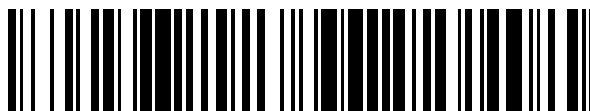


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 475 945**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 407/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2010 E 10730132 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2014 EP 2445903**

54 Título: **Derivados imidazolidin-2 -ona 1,3-disustituida como inhibidores de CYP 17**

30 Prioridad:

26.06.2009 IN CH15002009

21.10.2009 IN DE21812009

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

11.07.2014

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

**Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BOCK, MARK G.;
GAUL, CHRISTOPH;
GUMMADI, VENKATESHWAR RAO y
SENGUPTA, SAUMITRA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 475 945 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

Derivados imidazolidin-2 -ona 1,3-disustituida como inhibidores de CYP 17

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con derivados de urea cíclicos y su uso para el tratamiento de diversas enfermedades, afecciones mediadas por la regulación de 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa.

Antecedentes

10 El número de personas diagnosticadas con cáncer en todo el mundo ha aumentado significativamente y continua aumentando a un ritmo alarmante. El cáncer se caracteriza por un aumento en el número de células anormales derivadas de un tejido normal dado, invasión de tejidos adyacentes por estas células anormales, o propagación linfática o de transmisión sanguínea de células malignas a ganglios linfáticos regionales y a sitios distantes (es decir, metástasis).

De especial interés son los individuos diagnosticados con trastornos dependientes de andrógenos, tales como cáncer de próstata, trastornos dependientes de estrógeno, tales como cáncer de mama, de útero, de ovario.

15 El cáncer de próstata es actualmente el cáncer no cutáneo más común y la segunda causa principal de muerte relacionada con cáncer en los hombres después del cáncer de pulmón. El curso principal del tratamiento para pacientes diagnosticados con cáncer de próstata confinado a órgano es usualmente la prostatectomía o radioterapia. Estos tratamientos para el cáncer de próstata y de mama son altamente invasivos y se caracterizan por efectos secundarios graves e indeseables. Adicionalmente, un gran porcentaje de personas que reciben tratamientos localizados, tales como cirugía o radioterapia pueden sufrir de cáncer y metástasis generalizada recurrente. Como
20 con la cirugía y terapias de radiación se presentan diversos inconvenientes a la quimioterapia, que incluyen el hecho de que casi todos los agentes quimioterapéuticos son tóxicos, quimioterapia y provocan efectos secundarios importantes, y a menudo peligrosos, tales como náuseas, depresión de médula ósea, e inmunosupresión. Adicionalmente, muchas células tumorales son resistentes o se vuelven resistentes a los agentes quimioterapéuticos a través de resistencia a múltiples fármacos.

25 Los tratamientos tales como terapia hormonal son otra opción para los individuos diagnosticados con cánceres dependientes de hormona, que responden a hormonas, o sensibles a hormonas, tales como cáncer de mama o de próstata. Sin embargo, algunas personas a quienes se las ha administrado tratamientos de terapia hormonal actuales no pueden mostrar una respuesta significativa a dichos tratamientos y algunos pueden sufrir de recaída del cáncer.

30 Actualmente los pacientes con cáncer quimio-refractario y hormono-refractario quedan con muy pocas opciones de tratamiento y subsiste una necesidad insatisfecha de métodos más efectivos para tratar cáncer, tales como, pero no limitado a, cáncer de próstata y cáncer de mama.

35 La demostración de Huggins y Hodges C.V., (Cancer Res., 1941, 1, 293) y Huggins et al in Arch.Surg., 1941, 43, 209 llevan a la ablación de andrógenos que se considera como un posible método para el tratamiento. Se ha demostrado que los niveles de testosterona se reducen por orquiectomía o mediante administración de análogos de GnRH (hormonas de liberación gonadotrópica). Los análogos de GnRH pueden tener efectos secundarios tales como degeneración cardiovascular y osteoporosis, que son las dos afecciones más potencialmente graves inducidas por la presencia continua de GnRH. Más aún estas opciones de tratamiento sólo eliminan la producción de testosterona desde los testículos y que no se produce por las suprarrenales.

40 En las glándulas suprarrenales, la cascada biosintética también conduce a la formación de gluco- y mineralocorticoides.

45 En razón a que los andrógenos y estrógenos son hormonas que tienen diversas actividades fisiológicas tales como diferenciación y proliferación de las células y similares, se considera que los compuestos específicos y potentes que inhiben la síntesis de andrógenos en los testículos, las glándulas suprarrenales y otros tejidos pueden ser más efectivos para el tratamiento de PCa (Njar, V.C.O.; PCa (Njar, V. C. O.; Brodie, A. M. H., "Inhibidores de 17 α -hydroxylase-C_{17,20}-lyase (CYP17): Potential agents for the treatment of cáncer de próstata", Current Pharm. Design, 1999, 5: 163-180).

50 Con el fin de evitar efectos secundarios no deseados, los inhibidores de biosíntesis de andrógenos tienen que ser lo suficientemente específicos para no ser influenciados por la biosíntesis de corticosteroides. Una nueva estrategia prometedora para el tratamiento del cáncer de próstata es el desarrollo de inhibidores potentes y selectivos de CYP

17 ya que esto resultaría en la eliminación completa y exclusiva de biosíntesis de andrógenos como se sugiere en Current Medicinal Chemistry, 2005, 12, 1623-29.

Los compuestos del tipo esteroide y compuestos del tipo no esteroide ya son conocidos como inhibidores de C_{17,20}-liasa de esteroides. Los compuestos del tipo esteroide se describen en, por ejemplo, los documentos WO 92/15404, WO 93/20097, EP-A 288053, EP-A 413270 y similares. Como los compuestos del tipo no esteroide, por ejemplo, en los documentos WO94/27989, WO96/14090 y WO97/00257, los derivados de azol se describen en los documentos WO95/09157, los derivados de 1H-benzimidazol se describe en el documento US 5,491,161, los derivados de dihidronaftaleno se describen en el documento WO99/18075 y los derivados de naftaleno se muestran en el documento WO99/54309.

Se ha reportado una variedad de inhibidores esteroideos potentes e inhibidores no esteroideos de CYP17 y algunos han demostrado ser potentes inhibidores de producción de testosterona en modelos de roedores (Njar and Brodie, anteriormente). Jarman y sus colegas han descrito el impacto hormonal de su inhibidor de CYP17 más potente, abiraterona en pacientes Con cáncer de próstata (O'Donnell et al., "Hormonal impact of the 17 α -hydroxylase/C_{17,20}-lyase inhibitors abiraterone acetate (CB7630) in patients with cáncer de próstata", Br. J. Cancer, 2004, 90: 2317-2325). Se ha discutido la abiraterona en patentes tales como los documentos WO 200900132, WO 2008024485, WO 2006021776, WO 09509178, WO 09320097.

