diluir con acetonitrilo (4 l) y añadir gota a gota a una solución acuosa de fosfato de potasio dibásico 3 M (6,86 kg, 10 eq.), previamente enfriada a -2 °C. Filtrar y lavar los sólidos indeseados con diclorometano. Separar las fases del filtrado. Lavar la fase acuosa con diclorometano adicional. Lavar los productos orgánicos con ácido clorhídrico acuoso 2 M, agua y cloruro de sodio saturado acuoso. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar *al vacío* dando 3-(4,6-dicloropirimidín-5-il)-4,4,4-trifluorobutanoato de metilo (1,15 kg, al 97 %).

15

20

c. (R)-4-cloro-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:

5 Combinar 3-(4,6-dicloropirimidin-5-il)-4,4,4-trifluorobutanoato de metilo (501,0 g, 1,57 mol) y amoníaco 2 M en alcohol isopropílico (1,57 l, 2,0 eq.) en un reactor de presión. Calentar a 120 °C durante siete horas. Enfriar la mezcla a temperatura ambiente, después concentrar al vacío. Diluir con hexanos (1 l). Filtrar dando producto en bruto. Triturar este sólido con alcohol isopropílico al 10 % en agua (600 ml) y agua (1,3 l). Filtrar y secar a 70 °C dando 4-cloro-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (328,9 g, al 83 %) como un racemato. EM (ES) $m/z = 252 [M]^+$.

La separación quiral (Chiralpak AS, etanol (dimetilamina al 0,2 %)) proporciona (R)-4-cloro-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona como enantiómero 2 (ee al > 99 %). EM (ES) $m/z = 252 [M]^+$.

10 d. 4-(4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo:

15 Combinar dióxido de selenio (8,80 g, 79,32 mmol), 1,4-dioxano (50 ml), ácido acético (2 ml) y agua (2 ml). Calentar a reflujo en nitrógeno, después añadir lentamente 4,4,4-trifluorobutan-2-ona (7,59 ml, 1,0 eq.) gota a gota. Calentar a reflujo en nitrógeno durante 15 horas, después dejar enfriar a temperatura ambiente. Filtrar la mezcla de reacción dando un filtrado rojo anaranjado. A un matraz separado, añadir 4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (16,92 g, 1,0 eq.) y acetato de amonio (15,28 g, 2,5 eq.) en metanol (125 ml). Añadir el filtrado gota a gota por medio de embudo de adición. Agitar durante toda una noche a temperatura ambiente en nitrógeno. Concentrar a sequedad *al vacío*. Añadir agua y basificar con hidróxido de amonio al 28 % en agua. Extraer con diclorometano. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar *al vacío*. Purificar por cromatografía en fase normal, eluyendo con hexanos a metanol al 10 %/diclorometano, dando producto en bruto como un aceite amarillo. Diluir con diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Separar las fases. Secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar *al vacío* dando 4-(4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo (16,38 g, al 62 %). EM (ES) $m/z = 334 [M]^+$.

e. 4-(1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo:

25 Combinar 4-(4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,52 g, 10,56 mmol), hidróxido de potasio (1,91 g, 3,2 eq.) (recién pulverizado) y 2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2H-pirano (1,90 ml, 1,2 eq.) en dimetilsulfóxido (35 ml). Calentar la mezcla de reacción a 50 °C durante toda una noche, después dejar enfriar a temperatura ambiente. Diluir con acetato de etilo. Lavar con agua seguida por cloruro de sodio acuoso saturado. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar *al vacío*.

30 Combinar 4-(4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,34 g, 13,02 mmol), hidróxido de potasio (2,33 g, 3,2 eq.) (recién pulverizado) y 2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2H-pirano (2,40 ml, 1,2 eq.) en dimetilsulfóxido (43 ml). Calentar la mezcla de reacción a 50 °C durante toda una noche, después dejar enfriar a temperatura ambiente. Diluir con acetato de etilo. Lavar con agua seguido por cloruro de sodio acuoso saturado. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar *al vacío*.

35 Combinar los dos sólidos de las reacciones anteriores. Purificar por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos a hexanos:acetato de etilo 9:1 a hexanos:acetato de etilo 3:1 a hexanos:acetato de etilo 1:1 a hexanos:acetato de etilo 1:3 a acetato de etilo, dando 4-(1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,19 g, al 30 %). EM (ES) $m/z = 462 [M]^+$.

f. Diclorhidrato de 2-(2-(piperidin-4-il)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-1-il)etanol:

40 Combinar 4-(1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,12 g, 6,76 mmol), diclorometano (88 ml) y metanol (35 ml). Añadir cloruro de hidrógeno (17,3 ml, 10,2 eq.) (4 M en dioxano) lentamente. Agitar durante toda una noche en nitrógeno. Concentrar *al vacío* dando diclorhidrato de 2-(2-(piperidin-4-il)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-1-il)etanol (2,37 g, al 100 %). EM (ES) $m/z = 278 [M]^+$.

45 g. (R)-4-(4-(1-(2-hidroxi)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:

50 Añadir (R)-4-cloro-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (0,70 g, 2,78 mmol), diclorhidrato de 2-(2-(piperidin-4-il)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-1-il)etanol (1,17 g, 1,2 eq.), N-metilpiperolidinona (10 ml) y diisopropiletilamina (2,20 ml, 5,7 eq.) en un tubo de microondas. Sellar con tapón de rosca. Calentar en un reactor de microondas a 150 °C durante una hora. Diluir la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado y extraer con acetato de etilo. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar *al vacío*. Purificar por cromatografía en fase normal, eluyendo con metanol al 5 %/diclorometano a metanol al 10 %/diclorometano a amoníaco 2 M al 10 % en metanol/diclorometano, dando (R)-4-(4-(1-(2-hidroxi)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (0,93 g, al 68 %). EM (ES) $m/z = 493 [M]^+$.