Los inhibidores no esteroides de moléculas pequeñas se han descrito por ejemplo en BMC 2004,12, (4313), el YM116, 2- (1H-imidazol-4-ilmetil)-9H-carbazol, y sus efectos en la disminución de síntesis de andrógenos suprarrenales al inhibir actividad C17-20 liasa en las células de carcinoma de la corteza suprarrenal en humanos NCI-H295 se han descrito por Ideyama Y, Kudoh M, Tanimoto K, Susaki Y, Nanya T, Nakahara T, Ishikawa H, Fujikura T, Akaza H, H Shikama en "Jpn. J. Pharmacol, 1999,79: No. 2 (213-20)". El inhibidor no esteroide novedoso del citocromo P450 (17 alfa-hidroxilasa/C17-20 liasa), YM116, y su función en la disminución de los pesos de próstata al reducir las concentraciones en suero de andrógenos suprarrenales y de testosterona en ratas se ha reportado por Ideyama Y, Kudoh M, Tanimoto K, Susaki Y, Nanya T, T Nakahara, Ishikawa H, Yoden T, Okada M, Fujikura T, Shikama H Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 1998,39:89 Meet. (384)

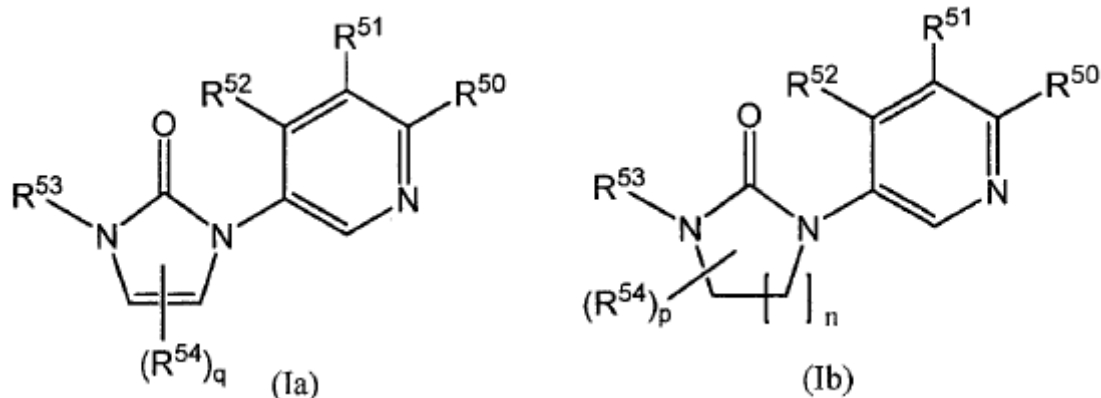
Se ha descrito la síntesis y evaluación biológica de los inhibidores no esteroides novedosos de esteroides 17,20 liasa por-Yoden T, Okada H, Kawaminami E, Kinoyama I, Ideyama Y, Isomura Y en Abstr. Pap. Am. Chem. Soc., 1997.213 Meet.: Pt. 2 (MEDI206)

Ilustrativos adicionales de los antecedentes de la invención son solicitudes de patente tales como los documentos US20080280864A1 o WO28154382A1.

Resumen

Se han mostrado que los compuestos descritos aquí son inhibidores de 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa.

Una realización de la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (Ia) o (Ib)



en donde:

n es 1, 2, o 3;

R⁵³ es

(i) un fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, difluorometilo, o ciano;

(ii) un bifenilo;

5 (iii) un fenilo fusionado seleccionado de naftalen-2-ilo, quinolin-6-ilo, 3,4-dihidro-2-oxo-quinolin-6-ilo, benzo [b] tiofen-5-ilo, benzo[d]isoxazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 1H-indazol-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, 1,2-dihidro-3-oxo-indazol- 6-ilo, indan-5-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, benzofuran-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran- 5-ilo, o benzo[1,3]dioxol-5-ilo donde dicho fenilo fusionado se sustituye opcionalmente con 1 a 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de cloro, fluoro, metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciano, o amino;

10 (iv) un heteroarilo de 5 a 6 membros seleccionado de isotiazol-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, o piridin-4-ilo, donde dicho isotiazol-4-ilo, dicho tiofen-2-ilo, dicho tiofen-3-ilo, y dicho piridin-4-ilo se sustituyen opcionalmente con fluoro, cloro, metilo, trifluorometilo, difluorometilo, o metoxi; o

15 (v) un heteroarilo fusionado seleccionado de tieno [3,2-c] piridin-2-ilo, tieno [3,2-c] piridin-3-ilo, tieno [3,2-c] piridin-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-7-ilo, o benzo [b] tiofen-2-ilo, donde dicho heteroarilo fusionado se sustituye opcionalmente con 1 a 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de fluoro, cloro, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, o amino;

R^{54} es alquilo (C_1-C_4), halo-alquilo (C_1-C_4) sustituido, o $-CH_2OH$;

p es 0, 1, 2; o 3;

q es 0, 1 o 2;

20 R^{50} , R^{51} y R^{52} son cada uno independientemente H, halo, $-OH$, $-CN$, alquilo (C_1-C_4), halo-alquilo (C_1-C_4) sustituido, hidroxiep 2 445 903 B1 alquilo (C_1-C_4) sustituido, $-(CH_2)_r$ -Oalquilo (C_1-C_4), $-(CH_2)_r$ -CH(Oalquilo (C_1-C_4))₂, $-NH_2$, $-N$ Halquilo (C_1-C_4), $-N$ (alquilo (C_1-C_4))₂, $-NHC(O)$ -alquilo (C_1-C_4), $-C(O)NH_2$, $-C(O)-N$ Halquilo (C_1-C_4), $-C(O)-N$ (alquilo (C_1-C_4))₂, o $-C(O)-O$ alquilo (C_1-C_4);

r es 0, 1 o 2;

25 con la condición que cuando R^{50} , R^{51} , y R^{52} son H y R^{53} es fenilo, R^{53} es no sustituido o sustituido con halógeno o CF_3 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización se proporciona un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En otra realización se proporciona un compuesto de la Fórmula (Ia), donde q es 0; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización se proporciona un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En otra realización se proporciona un compuesto de la Fórmula (Ib), en donde R^{54} es $-CH_3$ o CF_3 ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización se proporciona un compuesto de la Fórmula (Ib), en donde n es 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En otra realización se proporciona un compuesto de la Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib), en donde R^{50} es H o metilo; R^{51} es H, halo, metilo, trifluorometilo, metoxi, o $-C(O)OCH_3$; y R^{52} es halo, $-CN$, metilo, etilo, metoxi, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxipropan-2-ilo, difluorometilo, trifluorometilo, dimetoximetilo, $-NH_2$, o $-NHC(O)CH_3$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 En otra realización se proporciona un compuesto de la Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib), en donde R^{53} es fenilo, 4-cloro-3-fluoro-fenilo, m-tolilo, 3-metoxi-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 3-clorofenilo, 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 3-difluorometil-4-fluoro-fenilo, 3-ciano-4-fluorofenilo, 3-cianofenilo, 3-cloro-4-cianofenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- En otra realización se proporciona un compuesto de la Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib), en donde R^{53} es naftalen- 2-ilo, benzo [b] tiofen-5-ilo, 3-metil-benzo[d]isoxazol-5-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 3-amino-1H-indazol- 5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 3-amino-1H-indazol-6-ilo, 3-metil-1H-indazol-6-ilo, 3-trifluorometil-1H-indazol-6-ilo, benzotiazol-6-ilo, 1,2-dihidro-3-oxo-indazol-6-ilo, indan-5-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 3-metil-benzofuran-5-ilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, o 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 En otra realización se proporciona un compuesto de la Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib), R^{53} es benzotiazol-6- ilo, 3-metil-benzofuran-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 3-metil-1H-indazol-6-ilo, o 3-trifluorometil-1H-indazol-6-ilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 En otra realización se proporciona un compuesto de la Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib), en donde R^{53} es 5-metiltiofen- 2-ilo, 5-cloro-tiofen-2-ilo, 5-trifluorometil-tiofen-2-ilo, 5-difluorometil-tiofen-3-ilo, 5-metil-tiofen- 3-ilo, 2-metil-piridin-4-ilo, 2-trifluorometil-piridin-4-ilo, 2-cloro-piridin-4-ilo, o 2-metoxi-piridin-4-ilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 En otra realización se proporciona un compuesto de la Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib), en donde R^{53} es 4-clorotieno [3,2-c] piridin-2-ilo, 4-cloro-tieno [3,2-c] piridin-3-ilo, tieno [3,2-c] piridin-2-ilo, 3-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilo, benzo [b] tiofen-2-ilo, o 4-metiltieno [3,2-c] piridin-2-ilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En otra realización se proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste de
- 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(2-Cloro-piridin-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 20 1-(4-Cloro-tieno [3,2-c] piridin-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(1H-Indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(3-Difluorometil-4-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona;
- 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(5-metil-tiofen-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona;
- 1-(3-Metil-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 25 1-Benzotiazol-6-il-4-metil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-Benzo [b] tiofen-5-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona;
- y 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En otra realización se proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste de
- 30 1-Naftalen-2-il-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona;
- 1-Benzo [b] tiofen-5-il-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(5-metil-tiofen-2-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 35 1-Benzo [b] tiofen-5-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(1H-Indazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(3-Metil-benzofuran-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(5-Cloro-tiofen-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