55 h. Metanosulfonato de (R)-2-(2-(1-(7-oxo-5-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)-4-

(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-1-il)etilo

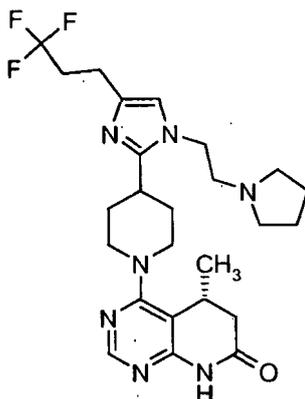
- Combinar (R)-4-(4-(1-(2-hidroxi)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (0,93 g, 1,88 mmol), diclorometano (14 ml) y trietilamina (0,79 ml, 3,0 eq.). Situar en nitrógeno y enfriar a 0 °C. Añadir cloruro de metanosulfonilo (0,17 ml, 1,2 eq.) gota a gota. Después de 30 minutos, diluir con diclorometano y desactivar con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Separar las fases. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar *al vacío* dando metanosulfonato de (R)-2-(2-(1-(7-oxo-5-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-1-il)etilo como un sólido amarillo (1,07 g, al 96 %). EM (ES) $m/z = 571 [M]^+$.

- i. (R)-4-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:

- Combinar metanosulfonato de (R)-2-(2-(1-(7-oxo-5-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-il)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-1-il)etilo (1,04 g, 1,82 mmol), dimetilformamida (9,3 ml) y azetidina (1,11 ml, 9,0 eq.) en nitrógeno. Calentar la mezcla de reacción a 50 °C durante toda una noche, después dejar enfriar a temperatura ambiente. Diluir con acetato de etilo. Lavar la capa orgánica con agua. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar *al vacío*. Purificar por cromatografía en fase normal, eluyendo con metanol al 10 %/diclorometano a amoníaco 2 M al 10 % en metanol/diclorometano, dando el compuesto del título, (R)-4-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona, como un sólido blanco (0,49 g, al 51 %). EM (ES) $m/z = 532 [M]^+$.

Ejemplo 97

- (R)-5-metil-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- a. (R)-4-cloro-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:

Preparar de acuerdo con etapas a a e de Ejemplo 92.

- b. 5,5,5-trifluoropentanal:

- Combinar 3,3,3-triacetoxi-3-yodoftalida (17,91 g, 1,2 eq.) y diclorometano (95 ml). Añadir 5,5,5-trifluoro-1-pentanol (5,00 g, 35,18 mmol) en diclorometano (238 ml) gota a gota en nitrógeno. Después de 4 horas, filtrar la mezcla de reacción a través de Celite®. Concentrar el filtrado *al vacío*; combinar con 50 ml of diclorometano y lavar con tiosulfato de sodio al 10 %:hidróxido de sodio acuoso 1:1 (IN). Secar los productos orgánicos sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar *al vacío* dando 5,5,5-trifluoropentanal como un sólido incoloro (2,13 g, al 43 %). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,61 (s, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 1,66 (m, 2H).

- c. 5,5,5-trifluoro-2-oxopentanal:

- Combinar 5,5,5-trifluoropentanal (2,01 g, 14,35 mmol), 1,4-dioxano (10 ml), dióxido de selenio (1,62 g, 1,0 eq.), agua (0,51 ml) y ácido acético (0,69 ml). Calentar la mezcla a 90 °C y agitar durante toda una noche. Permitir a la mezcla de reacción enfriarse a temperatura ambiente. Filtrar, lavar los sólidos con dioxano. Combinar el filtrado y los lavados dando 5,5,5-trifluoro-oxopentanal (2,21 g, al 100 %). CGEM $m/z = 154$.

- d. 4-(4-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo:

- Combinar hidróxido de amonio al 28 % en agua (18,6 ml), 4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,04 g, 14,25 mmol) y metanol (22,6 ml). Situar en nitrógeno y enfriar a 0 °C. Añadir 5,5,5-trifluoro-2-oxopentanal (2,21 g, 1,0 eq.), como una solución en dioxano) en nitrógeno. Dejar calentar hasta temperatura ambiente. Agitar durante dos días. Concentrar *al vacío* y añadir acetato de etilo y cloruro de sodio acuoso saturado. Separar las fases. Extraer la

fase acuosa adicionalmente con diclorometano:alcohol isopropílico 9:1. Secar las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar *al vacío*. Purificar por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos a hexanos:acetato de etilo 1:1 a acetato de etilo, dando 4-(4-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite ámbar espeso (2,32 g, al 47 %). EM (ES) $m/z = 348 [M]^+$.

- 5 e. 4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo:

Combinar 4-(4-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,27 g, 6,53 mmol), hidróxido de potasio (1,20 g, 3,3 eq.) (recién pulverizado) y clorhidrato de 1-(2-cloroetil)pirrolidina (1,34 g, 1,2 eq.) en dimetilsulfóxido (100 ml). Calentar la mezcla de reacción a 50 °C durante toda una noche, después dejar enfriar a temperatura ambiente. Diluir con acetato de etilo. Lavar con agua seguido por cloruro de sodio acuoso saturado.

- 10 Secar los productos orgánicos sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar *al vacío*. Purificar por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con diclorometano:alcohol isopropílico 4:1, dando 4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo espeso (0,73 g, al 25 %). EM (ES) $m/z = 445 [M]^+$.

f. Tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(4-(3,3,3-trifluoropropil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina:

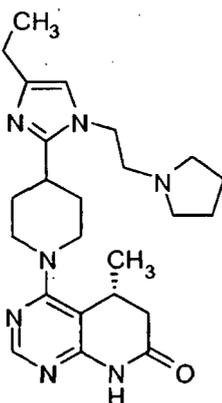
- 15 Combinar 4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,73 g, 1,64 mmol) y diclorometano (16,2 ml). Situar en nitrógeno y enfriar a 0 °C. Añadir ácido trifluoroacético (16,2 ml). Después de 1 hora, concentrar *al vacío* dando tris(2,2,2-trifluoroacetato de 4-(4-(3,3,3-trifluoropropil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina) (1,12 g, al 100 %). EM (ES) $m/z = 345 [M]^+$.