- 1-(3,4-Difluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 5 1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-m-tolil-imidazolidin-2-ona;
- 1-(3-Metoxi-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(2-Cloro-piridin-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 10 1-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-fenil-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(3-trifluorometil-fenil)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(2-Metoxi-piridin-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(5-Difluorometil-tiofen-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 15 1-(3-Cloro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(3-Difluorometil-4-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(5-metil-tiofen-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-Cloro-tieno [3,2-c] piridin-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 20 1-(4-Cloro-tieno [3,2-c] piridin-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(2-metil-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(3-Metil-benzo[d]isoxazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(3-Metil-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 2-Fluoro-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo;
- 25 3-[3-(4-Metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo;
- 2-Cloro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo;
- 1-(1-Metil-1H-indazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(3-Amino-1H-indazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-tieno [3,2-c] piridin-2-il-imidazolidin-2-ona;
- 30 1-(1H-Indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

- 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-metoxi-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-difluorometil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-hidroximetil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-trifluorometil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 5 1-Indan-5-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(1H-Benzotriazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(3-Cloro-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-dimetoximetil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 10 1-Benzotiazol-6-il-3-(5-cloro-4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-Metilpiridin-3-il)-3-(5-(trifluorometil)tiofen-2-il)imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-Metilpiridin-3-il)-3-(4-metiltieno [3,2-c] piridin-2-il)imidazolidin-2-ona;
- 1-(Benzo[d]tiazol-6-il)-3-(4-(1-hidroxietil)piridin-3-il)imidazolidin-2-ona;.1-(Benzo[d]tiazol-6-il)-3-(4-etilpiridin-3-il)imidazolidin-2-ona;
- 15 1-(4-Metilpiridin-3-il)-3-(3-(trifluorometil)-1H-indazol-6-il)imidazolidin-2-ona;
- 1-Benzotiazol-6-il-4-metil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-Benzotiazol-6-il-4-etil-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona;
- 1-Benzotiazol-6-il-4-etil-3-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazol-2-ona;
- 1-Benzotiazol-6-il-3-piridin-3-il-4-trifluorometil-imidazolidin-2-ona;
- 20 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;
- 1-Benzotiazol-6-il-4-metil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 3-Benzotiazol-6-il-1-piridin-3-il-4-trifluorometil-imidazolidin-2-ona;
- 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-4-trifluorometil-imidazolidin-2-ona;
- 1-Benzotiazol-6-il-4,5-dimetil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 25 1-Benzotiazol-6-il-3-(6-fluoro-4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 3-(3-Benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida;
- 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-metil-5-trifluorometil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-Isotiazol-4-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(5-trifluorometil-tiofen-2-il)-imidazolidin-2-ona;
- 30 1-Benzotiazol-6-il-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(4-metil-tieno [3,2-c] piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona;

1-Benzotiazol-6-il-3-[4-(1-hidroxietil)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona;

1-Benzotiazol-6-il-3-(4-etil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(3-trifluorometil-1H-indazol-6-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(3-Ciclopropil-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

5 3-Benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-Benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona;

1-Benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

3-Benzotiazol-6-il-4-metil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-Benzotiazol-6-il-4-metil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

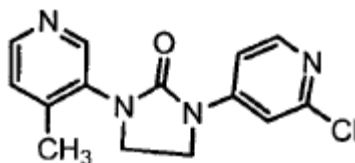
10 1-Benzotiazol-6-il-4,5-dimetil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-Benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona; y

3-Benzotiazol-6-il-4-metil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En otra realización se proporciona un compuesto que es 1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Otros compuestos incluyen aquellos descritos en la sección de Ejemplo adelante, en particular, aquellos compuestos que tienen un IC₅₀ menor de 1 μM (o 1,000 nM), preferiblemente, menos de 500 nM, más preferiblemente, menos de 100 nM.

En otro aspecto de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (1a) o (1b) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica opcionalmente comprende por lo menos un agente farmacéutico adicional (agentes farmacéuticos adecuados se describen aquí adelante).

25 En aún otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (1a) o (1b), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o síndrome mediado por inhibición de Cyp17.

30 Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de acuerdo con Fórmula (1a) o (1b) para uso en terapia (por ejemplo, el uso de un compuesto de la Fórmula (1a) o (1b) para el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o síndrome mediado por inhibición de Cyp17).

Aún otro aspecto de la presente invención incluye el uso de un compuesto de la Fórmula (1a) o (1b), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o síndrome mediado por inhibición de Cyp17 que comprende la etapa de administrar

35 (i) una primera composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable; y

(ii) una segunda composición que comprende por lo menos un agente farmacéutico adicional y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable; en donde dicho por lo menos un agente farmacéutico adicional es un agente anticancerígeno, agente quimioterapéutico, o compuesto antiproliferativo. Las primeras y segundas composiciones se pueden administrar ya sea de forma simultánea o secuencial en cualquier orden.

- 5 En una realización particular para cada uno de los usos descritos anteriormente, la enfermedad, trastorno, o síndrome se selecciona del grupo que consiste de cáncer (en particular, cáncer de próstata) e inflamación.

Definiciones

10 Como se utiliza aquí, los términos “alquilo” se refieren a un radical hidrocarburo de la fórmula general C_nH_{2n+1} . El radical alcano puede ser recto o ramificado. Por ejemplo, el término “alquilo (C1-C6)” se refiere a un grupo alifático monovalente, recto o ramificado que contiene 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, neopentilo, 3,3-dimetilpropilo, hexilo, 2-metilpentilo, y similares). De forma similar, la porción alquilo (es decir, unidad estructural de alquilo) de un grupo alcoxi, acilo (por ejemplo, alcanilo), alquilamino, dialquilamino, y alquiltio tienen la misma definición como anteriormente.

15 “Alquilo sustituido con halo” se refiere a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, sustituido con por lo menos un átomo de halógeno. Por ejemplo, cuando el átomo de halógeno es flúor, grupos haloalquilo comunes incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2,1,1-pentafluoroetilo, y similares. También se incluye la sustitución de halógeno mezclada (por ejemplo, clorofluorometilo).

20 El término “alquenilo” se refiere a un grupo monovalente derivado de un hidrocarburo que tiene por lo menos un enlace doble carbono a carbono. El término “alquenilo C_2-C_6 ” se refiere a un grupo monovalente derivado de un hidrocarburo que tiene dos a seis átomos de carbono y que comprende por lo menos un enlace doble carbono a carbono. El grupo alquenilo puede ser no ramificado o ramificado. Ejemplos representativos de alquenilo incluyen vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, y así sucesivamente.

25 El término “alquinilo” se refiere a un grupo monovalente derivado de un hidrocarburo que tiene por lo menos un enlace triple carbono a carbono. El término “alquinilo C_2-C_6 ” se refiere a un grupo monovalente derivado de un hidrocarburo que tiene dos a seis átomos de carbono y que comprende por lo menos un enlace triple carbono a carbono. El grupo alquinilo puede ser no ramificado o ramificado. Ejemplos representativos incluyen etinilo, propinilo, butin-1-ilo, butin-2-ilo, y así sucesivamente.

30 El término “hidroxi-alquilo sustituido” se refiere a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, sustituido con uno o más grupos hidroxilo (-OH) (por ejemplo, $-CH_2OH$, $-CH(OH)_2$, $-CH(OH)-CH_2OH$, $-CH(OH)-CH_3$, y así sucesivamente). Preferiblemente, el grupo alquilo se sustituye con 1 a 2 grupos hidroxilo, más preferiblemente un grupo hidroxilo.

“Halógeno” o “halo” puede flúor, cloro, bromo o yodo (preferidos como sustituyentes halógenos son flúor y cloro).

35 El término “oxo” o $-C(O)-$ se refiere a un grupo carbonilo. Por ejemplo, un grupo cetona, aldehído, o parte de un ácido, éster, amida, lactona, o lactama.

40 Los términos “anillo carbocíclico parcialmente o completamente saturado” (también denominado como “cicloalquilo parcialmente o completamente saturado”) se refiere a anillos no aromáticos que son ya sea parcialmente o completamente hidrógenoados y pueden existir como un anillo único, anillo bicíclico o un anillo en espiral. A menos que se especifique de otra forma, el anillo carbocíclico es generalmente un anillo de 3 a 8 miembros. Por ejemplo, los anillos carbocíclicos parcialmente o completamente saturados (o cicloalquilos) incluyen grupos tales como ciclopropilo, ciclopropenilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, norbornilo (biciclo[2.2.1]heptilo), norbornenilo, biciclo[2.2.2]octilo, y similares.

45 El término “anillo heterocíclico parcialmente saturado o completamente saturado” (también denominado como “heterociclo parcialmente saturado o completamente saturado”) se refiere a anillos no aromáticos que son ya sea parcialmente o completamente hidrógenoados y pueden existir como un anillo único, anillo bicíclico o un anillo en espiral. A menos que se especifique de otra forma, el anillo heterocíclico es generalmente un anillo de 3 a 6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos (preferiblemente 1 o 2 heteroátomos) cada uno seleccionado independientemente de azufre, oxígeno y/o nitrógeno. Anillos heterocíclicos parcialmente saturados o completamente saturados incluyen grupos tales como epoxi, aziridinilo, tetrahydrofuranilo, dihydrofuranilo, dihidropiridinilo, pirrolidinilo, N-metilpirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazolidinilo, 2H-piraniilo, 4H-piraniilo, 2H-cromenilo, oxazinilo, morfolino, tiomorfolino, tetrahydrotienilo, tetrahydrotienil 1,1-dióxido, y similares. A menos que se especifique de otra forma, el anillo heterocíclico se puede adherir a través de cualquier miembro de anillo.

El término “fenilo fusionado” se refiere a un grupo fenilo fusionado a otro anillo, tal como otro fenilo (es decir, naftaleno (por ejemplo, naftalen-2-ilo, naftalen-1-ilo), un cicloalquilo parcialmente o completamente saturado (por ejemplo, indan-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, o tetrahidronaftalenilo, etc.), un heteroarilo (por ejemplo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, benzotiazol-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, benzo [b] tiofen-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo, isoquinolin-8-ilo, indazol- 4-ilo, indazol-5-ilo, indazol-6-ilo, indazol-7-ilo, benzofuran-4-ilo, benzofuran-5-ilo, benzofuran-6-ilo, benzofuran-7- ilo, bencimidazol-4-ilo, o quinoxalin-6-ilo, benzooxazol-5-ilo, benzo[d]isoxazol-5-ilo, benzo[d]isoxazol-6-ilo, 1H-benzoimidazol- 4-ilo, 1H-benzoimidazol-5-ilo, 1H-benzoimidazol-6-ilo, 1H-benzoimidazol-7-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, etc.) o un heterociclo parcialmente saturado o completamente saturado (por ejemplo, indolin-4-ilo, indolin-5-ilo, indolin-6-ilo, indolin-7-ilo, 1,2-dihidroquinolin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-ilo, 2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazolilo, 2,3-dihidro-1H-indazolilo, 2,3-dihidrobencodioxazolilo, 2,3-dihidrobencodioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-indazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, etc.), donde el grupo se adhiere a través de uno de los átomos de carbono en el fenilo. Cuando se sustituye, el fenilo fusionado se puede sustituir en cualquiera de los átomos dentro del sistema fusionado. Por ejemplo, un grupo benzofuranilo se puede sustituir en la porción fenilo o furanilo del grupo benzofuranilo.

El término “heteroarilo” o “anillo heteroaromático” se refiere a unidades estructurales aromáticas que contienen por lo menos un heteroátomo (por ejemplo, oxígeno, azufre, nitrógeno o combinaciones de los mismos) dentro de un sistema de anillo aromático de 5 a 6 miembros (por ejemplo, pirrolilo, piridilo, pirazolilo, tienilo, furanilo, oxazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, triazinilo, pirimidilo, pirazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, etc.). Un anillo heteroarilo único típico es generalmente un anillo de 5 a 6 miembros que contiene uno a tres heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno.

El término “heteroarilo fusionado” se refiere a un grupo heteroarilo fusionado a otro anillo, tal como otro heteroarilo (por ejemplo purinilo, tieno [3,2-c] piridinilo (por ejemplo, tieno [3,2-c] piridin-2-il y tieno [3,2-c] piridin-3-ilo), imidazo[1,2-a]piridinilo (por ejemplo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-7-il y 3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-ilo), o benzo [b] tiofenilo, etc.), fenilo (por ejemplo, benzo [b] tiofen-2-ilo, benzo [b] tiofen-3-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, benzooxazol- 2-ilo, benzotiazol-2-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-3-ilo, isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo, isoquinolin-4-ilo, benzofuran- 2-ilo, benzofuran-3-ilo, indazol-3-ilo, bencimidazol-2-ilo, etc.), un cicloalquilo parcialmente o completamente saturado (por ejemplo, 4,5,6,7- tetrahidrobencodioxazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo, 4,5,6,7-tetrahidrobencodioxazolilo, 4,5,6,7-tetrahidrobencodioxazolilo, etc.), o un heterociclo parcialmente saturado o completamente saturado por ejemplo, 8,9-dihidro-7H-purinilo, 2,3-dihidrotieno [3,2-c] piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridin-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno [3,2-c] piridinilo, o 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridinilo, etc.), donde el grupo heteroarilo se adhiere a través de uno de los átomos en el anillo heteroarilo. Cuando se sustituye, el heteroarilo fusionado se puede sustituir en cualquiera de los átomos dentro del sistema fusionado. Por ejemplo, un grupo imidazo[1,2-a]piridinilo se puede sustituir en la porción imidazol o piridina del sistema fusionado.