- 20 g. (R)-5-metil-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:

Añadir (R)-4-cloro-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (0,33 g, 1,66 mmol), tris(2,2,2-trifluoroacetato de 4-(4-(3,3,3-trifluoropropil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina) (1,12 g, 1,0 eq.), N-metilpirrolidinona (10 ml) y diisopropiletilamina (2,30 ml, 8,0 eq.) en un tubo de microondas. Sellar con tapón de rosca. Calentar en un receptor de microondas a 200 °C durante 10 minutos. Diluir la mezcla de reacción con agua y extraer con acetato de etilo. Lavar con cloruro de sodio acuoso. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar *al vacío*. Purificar por cromatografía en fase normal, eluyendo con hexanos a metanol al 10 %/diclorometano, dando el compuesto del título, (R)-5-metil-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona, como un sólido ámbar (0,23 g, al 27 %). EM (ES) $m/z = 506 [M]^+$.

Ejemplo 98

- 30 (R)-4-(4-(4-etil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- a. (R)-4-cloro-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;

Preparar de acuerdo con etapas a a e de Ejemplo 92.

- 35 b. 4-(1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo:

Combinar hidróxido de amonio al 28 % en agua (373 ml), 4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (127,00 g, 595,47 mmol) y metanol (508 ml). Agitar a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, añadir etanodial (86,30 ml, 1,0 eq.) (6,9 M en agua) en nitrógeno. Después de una hora, añadir agua (1,14 l) gota a gota durante 45 minutos. Agitar la suspensión resultante durante toda una noche a temperatura ambiente. Filtrar y secar el sólido blanco resultante en agitación dando 4-(1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (128,00 g, al 86 %). EM (ES) $m/z = 252 [M]^+$.

c. 4-(4,5-diiodo-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo:

5 Combinar 4-(1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (50,00 g, 198,94 mmol) y dimetilsulfóxido (200 ml). Añadir yodo (104,03 g, 2,1 eq.) parte a parte durante 15 minutos. Calentar la mezcla de reacción a 45 °C en nitrógeno. Después de 30 minutos, añadir hidróxido de potasio (19,70 g, 1,5 eq.). Dejar enfriar la mezcla y agitar durante toda una noche. Añadir la mezcla de reacción lentamente a bisulfato de sodio acuoso (1,25 l, al 1,65 % en peso). Agitar la suspensión resultante durante 45 minutos. Filtrar, lavar con agua y secar el sólido resultante dando 4-(4,5-diiodo-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (98,00 g, al 98 %). EM (ES) $m/z = 504 [M]^+$.

d. 4-(4,5-diiodo-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo:

10 Combinar 4-(4,5-diiodo-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (86,00 g, 170,93 mmol) y hidróxido de potasio (45,13 g, 4,0 eq.) en N-metilpirrolidinona (258 ml), mantener la temperatura por debajo de 40 °C. Agitar a temperatura ambiente durante 25 minutos, después añadir clorhidrato de 1-(2-cloroetil)pirrolidina (47,47 g, 1,6 eq.). Calentar la mezcla de reacción a 40°C durante toda una noche, después dejar enfriar a temperatura ambiente.

15 Combinar 4-(4,5-diiodo-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (10,00 g, 19,88 mmol) e hidróxido de potasio (5,25 g, 4,0 eq.) en N-metilpirrolidinona (30 ml). Agitar a 40 °C durante 30 minutos, después añadir clorhidrato de 1-(2-cloroetil)pirrolidina (5,52 g, 1,6 eq.). Calentar la mezcla de reacción a 40 °C durante toda una noche, después dejar enfriar a temperatura ambiente. Combinar las dos mezclas de reacción anteriores. Añadir a agua (3,36 l) y ajustar el pH de la mezcla resultante con ácido fosfórico al 15 % a 7,5-8,0. Agitar la suspensión a 0-5 °C durante una hora. Filtrar, lavar con agua y secar el sólido resultante al vacío dando 4-(4,5-diiodo-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (102,00 g, al 89 %). EM (ES) $m/z = 601 [M]^+$.

20 e. 4-(4-iodo-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo:

25 Combinar 4-(4,5-diiodo-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (51,00 g, 84,96 mmol) y 2-metil-tetrahydrofurano (357 ml). Enfriar la mezcla de reacción a 0 °C. Añadir cloruro de isopropilmagnesio 2 M en tetrahydrofurano (55,22 ml, 1,3 eq.) gota a gota a lo largo de 45 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. Añadir cloruro de amonio acuoso saturado. Separar las fases. Lavar la fase acuosa con éter metil-terc-butílico. Lavar los productos orgánicos con cloruro de sodio acuoso saturado. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de magnesio anhidro, decolorar con carbón activo, filtrar y concentrar *al vacío* dando 4-(4-iodo-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo (39,50 g, al 98 %). EM (ES) $m/z = 475 [M]^+$.

f. 4-(4-(1-hidroxietil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo; ácido fosfórico:

30 Combinar 4-(4-iodo-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (40,00 g, 82,63 mmol) y tetrahydrofurano (600 ml). Enfriar a -70°C en nitrógeno. Añadir n-butil-litio 2,5 M en hexanos (67,76 ml, 2,1 eq.) gota a gota. Añadir acetaldehído (23,22 ml, 5,0 eq.) y agitar durante 15 minutos. Desactivar sobre cloruro de amonio saturado acuoso (75 ml). Separar las fases. Lavar la fase acuosa con éter metil-terc-butílico. Lavar los productos orgánicos con agua y con cloruro de sodio acuoso saturado. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar *al vacío*. Disolver en etanol. Añadir ácido fosfórico acuoso al 85 % gota a gota logrando una suspensión. Agitar la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Filtrar y secar el sólido blanquecino resultante al vacío dando 4-(4-(1-hidroxietil)-1-(2-(pirrolidina-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo; ácido fosfórico (28,00 g, al 69 %). EM (ES) $m/z = 393 [M]^+$.

g. 4-(4-etil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo; ácido fosfórico:

40 Añadir hidróxido de paladio en carbono (4,20 g, húmedo al 60 %, a 0,15 g/g de agente limitante) a una solución de 4-(4-(1-hidroxietil)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo; ácido fosfórico (28,00 g, 57,08 mmol) en metanol (10 ml). Agitar en una atmósfera de hidrógeno en un sistema de Parr (7182,04 pascales (150 psi), 60 °C) durante seis días. Agitar adicionalmente en una atmósfera de hidrógeno en un sistema de Parr (14364,08 pascales (300 psi), 80 °C) durante siete días. Filtrar sobre Celite®. Concentrar el filtrado *al vacío* y diluir con acetona (280 ml). Agitar durante toda una noche a temperatura ambiente. Filtrar y secar el sólido blanco resultante al vacío dando 4-(4-etil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo; ácido fosfórico (23,00 g, al 85 %). EM (ES) $m/z = 377 [M]^+$.

h. 4-(4-etil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina:

50 Combinar 4-(4-etil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo; ácido fosfórico (18,27 g, 38,50 mmol) y agua (9,1 ml). Añadir ácido clorhídrico 12 M en agua (9,63 ml, 3,0 eq.) gota a gota y agitar a temperatura ambiente. Después de una hora, ajustar el pH de la mezcla de reacción con hidróxido de sodio acuoso 2 M a 10. Diluir con diclorometano. Separar las fases. Lavar la fase acuosa con diclorometano. Lavar los productos orgánicos con cloruro de sodio acuoso saturado. Secar los productos orgánicos sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar *al vacío* dando 4-(4-etil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina (7,70 g, al 72 %). EM (ES) $m/z = 277 [M]^+$.

i. (R)-4-(4-(4-etil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona:

Combinar 4-(4-etil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina (7,70 g, 27,86 mmol), (R)-4-cloro-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (6,06 g, 1,1 eq.), N-metilpirrolidinona (25,4 ml) y trietilamina (4,27 ml, 1,1 eq.). Agitar durante toda una noche a 110 °C en nitrógeno, después dejar enfriar a temperatura ambiente. Diluir con acetato de etilo y agua. Ajustar el pH con hidróxido de sodio acuoso 2 M a 10. Separar las fases. Lavar la fase acuosa con acetato de etilo. Lavar los productos orgánicos con cloruro de sodio acuoso saturado. Concentrar los productos orgánicos *al vacío*. Diluir con acetato de etilo y agua. Ajustar el pH a 5. Separar las capas; descartar la fase orgánica. Ajustar el pH de la fase acuosa con hidróxido de sodio acuoso 2 M a 11. Lavar la fase acuosa con acetato de etilo. Lavar los productos orgánicos con agua y con cloruro de sodio acuoso saturado. Concentrar los productos orgánicos *al vacío*. Diluir con 2-metil-tetrahidrofurano:hexanos (15:85, 77 ml). Agitar durante toda una noche a temperatura ambiente. Filtrar y secar el sólido blanco resultante al vacío dando el compuesto del título, (R)-4-(4-(4-etil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (7,90 g, al 65 %). EM (ES) $m/z = 438 [M]^+$.

15 Ejemplos de formulación

Formulación de manitol

El compuesto de Ejemplo 73 (500 mg) y manitol (500 mg) se combinan y mezclan en seco durante 2 horas o hasta que se forma una mezcla homogénea. Una cantidad definida de la mezcla (184,54 mg; equivalente a 92,29 mg del compuesto de Ejemplo 73) se pesa a mano dentro de una cubierta de cápsula de gelatina dura debajo y la cubierta de cápsula superior combinadas para encerrar la mezcla. Como una alternativa, la mezcla del compuesto de la invención y manitol pueden transferirse en cápsulas de gelatina dura usando equipamiento tal como el sistema de micro-dosificación en polvo de precisión Xcelodose®S y máquina de sellado.

Formulación PEG400

El compuesto de Ejemplo 73 (126 mg) y PEG400 (621,5 mg) se combinan en un recipiente y se calientan a 70 °C usando un agitador a 250 rpm durante dos horas o hasta que el compuesto de Ejemplo 73 esté disuelto completamente. Una cantidad definida de la mezcla se pesa a mano o por medio de un sistema automatizado dentro de una cubierta de cápsula de gelatina blanda debajo y la cubierta de cápsula superior combinadas para cerrar la cápsula.

Ensayo enzimático in vitro de AKT1

Los valores de CI_{50} de compuestos frente a AKT1 objetivo se determinan usando el ensayo ADP-FP de AKT1 Transcreeper™ Kinase. Este ensayo evalúa la actividad de AKT1 en presencia de inhibidores de compuestos midiendo la concentración de adenosina difosfato (ADP) formada en una reacción de cinasa. Las reacciones de cinasa (volúmenes de reacción 25 μ l) se llevan a cabo en placas de poliestireno negras de mitad de superficie de 96 pocillos. Se añade adenosina trifosfato (ATP) para comenzar las reacciones. Las condiciones de reacción finales son ácido N-2-hidroxi-etilpiperazina-N'-2-etanosulfónico (HEPES) a pH 7,4 56 milimolar, TRITON™ X-100 al 0,008 %, cloruro de magnesio 5 milimolar, péptido Crosstide 30 micromolar, ATP 20 micromolar, hAKT1 recombinante humano, homólogo 1 de oncogén viral de timoma murino V-AKT, marcado con histidina, expresado en células de insecto, dimetilsulfóxido al 4 % y diluciones en serie de compuesto (diluido 1:3 desde 20.000 hasta 1 nanomolar). Tras la adición de ATP, las reacciones se incuban a temperatura ambiente durante 60 minutos y después se desactivan con la adición de 25 μ l de un reactivo de detección de desactivación que contiene HEPES a pH 7,5 52 milimolar, ácido etilendiaminatetraacético 20 milimolar (EDTA), cloruro de sodio 0,4 molar, BRIJ-35™ al 0,02 %, 10 microgramos/mililitro de anticuerpo anti-ADP y 4 nanomolar de trazador de rojo lejano de ADP. Se incuban reacciones desactivadas durante 4-16 horas y después se leen en un lector de placa Tecan Ultra Evolution en modo de polarización de fluorescencia usando filtros de polarización de longitudes de onda de $EX_{612\text{ nm}}$ y $EM_{633\text{ nm}}$. Los datos en bruto de milipolarización (mP) se convierten a ADP micromolar usando una curva estándar de ADP/ATP preparada (Huss y cols., Development of a Transcreeper™ Kinase Assay for Protein Kinase A and Demonstration of Concordance of Data with a Filter-Binding Assay Format, Journal of Biomolecular Screening, 12 (4); 2007, 578-584). El valor de CI_{50} para cada compuesto se deriva usando los datos de inhibición porcentual que se calculan usando los datos de reacción de ADP micromolar en relación a controles en placa (enzima activa frente a controles enzimáticos inhibidos 100 milimolar). La inhibición porcentual y los datos de concentración de compuestos de diez puntos se ajustan después a una ecuación logística de cuatro parámetros usando ACTIVITYBASE 4.0 (Assay Guidance Manual versión 5.0, 2008, Eli Lilly and Company y NIH Chemical Genomics Center).