La frase “cantidad terapéuticamente efectiva” significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad particular, afección, o trastorno, (ii) atenúa, aminora, o elimina uno o más síntomas de la enfermedad particular, afección, o trastorno, o (iii) previene o retrasa el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad particular, afección, o trastorno descrito aquí. El término “animal” se refiere a humanos (o hombre o mujer), animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos y caballos), animales del zoológico, animales marinos, aves, y otras especies de animales similares y.

La frase “farmacéuticamente aceptable” indica que la sustancia o composición debe ser compatible químicamente y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprenden una formulación, y/o el mamífero que se va a tratar con el mismo.

Los términos “que trata”, “tratar”, o “tratamiento” abarca ambos preventivos, es decir, tratamiento paliativo y profiláctico.

El término “compuestos de la presente invención” (a menos que se identifique específicamente de otro modo) se refiere a compuestos de la fórmula (Ia) y (Ib), profármacos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, y/o profármacos, hidratos y/o solvatos de los compuestos, sales, y/o profármacos, así como también, todos los estereoisómeros (que incluyen diastereoisómeros y enantiómeros), tautómeros y compuestos marcados isotópicamente.

Descripción Detallada

La presente invención proporciona compuestos y formulaciones farmacéuticas de los mismos que son útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por la inhibición de 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa.

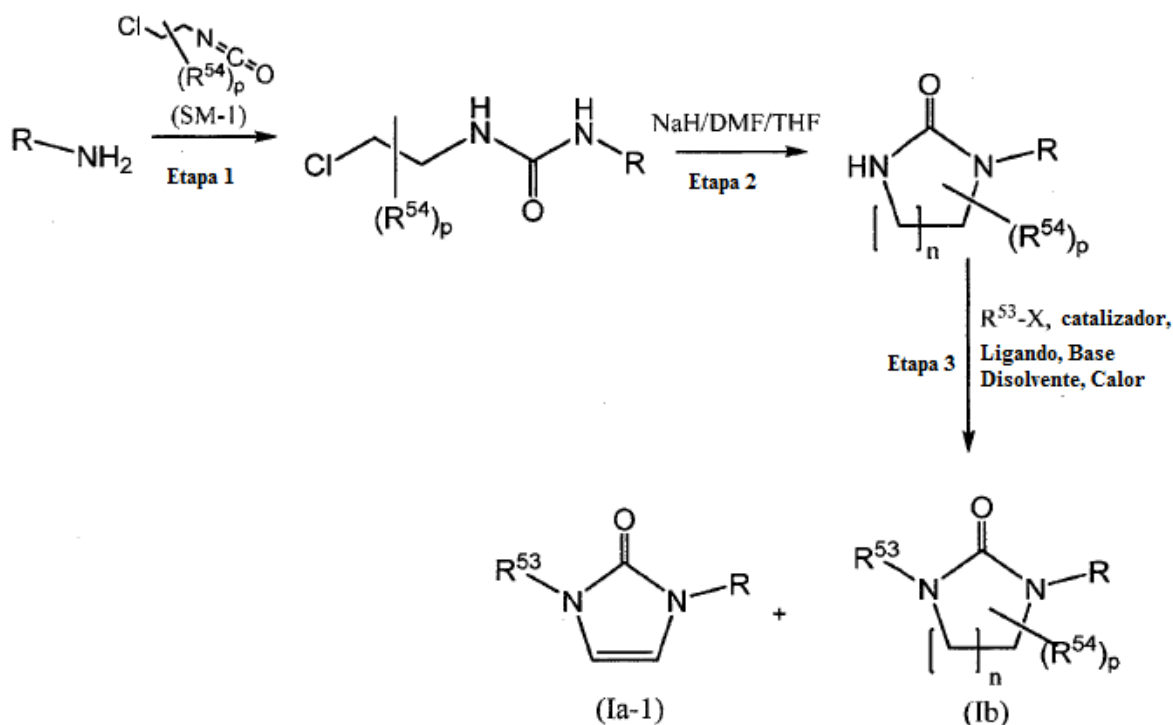
Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar mediante rutas sintéticas que incluyen procesos análogos a aquellos bien conocidos en la técnica química, particularmente a la luz de la descripción contenida aquí. Los materiales de partida están generalmente disponibles de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wis.) o se preparan fácilmente utilizando métodos bien conocidos por aquellos expertos en la técnica (por ejemplo, preparados por los métodos descritos generalmente en Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, que incluyen suplementos (también disponibles a través de la base de datos en línea Beilstein)).

Para propósitos ilustrativos, los esquemas de reacción representados adelante proporcionan rutas potenciales para sintetizar los compuestos de la presente invención así como intermediarios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, ver la sección de Ejemplos adelante. Aquellos expertos en la técnica apreciarán que se pueden utilizar otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque los materiales de partida específicos y reactivos se representan en los esquemas y se discuten adelante, otros materiales de partida y reactivos se pueden sustituir fácilmente para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Adicionalmente, muchos de los compuestos preparados por los Métodos descritos adelante se pueden modificar adicionalmente a la luz de esta descripción utilizando la química convencional bien conocida por aquellos expertos en la técnica.

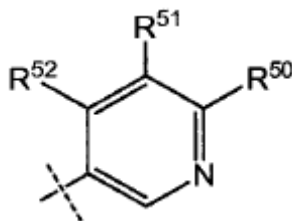
Los esquemas detallados adelante muestran esquemas generales para sintetizar compuestos aquí, los compuestos de la Fórmula (I), (II), (Ia) y (Ib)).

Esquemas Generales

Esquema 1



En el Esquema I anterior, R se representa por el siguiente grupo



Etapa-1 y 2:

Los productos intermedios de las Etapas 1 y 2 se pueden sintetizar utilizando métodos análogos a aquellos descritos por Kak-Shan Shia, et al., in J. Med. Chem., 2002, 45, 1644-1655 utilizando los materiales de partida deseados que están disponibles comercialmente o se sintetizan utilizando los procedimientos conocidos descritos en la técnica. Por ejemplo, se puede preparar una variedad de isocianatos de 2-cloroalquilo utilizando los métodos descritos por C K Johnson en J Org Chem (1967), 32(5), 1508-10. Los tiempos de reacción en ciertos casos se prolongan para aumentar el % de rendimiento cuando se compara con los rendimientos reportados en la referencia J Med Chem mencionada anteriormente.

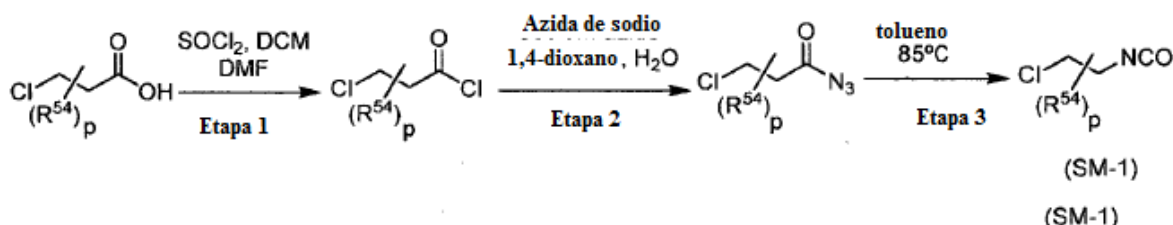
Etapa-3:

Los productos de la Etapa -2 obtenidos como se describió anteriormente se pueden convertir en los productos deseados al hacer reaccionar con los haluros de alquilo o arilo apropiados preferiblemente derivados de alquilo o arilo de cloro/bromo utilizando condiciones bien conocidas por aquellos expertos en la técnica, por ejemplo, las condiciones de acoplamiento Buchwald-Hartwig C-N o NaH/ DMF, y similares. Las condiciones preferidas son aquellas conocidas como la reacción "Buchwald-Hartwig", por ejemplo, en la presencia de (a) un catalizador, tal como yoduro de cobre, (b) una base, tal como fosfato de potasio o carbonato de cesio; y (c) un ligando, tal como trans-1, 2-diamino ciclohexano, en la presencia de disolventes adecuados (por ejemplo, 1, 4-dioxano) a temperaturas que varían desde aproximadamente temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente. Cuando p es cero, también se puede formar un compuesto de la Fórmula (Ia-1). Cuando se utiliza un grupo de protección, entonces se elimina el grupo de protección utilizando las condiciones apropiadas para el grupo de protección particular utilizado para producir compuestos de la presente invención. Para una descripción más detallada, véase Ejemplos 1 y 14 en la sección de Ejemplos adelante.