El Ejemplo 41 se puso a prueba esencialmente como se describe anteriormente y se encontró que tenía una CI_{50} de 0,017mM. Esto demuestra que el Ejemplo 41 es activo como un inhibidor de AKT1.

55 Detección de AlphaScreen SureFire de GSK3 β fosforilado (S9) en células U87MG

El efecto de compuestos sobre la formación de serina 9 GSK3 β fosforilada endógena (pGSK3 β) se mide usando el AlphaScreen SureFire® para pGSK3 β (TGRGBS10K). Este es un formato de ensayo homogéneo usando captura de

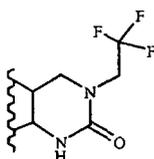
inmunosándwich del analito fosforilado seguido por detección usando perlas de Alphascreen revestidas de anticuerpo para generar una señal amplificada.

5 Las células U87MG se mantienen en medio de crecimiento de U87MG que consiste en DMEM suplementado con suero bovino fetal al 10 %, aminoácidos no esenciales al 1 % y piruvato de sodio al 1 %. Para el ensayo, las células se recogieron por procedimientos estándar y después se contaron usando Vi-Cell. Las células (50.000/pocillo) se plaquearon en 100 μ l de medio de crecimiento U87MG en placas de 96 pocillos Costar n.º: 3596. Las placas se incubaron durante toda una noche a 37 °C, CO₂ al 5 %.

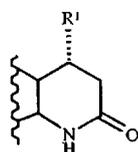
10 En el día del ensayo, las células se trataron con compuesto de 20 μ l/por pocillo diluido en medios que contienen dimetilsulfóxido al 6 %. Después de 1 hora a 37 °C, el medio se retira y se añaden 50 μ l de tampón de lisis SureFire (componente de kit de TGR Biosciences *SureFire*® por pocillo y la incubación se continua a temperatura ambiente durante 10 minutos con agitación suave. El lisado (6,0 μ l) se transfiere a una ProxiPlate™ de 384 pocillos (Perkin Elmer n.º: 6006280). Se añade a cada pocillo una mezcla que contiene 0,96 μ l de tampón de activación, 0,19 μ l tanto de perlas donantes como de perlasceptoras y 8,7 μ l de tampón de reacción para ensayo de pGSK3 β (TGR Biosciences, TGRGBS10K). La placa se sella con lámina metálica, se incuba a temperatura ambiente durante 4

15 horas con agitación suave y después se lee en Perkin Elmer EnVision equipado con un TurboModule usando ajustes de AlphaScreen® estándar (Ex_{680 nm} y Em_{520/620 nm}). La inhibición porcentual determinada a partir de controles en cada placa y de los datos de concentración de compuestos de diez puntos se ajustan después a una ecuación logística de cuatro parámetros usando ACTIVITYBASE 4.0 (*Assay Guidance Manual Version 5.0*, 2008, Eli Lilly and Company y NIH Chemical Genomics Center).

20 Todos los compuestos ejemplificados en los que A es



o



25 se han puesto a prueba esencialmente como se describe anteriormente y tienen una CI₅₀ de menos de o igual a 2,8 μ M. El Ejemplo 41 se puso a prueba esencialmente como se describe anteriormente y se encontró que tenía una CI₅₀ de 1,5 μ M.

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

Determinación de inhibición de objetivo in vivo de AKT (IV)

Inhibición de objetivo *in vivo* por una inyección IV individual:

30 Las células U87MG en crecimiento exponencial derivadas de un glioblastoma humano se implantan subcutáneamente en el flanco posterior de ratas atímicas. Cuando los tumores alcanzan el tamaño de 200-250 mm³, los compuestos se administran a los animales por una inyección IV individual en un estudio de respuesta a dosis o en un estudio en el transcurso del tiempo. Al final de cada tratamiento, los animales se asfixiaron con CO₂. Los tumores se recogieron por excisión quirúrgica, se congelaron rápidamente en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80 °C hasta análisis. Los sueros se prepararon a partir de sangre recogida desde el corazón por punción cardíaca y se almacenaron a -80 °C hasta análisis.

35

Análisis de muestras:

40 El inhibidor de AKT se extrae a partir de suero con acetonitrilo/metanol y se analiza junto con un estándar interno por CL/EM/EM. Exposición de suero al compuesto y el cálculo de C₅₀ de TME (concentración efectiva mínima umbral) en el caso de estudios de respuesta a dosis.

Los tumores se homogeneizan en 2 volúmenes de un tampón de lisis conteniendo Tris 25 mM (pH 7,5), inhibidores de proteasas completos de Roche y vanadato 1 mM con homogeneizador Powergen 125, después pasaron secuencialmente a través de una aguja de calibre 18 y una aguja de calibre 23. Se recogieron extractos

5 citoplásmicos solubles de la fracción de sobrenadante después de que los lisados se centrifugaron durante 30 minutos a 20.000 x g. Las concentraciones de proteína en el citoplasma se determinan con un kit de BCA. Se analiza fosfo-GSK3b (pGSK3b) en los extractos solubles con el kit de ELISA. Para cada estudio, se calculan los porcentajes de inhibición con respecto al grupo del control con vehículo y se realiza un análisis ANOVA usando el paquete de software JMP para la determinación de significación estadística.