Alternativamente, los sustituyentes R^{53} y R se pueden introducir en el inverso. Por ejemplo, en lugar de iniciar con $R-NH_2$, $R^{53}-NH_2$ se utiliza como el material de partida. El grupo R luego se introduce en la etapa 3 al utilizar R-X en lugar de $R^{53}-X$. Véase, por ejemplo, el Ejemplo 79 en la sección de Ejemplos adelante para una descripción más detallada.

El esquema 2 describe cómo se puede elaborar el material de partida (SM-1) anterior donde R^{54} es diferente de hidrógeno.

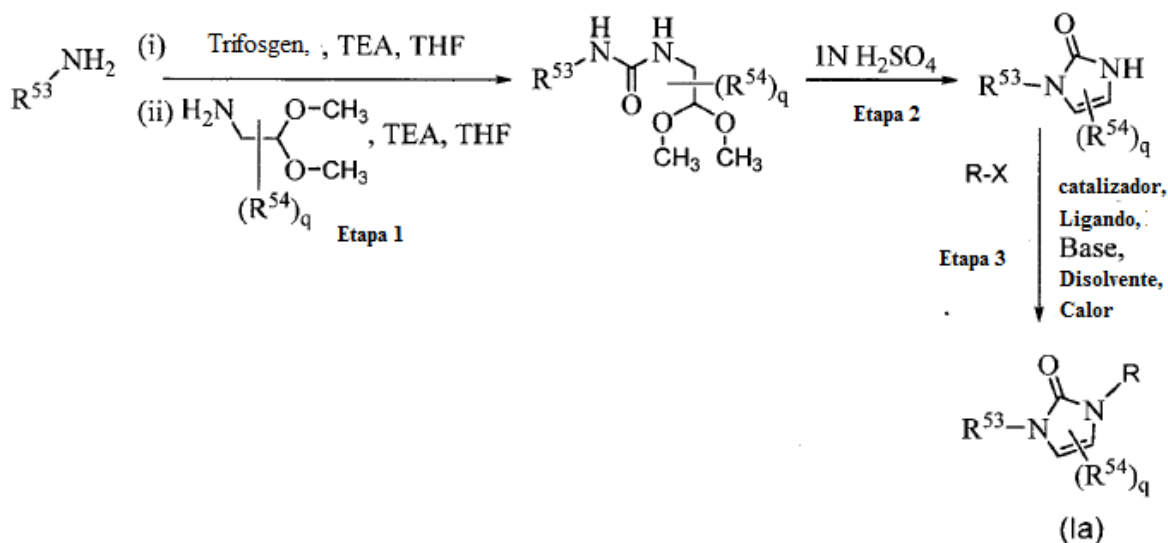
Esquema 2



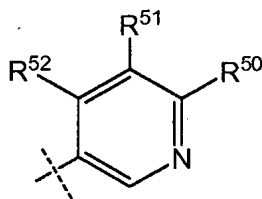
El ácido cloro carboxílico deseado se convierte primero en su correspondiente derivado de cloruro de ácido utilizando procedimientos bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, el derivado de ácido carboxílico se puede tratar con cloruro de tionilo en la presencia de dimetilformamida (DMF) y un disolvente (por ejemplo, diclorometano (DCM)). Se pueden utilizar otros agentes de cloración, por ejemplo, tricloruro de fósforo o pentacloruro de fósforo. El cloruro de ácido luego se puede convertir en su correspondiente azida por tratamiento con azida de sodio. La azida luego se convierte al isocianato (SM-1) deseado por la disposición de Curtius, por ejemplo, calentando la azida a temperaturas elevadas.

El Esquema 3 describe una síntesis para los compuestos de la presente invención que tienen un núcleo de 1H-imidazol-2(3H)-ona (compuestos de la Fórmula (I) o (Ia)).

Esquema 3



En el Esquema 3 anterior, r se representa por la siguiente unidad estructural Etapa 1:



5 Etapa-1

En la Etapa-1, ciertas aminas aromáticas o heteroaromáticas (en particular, 6-benzotiazolil amina, 5-benzo [b] tiofenil amina, 2-difluorometil-1-fluoro-fen-4-il amina, 2-metil-tiofene-4-il amina, y similares) pueden experimentar acoplamiento con 2,2-dimetoxi-etilamina a través de un intermedio de isocianato utilizando reactivos tales como trifosgen, trietilamina (TEA) y disolventes adecuados (por ejemplo, THF) para proporcionar los compuestos intermedios de 3-(2,2-dimetoxi-etil)-urea 1-sustituida correspondiente.

Etapa 2:

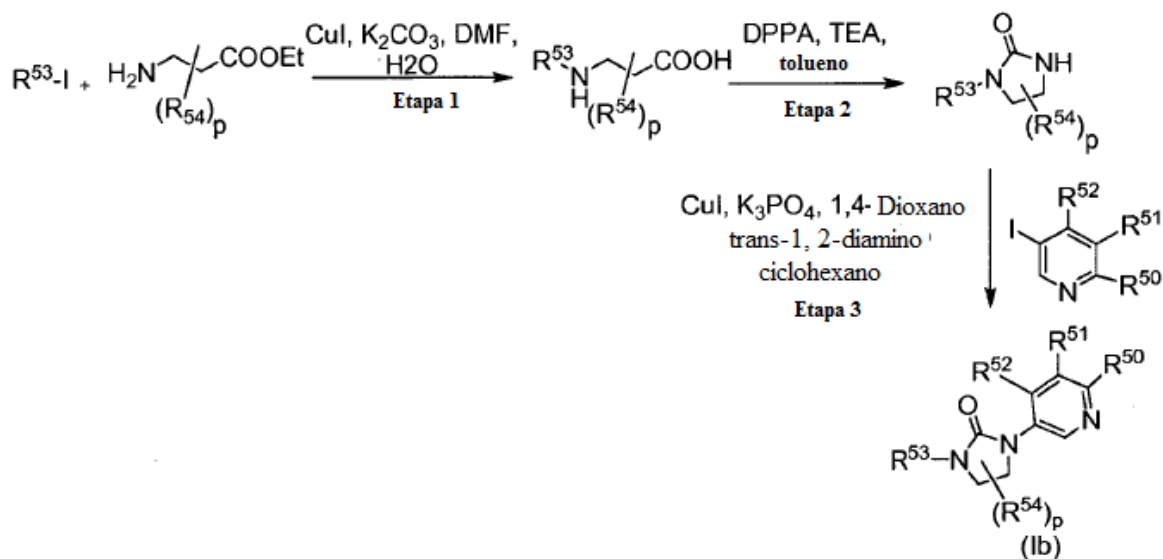
En la Etapa 2, se pueden preparar intermedios 1-sustituido-1H-imidazol-2(3H)-ona por métodos análogos a aquellos conocidos en la técnica, tal como los procedimientos descritos por T. Hafner, et al., in Synthesis (2007) 9, 1403-1411.

15 Etapa 3:

Los productos de Etapa 2 obtenidos como se describió anteriormente se pueden convertir en los productos deseados al hacer reaccionar con los haluros de arilo deseados preferiblemente derivados de yodo o bromo arilo utilizando condiciones tales como las condiciones de acoplamiento Buchwald-Hartwig C-N como se describe en el Esquema 1 anterior. Alternativamente, se puede preparar el producto a través de una N-arilación catalizada con cobre del intermedio de 1-sustituido-1H-imidazol-2(3H)-ona con calentamiento convencional (por ejemplo, $R^{53}-X$, $(CuOTf)_2 \cdot C_6H_6$, Cu:ligando: dibencilideneacetona(dba) = 1:5:1, en dioxano a aproximadamente 150° C). Véase, Hafner, et al., Synthesis (2007) 9, 1403-1411. Para una descripción más detallada, véase Ejemplo 142 en la sección de Ejemplos adelante.

El esquema 4 proporciona una síntesis alternativa para preparar los compuestos de la Fórmula (II) o (Ib).

Esquema 4

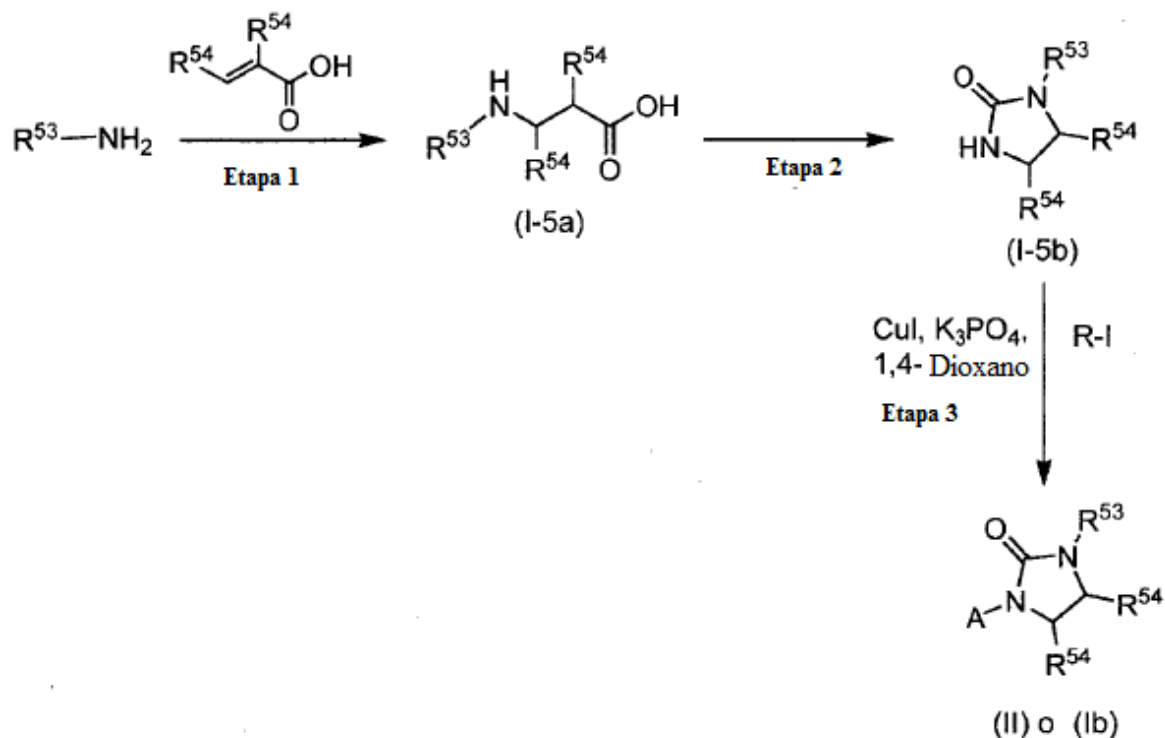


Se puede adherir el grupo R^{53} deseado al compuesto de amino carboxilato deseado a través de condiciones de acoplamiento Buchwald-Hartwig CN o NaH/ DMF, y similares. La urea cíclica luego se forma utilizando métodos análogos a aquellos descritos por Kak-Shan Shia, et al., in J. Med. Chem., 2002, 45, 1644-1655. Luego se puede acoplar el derivado de piridina a la imidazolina a través de una reacción de acoplamiento Buchwald-Hartwig C-N descrita previamente.

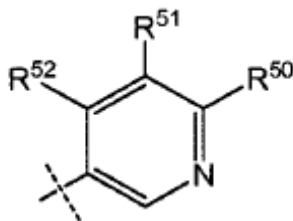
Alternativamente, se pueden preparar las 1H-imidazolin-2(3H)-onas disustituidas no asimétricas por otros métodos discutidos por T. Hafner, et al., en Synthesis (2007) 9, 1403-1411 (por ejemplo, Brazier, S.A, et al., J Chem Soc (1912), 101, 2352 y Schonherr, H.J., et al, Chem Ber (1970), 103, 1037).

El esquema 5 proporciona otra síntesis alternativa para preparar los compuestos de la Fórmula (II) o (Ib).

Esquema 5



En el Esquema 5 anterior, R se representa por el siguiente grupo



Se puede formar el Intermedio (I-5a) a través de una adición Michael de la amina ($R^{53}-NH_2$) deseada al ácido acrílico deseado utilizando procedimiento bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, la amina y ácido acrílico en un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno) se calientan a una temperatura elevada (por ejemplo, aproximadamente $70^\circ C$ a aproximadamente $100^\circ C$) bajo una atmósfera inerte. El intermedio de aminoácidos (I-5a) luego se puede ciclicizar para formar el intermedio de urea cíclica (I-5b). Por ejemplo, el intermedio de urea cíclica (I-5b) se puede formar al tratar el intermedio de aminoácidos (I-5a) con un agente de activación (por ejemplo, difenil fosforil azida (DPPA)) en la presencia de una amina (por ejemplo, trietilamina) y disolvente apropiado (por ejemplo, tolueno) a temperaturas elevadas. Se puede coplar el grupo A deseado al intermedio de urea cíclica (I-5b) utilizando las condiciones de acoplamiento estándar descrito anteriormente para formar el compuesto de la Fórmula (II) o (Ib).

La sección de Ejemplos adelante proporciona una descripción más detallada de los esquemas de síntesis así como otros procesos alternativos para fabricar compuestos de la presente invención, que se pueden modificar fácilmente (por ejemplo, sustituyendo diferentes materiales de partida) por aquellos expertos en la técnica.

Los compuestos e intermedios descritos aquí se pueden aislar y utilizar como el compuesto per se o su sal. Muchos de los compuestos representados por la Fórmula (I), (II), (Ia), y (Ib) son capaces de formar sales de adición de ácido, las sales de adición de ácido farmacéuticamente y particularmente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula (I), (II), (Ia) y (Ib) incluyen aquellas de ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos tales como ácido hidrohálico clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos monocarboxílicos alifáticos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico y ácido butírico, ácidos hidroxil alifáticos tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido málico o ácido tartárico, ácidos dicarboxílicos tales como ácido maleico o ácido succínico, ácidos carboxílicos, aromáticos tales como ácido benzoico, ácido p-clorobenzoico, ácido difenilacético o ácido trifenilacético, ácidos hidroxil aromáticos tales como ácido O-hidroxibenzoico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido 1-hidroxinaftaleno -2-carboxílico o ácido 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico, ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico o ácido bencenosulfónico. Estas sales se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula (I), (II), (Ia) o (Ib) mediante procedimientos conocidos que forman sales.