El Ejemplo 78 se puso a prueba esencialmente como se describe anteriormente en el ensayo de inhibición objetivo *in-vivo* y se encontró que tenía la siguiente actividad:

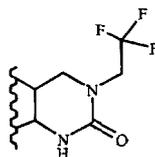
Dosis IV (mpk)	Tras la dosis IV (horas)	p(S9)GSK 3β-inhibición en %
20	4	48 (n = 2)

Esto demuestra la capacidad del Ejemplo 78 para inhibir AKT *in vivo*.

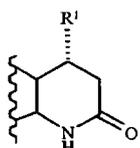
Ensayo enzimático *in vitro* de ROCK2

10 Los valores de CI_{50} de compuestos contra cinasa ROCK2 se determinan usando el ensayo de ADP-FP de ROCK2 Transreener™ Kinase. Este ensayo evalúa la actividad de ROCK2 en presencia de inhibidores de compuestos midiendo la concentración de ADP formada en una reacción de cinasa. Las reacciones de cinasa (volúmenes de reacción de 25 μ l) se llevan a cabo en placas de poliestireno negras de mitad de superficie de 96 pocillos. La enzima se añade para comenzar las reacciones. Las condiciones de reacción finales son ácido 3-(N-morfolino)-propanosulfónico 20 milimolar a pH 7,4, beta-glicero-fosfato 4 milimolar, TRITON™ X-100 al 0,01 %, cloruro de magnesio 5 milimolar, sustrato peptídico 25 micromolar (secuencia RFARKGSLRQKNV (SEC ID N.º: 1)), ATP 10 micromolar, enzima recombinante humana ROCK2 (residuos 11-552, marcada con histidina, expresada en células de insectos), dimetilsulfóxido al 4 % y diluciones en serie de compuesto (diluido 1:3 desde 20.000 hasta 1 nanomolar). Tras la adición de enzimas, las reacciones se incuban a temperatura ambiente durante 60 minutos y después se detienen con la adición de 25 ml de un reactivo de detección de desactivación que contiene HEPES a pH 7,5 52 milimolar, EDTA 20 milimolar, cloruro de sodio 0,4 molar, BRIJ-35™ al 0,02 %, 10 microgramos/mililitro de anticuerpo anti-ADP y 4 nanomolar de trazador de rojo lejano de ADP. Se incuban reacciones desactivadas durante 4-16 horas y después se leen en un lector de placa Tecan Ultra Evolution en modo de polarización de fluorescencia usando filtros de polarización de longitudes de onda de $Ex_{612\text{ nm}}$ y $Em_{633\text{ nm}}$. Los datos en bruto de milipolarización (mP) se convirtieron a ADP micromolar usando un estándar de ADP/ATP preparado (Huss y cols., Development of a Transreener™ Kinase Assay for Protein Kinase A and Demonstration of Concordance of Data with a Filter-Binding Assay Format, Journal of Biomolecular Screening, 12 (4); 2007, 578-584). El valor de CI_{50} para cada compuesto se deriva usando los datos de inhibición porcentual que se calculan usando los datos de reacción de ADP micromolar en relación a controles en placa (enzima activa frente a controles enzimáticos inhibidos por EDTA 100 milimolar). La inhibición porcentual y los datos de concentración de compuestos de diez puntos se ajustaron después a una ecuación logística de cuatro parámetros usando ACTIVITYBASE 4.0 (Assay Guidance Manual versión 5.0, 2008, Eli Lilly and Company y NIH Chemical Genomics Center).

Todos los compuestos ejemplificados en los que A es



35 o



se han puesto a prueba esencialmente como se describe anteriormente y tienen una CI_{50} de más de o igual a 20mM. El Ejemplo 41 se puso a prueba esencialmente como se describe anteriormente y se encontró que tenía una CI_{50} de más de 20 μ M.

40 Los compuestos preferidos de la invención tienen actividad de ROCK2 baja.

Proliferación celular y estudios de combinación

El ensayo de proliferación usa el sistema de ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (comercialmente disponible a partir de Promega) determinando el número de células viables en el cultivo en base a cuantificación del ATP presente, que señala la presencia de células metabólicamente activas.

5 Las células se plaquearon en placas de 96 pocillos a 2.000 células/pocillo en volumen de medio 50 µl (DMEM, FBS al 10 %, HEPES 25 mM, piruvato de sodio 1,0 mM y aminoácidos no esenciales 0,1 mM) salvo columna 1 con medio solamente como control sin tratamiento. Las placas se incubaron durante toda una noche a 37 °C y CO₂ al 5 %. Al día siguiente, las reservas de compuestos se preparan a 40 mM en DMSO (500X) y se diluyen en serie en DMSO en una placa de polipropileno de fondo redondo de 96 pocillos. Los compuestos se sometieron a ensayo a 10 concentraciones por duplicado, 4 compuestos por placa.

10 Se transfieren 4 µl de las diluciones de DMSO en serie a una placa de 96 pocillos profundos y se añade 1 ml de medio de cultivo completo creando reserva 2x para dosificación. Se transfieren cuidadosamente 50 µl de cada reserva de dosificación 2X al pocillo correspondiente de la placa celular dando como resultado una concentración de DMSO al 0,2 % y un volumen final de 100 µl. Se añaden 50 ml de medio a las columnas de Control (columna 12) y columnas de antecedentes (columna 1). Las células se incubaron con compuesto a 37 °C, CO₂ al 5 % durante 72 horas.

15 Después de incubación, se añaden 100µl del reactivo CellTiter-Glo pre-preparado (Promega, número de catálogo: G7571) en cada pocillo y después las células se homogeneizaron mezclando en un agitador orbital durante 2 minutos y se incubaron a TA durante 10 minutos para permitir estabilización de señal luminiscente. Los datos en bruto de luminiscencia se registran en lector de placa Wallac Victor V y el valor de CI₅₀ para cada compuesto se genera usando datos de inhibición porcentuales. Una curva logística de cuatro parámetros se ajusta para cada respuesta de dosis.

20 Los estudios de combinación usan el procedimiento de proporción fijado, donde el otro agente terapéutico y el compuesto de la presente invención están presentes en proporciones fijadas de concentraciones correspondientes a los equivalentes de CI₅₀ de agentes individuales. La lectura de los estudios de combinación es proliferación celular en las líneas celulares respectivas usando reactivos de Cell Titer Glo. Los controles se procesan de forma similar pero sin los compuestos. El análisis de los datos se hace de acuerdo con el procedimiento descrito en Zhao et. al. (Clinical Cancer Research 10, 7994-8004, 1 de diciembre, 2004) utilizando una herramienta basada en la red desarrollada internamente. Se calcula un índice de combinación para cada nivel de actividad de inhibición de proliferación celular de acuerdo con la ecuación a continuación.

25 **Índice de combinación a nivel de actividad x =**

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

Por claridad, los valores de índice de combinación a inhibición del 50 % se resumen más adelante.

Ejemplo	Otro agente terapéutico	Línea celular	Índice de combinación a inhibición del 50 %	Intervalo de confianza del 95 %:
77	Pemetrexed	Calu6	0,93	0,68-1,24
77	Pemetrexed	NCI-H1975	1,73	0,83-3,71
77	Cisplatina	A2780	0,93	0,74-1,18
73	Cisplatina	H1155	0,82	0,62-1,10
77	Cisplatina	Calu6	0,86	0,65-1,12
77	Cisplatina	NCI-H1975	0,77	0,65-0,91
77	Cisplatina	SK0V3	1,00	0,89-1,12
77	Cisplatina	NCIH460	0,76	0,70-0,82
77	Cisplatina	NCIH460	0,91	0,82-1,01
77	Docetaxel	Calu6	0,65	0,54-0,77
77	Docetaxel	NCIH460	0,82	0,76-0,88
77	Docetaxel	NCI-H1975	1,13	0,91-1,37

(continuación)

Ejemplo	Otro agente terapéutico	Línea celular	Índice de combinación a inhibición del 50 %	Intervalo de confianza del 95 %:
77	Doxorrubicina	A2780	0,85	0,59-1,28
77	Doxorrubicina	SKOV3	1,12	0,96-1,30
77	Erlotinib	H1155	0,16	0,03-0,40
77	Erlotinib	H1155	0,73	0,58-0,92
73	Erlotinib	H1155	0,38	0,31-0,46
73	Erlotinib	H1155	0,77	0,58-1,03
77	Gemcitabina	H1155	0,43	0,26-0,66
73	Gemcitabina	H1155	0,87	0,70-1,08
77	Gemcitabina	Calu6	1,16	0,60-2,02
77	Gemcitabina	NCIH460	0,88	0,76-1,01
77	Gemcitabina	NCI-H1975	0,55	0,29-0,87
77	Gemcitabina	AsPC1	0,23	0,10-0,48
77	Gemcitabina	BxPC3	1,13	0,69-1,94
77	Gemcitabina	H1650	0,43	0,20-0,78
77	Gemcitabina	HCC827	0,17	0,02-1,83
77	Gemcitabina	MCF-7	0,10	0,02-0,33
77	Gemcitabina	MDA-MB-231	0,39	0,13-2,18
77	Irinotecán	RKO	0,83	0,71-0,96
73	Pemetrexed	H1155	0,29	0,13-1,52
77	Rapamicina	AsPC1	0,22	0,08-0,50
77	Rapamicina	BxPC3	0,15	0,06-0,33
77	Rapamicina	MCF-7	0,46	0,30-0,75
77	Rapamicina	HCC-827	1,13	0,22-7,57
77	Rapamicina	H1650	0,07	0,00-57,13
77	Rapamicina	MDA-MB-231	0,01	0,00-0,10
77	Tamoxifeno	MCF-7	0,74	0,49-1,10
77	Erlotinib	Calu6	0,20	0,11-0,41
77	Erlotinib	NCIH460	0,64	0,57-0,71
77	Erlotinib	NCI-H 1975	0,47	0,39-0,55
77	Erlotinib	AsPC1	0,23	0,11-0,42
77	Erlotinib	BxPC3	0,36	0,22-0,56
77	Erlotinib	H1650	0,04	0,01-0,11
77	Erlotinib	HCC827	1,87	0,01-9,04

(continuación)

Ejemplo	Otro agente terapéutico	Línea celular	Índice de combinación a inhibición del 50 %	Intervalo de confianza del 95 %:
77	Erlotinib	MCF-7	0,58	0,37-0,94
77	Erlotinib	MDA-MB-231	0,05	0,01-0,90
77	Tasisulam	Calu6	1,16	0,80-1,69
77	Paclitaxel	MCF-7	0,60	0,44-0,83
73	Paclitaxel	MCF-7	0,56	0,42-0,74
77	Paclitaxel	MDA-MB-231	1,13	0,79-1,61
73	Paclitaxel	MDA-MB-231	1,25	0,98-1,60

Determinación de inhibición de objetivo *in vivo* de AKT (oral y parenteral)

5 Células de glioblastoma humano U87MG (5×10^6) se implantan subcutáneamente en el flanco de ratones lampiños atímicos en 0,2 ml de matrigel. Dos semanas después de la implantación, los ratones se administraron oralmente o parenteralmente de acuerdo con un protocolo de curso temporal, de dosis única/punto temporal único, o de respuesta a dosis para la determinación de TMED₅₀ (dosis efectiva mínima umbral). Los tumores se ultracongelaron al recogerse y la sangre se recogió para la determinación de exposición a plasma de compuesto parental y para el cálculo de TMEC₅₀ (concentración efectiva mínima umbral) en el caso de estudios de respuesta a dosis. Tumores o tejidos se pulverizan en N₂ líquido y se lisan en 400 µl de tampón de lisis XY (10 µg/ml de leupeptina, 10 µg/ml de inhibidor de tripsina-quimiotripsina, 10 µg/ml de tosil-fenil-alanil clorometilcetona, 10 µg/ml de aprotinina, 60 mM de fosfato de beta-glicerol, tritón X100 al 1 %, Tris pH 7,5 25 mM, pirofosfato 2,5 mM, NaCl 150 mM, éster metílico de p-tosil-L-arginina 2 mM, para-nitrofenilfosfato de 15 mM, benzamidina 5 mM, vanadato de Na 1 mM, NaF 10 mM, fluoruro de fenil-metanosulfonilo 50 µg/ml, 1,4-ditiotreitil (DTT) 1 mM, EDTA pH 8,0 15 mM, EGTA pH 8,0 5 mM, microcistina 1 µM, ácido okadaico 1 µM y mini-comprimido inhibidor de proteasas 1 Roche Complete por 10 ml) usando tubos de matriz D de lisado (MP Biomedicals, Solon, OH, número de catálogo: 6913-500) y una Fast Prep B10101 Thermo Savant FP12. Los lisados se alicuotaron y bien se ensayaron inmediatamente o bien se almacenaron a -80 °C durante realización de pruebas posterior. Se mide inhibición objetivo *in vivo* de AKT utilizando tecnología de ELISA Meso Scale Discovery (Gaithersburg, MD) evaluando efectos sobre fosforilación de los efectores corriente abajo FOXO, PRAS40 y GSK3β (S9). En resumen, se añaden 20 µg de lisado a electrodo de carbono que contiene placas de 96 pocillos a las que previamente se les han introducido los anticuerpos de captura. La proteína de interés se sondeó usando un anticuerpo de detección marcado con rutenio. Tras el paso de corriente a lo largo del electrodo en presencia de tampón de lectura conteniendo el TPA co-reactivo, la electroquimioluminiscencia da como resultado la generación de luz que se cuantifica y se registra usando el instrumento MSD Sector 6000. Para cada estudio, se calculan los porcentajes de inhibición con respecto al grupo del control con vehículo y se realiza un análisis ANOVA usando el paquete de software JMP para la determinación de significación estadística.

El Ejemplo 26 se puso a prueba esencialmente como se describe anteriormente en el ensayo de inhibición objetivo *in vivo* de AKT y se encontró que tenía la siguiente actividad después de 2 horas a 12,5 mg/kg (promedio de 6 animales por grupo):

Glucosa en plasma promedio (ng/ml)	Inhibición en % promedio de pGSK3β (S9)	Inhibición en % promedio de pAKT (S473)	Inhibición en % promedio de pPRAS40 (T246)	Inhibición en % promedio de FOXO3a (T32)
234,7	34,4	21,7	8,1	36,8

30 Esto demuestra la capacidad del Ejemplo 26 para inhibir AKT *in vivo*.

Listado de secuencias

<110> Eli Lilly and Company

<120> Inhibidores de AKT

<130> X-18482

35 <150> 61/254308

<151> 23-10-2.009

<160> 1

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1 <211> 13 <212> PROTEÍNA

5 <213> Secuencia artificial <220>

<223> Construcción sintética

<400> 1

Arg Phe Ala Arg Lys Gly Ser Leu Arg Gln Lys Asn Val

1

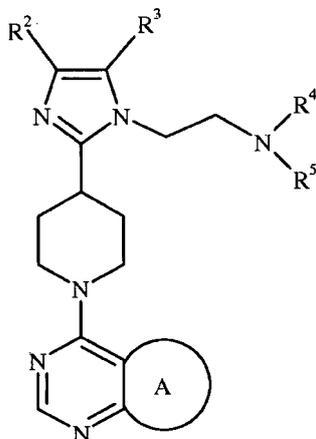
5

10

10

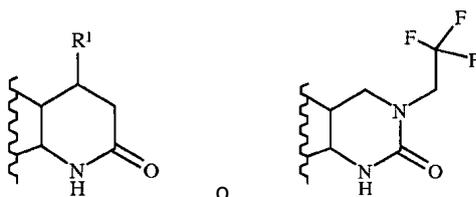
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



en la que:

5 A es



R¹ es CH₃, CH₂CH₃ o CF₃;

10 R² es H, CF₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CF₃, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, CN, Cl, Br, CH=CH₂, CH₂CH₂OCH₃, C(CH₃)₂CH₂OCH₃ o tetrahidropiran-4-ilo, en el que cicloalquilo C₃-C₆ está opcionalmente sustituido con metilo en la posición 1 y tetrahidropiran-4-ilo está opcionalmente sustituido con metilo en la posición 4 y R³ es H;

o R² y R³ son ambos Cl;

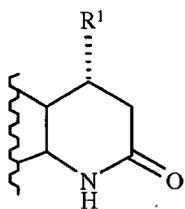
R⁴ es H y R⁵ es CH₃, C(CH₃)₃, CH(CH₃)₂, ciclobutilo, ciclopentilo, CH₂-ciclopropilo, C(CH₃)₂CH₂CH₃ o tetrahidropiran-4-ilo;

o R⁴ y R⁵ son ambos CH₃;

15 o R⁴ y R⁵ conjuntamente con el N al que están unidos forman una pirrolidina, opcionalmente sustituida con hidroxilo en la posición 3, o una azetidina;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es:



20

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es CH₃ o CF₃.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es CF₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CF₃, CH₂CH₃, (CH₂)₂CH₃, ciclopropilo, Br, CH₂CH₂OCH₃ o tetrahidropiran-4-ilo y R³ es H.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es CH₂CF₃, CH₂CH₂CF₃ o CH₂CH₃ y R³ es H.
6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es H y R⁵ es C(CH₃)₃; o R⁴ y R⁵ conjuntamente con el N al que están unidos forman una pirrolidina o una azetidina.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ y R⁵ conjuntamente con el N al que están unidos forman una pirrolidina o una azetidina.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:
- (R)-5-metil-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona;
- (R)-4-(4-(4-etil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; y
- (R)-4-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona,
- o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ((R)-5-metil-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es (R)-5-metil-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es (R)-5-metil-4-(4-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de cáncer de pulmón, cáncer de mama o glioblastoma.