Los compuestos de la presente invención que contienen ácido, por ejemplo grupos carboxilo, también son capaces de formar sales con bases, en particular bases farmacéuticamente aceptables tales como aquellas bien conocidas en la técnica; dichas sales adecuadas incluyen sales metálicas, particularmente sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como sales de sodio, potasio, calcio o magnesio, o sales con amoníaco o aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables o bases farmacéuticamente o heterocíclicas tales como etanolaminas, bencilaminas o de piridina. Estas sales se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula (I), (II), (Ia) y (Ib) mediante procedimientos que forman sales conocidos.

En aquellos compuestos donde hay un átomo de carbono asimétrico, los compuestos existen en formas isoméricas ópticamente activas individuales o como mezclas de los mismos, por ejemplo, como mezclas diastereoméricas o racémicas. La presente invención abarca ambos isómeros R Y S ópticamente activos individuales, así como mezclas, por ejemplo, mezclas diastereoméricas o racémicas de los mismos.

La presente invención incluye todos los compuestos farmacéuticamente aceptables marcados con isótopos de la presente invención en donde uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa usualmente encontrado en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la invención comprenden isótopos de hidrógeno, tales como 2H y 3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{23}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P , y azufre, tales como ^{35}S .

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, el aumento en la semivida in vivo o menores requerimientos de dosificación, y por lo tanto, se pueden preferir en algunas circunstancias.

5 Los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos acompañantes y Secciones de Preparación utilizando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

10 Pueden existir los compuestos de la presente invención en formas solvatadas así como no solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares, y se pretende que la invención abarque ambas formas solvatadas y no solvatadas. Para propósitos de la presente invención, los solvatos (que incluyen hidratos) se consideran composiciones farmacéuticas, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), (II), (Ia) o (Ib) (o sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en combinación con un excipiente, en donde el excipiente es un disolvente.

15 Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de enfermedades, afecciones y trastornos mediados por la regulación de 17 α -hidroxilase/C_{17,20}-liasa (por ejemplo, cáncer (en particular, cáncer de próstata) o inflamación); En consecuencia, los compuestos de la presente invención (que incluyen las composiciones y procesos utilizados aquí) se pueden utilizar en la fabricación de un medicamento para las aplicaciones terapéuticas descritas aquí. Por lo tanto, otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20 Una formulación típica se prepara al mezclar un compuesto de la presente invención y un portador, diluyente o excipiente. Los portadores adecuados, diluyentes y excipientes son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica y se incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles en agua y/o hinchables, materiales o hidrófobos o hidrófilos, gelatina, aceites, disolventes, agua, y similares. El portador particular, diluyente o excipiente utilizado dependerá de los medios y propósitos para los que se aplica el compuesto de la presente invención. Los disolventes generalmente se seleccionan sobre la base de disolventes reconocidos por las personas expertas en la técnica como seguros (GRAS) para ser administrados a un mamífero. En general, los disolventes seguros son acuosos no tóxicos tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicol (por ejemplo, 25 PEG400, PEG300), etc. y mezclas de los mismos. Las formulaciones también pueden incluir uno o más reguladores, agentes estabilizantes, tensoactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, adyudantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica de los mismos) o ayuda en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

35 Las formulaciones se pueden preparar usando procedimientos convencionales de disolución y de mezcla. Por ejemplo, la sustancia de fármaco voluminosa (es decir, el compuesto de la presente invención o forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de complejación conocido)) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes. El compuesto de la presente invención se formula típicamente en formas de dosificación farmacéuticas para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y para dar al paciente un producto elegante y fácilmente manipulable.

40 La composición farmacéutica (o formulación) para aplicación se puede empaquetar en una variedad de maneras que dependen del método utilizado para administrar el fármaco. Generalmente, un artículo para distribución incluye un contenedor que tiene depositado en él la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los recipientes adecuados son bien conocidos para los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como botellas (plástico y vidrio), saquitos, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos, y similares. El contenedor también puede incluir un ensamblaje a prueba de manipulación para evitar acceso indiscreto al contenido del paquete. Adicionalmente, el contenedor tiene depositado en el mismo una etiqueta que describe el contenido del recipiente. La etiqueta también puede incluir advertencias apropiadas.

45 Un inhibidor de CYP17 de la presente invención se puede combinar útilmente con por lo menos un compuesto adicional farmacológicamente activo, particularmente en el tratamiento de cáncer. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención, como se definió anteriormente, se puede administrar simultáneamente, secuencialmente o por separado en combinación con uno o más agentes seleccionados de agentes de quimioterapia, por ejemplo, inhibidores de mitosis tales como un taxano (por ejemplo, paclitaxel o docetaxel), un alcaloide de vinca (por ejemplo, vincristina, vinblastina, vinorelbina o vinflunina) u otros agentes anticancerígenos, por ejemplo, cisplatina, 5-fluorouracilo o 5-fluoro-2-4 (1H, 3H)-pirimidinediona (5FU), flutamida o gemcitabina. Dichas combinaciones pueden 50 ofrecer ventajas significativas, que incluyen actividad sinérgica, en la terapia.

También se puede utilizar un compuesto de la presente invención en combinación con otros compuestos antiproliferativos. Dichos compuestos antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a inhibidores de aromatasa; antiestrógenos; inhibidores de topoisomerasa I; inhibidores de la topoisomerasa II; compuestos activos de microtúbulos; compuestos de alquilación; compuestos que inducen procesos de diferenciación celular; inhibidores de ciclooxigenasa; inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platino; compuestos dirigidos/de disminución de la actividad de una proteína o lípido quinasa y compuestos antiangiogénicos adicionales; compuestos que objetivan, reducen o inhiben la actividad de una proteína o fosfatasa de lípido; agonistas de gonadorelina; antiandrógenos; inhibidores de aminopeptidasa metionina; bifosfonatos; modificadores de respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de heparanasa; inhibidores de isoformas oncogénicas Ras; inhibidores de telomerasa; inhibidores de proteasoma, compuestos utilizados en el tratamiento de malignidades hematológicas; compuestos que objetivan, reducen o inhiben la actividad de la Flt-3; inhibidores de Hsp90 como 17-AAG (17-alilamino-Geldana-micina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetilaminoetilamino-17 desmetoxi geldana-micina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conforma Therapeutics; temozolomida (TEMODAL); inhibidores de la proteína cinesina de husillo, tales como SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline, o pentamidina/clorpromazina desde CombinatoRx; inhibidores de PI3K; inhibidores de RAF; aglutinantes EDG, compuestos antileucémicos, inhibidores de ribonucleótido reductasa, inhibidores de descarboxilasa S-adenosilmetionina, anticuerpos antiproliferativos u otros compuestos quimioterapéuticos. Adicionalmente, alternativamente o además se pueden utilizar en combinación con otros métodos de tratamiento del tumor, que incluyen cirugía, radiación ionizante, terapia fotodinámica, implantes, por ejemplo, con corticosteroides, hormonas, o se pueden utilizar como radiosensibilizadores. También, en tratamiento anti-inflamatoria y/o antiproliferativo, se incluye combinación con fármacos anti-inflamatorios. La combinación también es posible con sustancias antihistamínicas de fármacos, fármacos broncodilatorios, NSAID o antagonistas de receptores de quimioquinas.

El término "inhibidor de aromatasa" como se utiliza aquí se relaciona con un compuesto que inhibe la producción de estrógeno, es decir la conversión de los sustratos de androstenediona y la testosterona a estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a esteroides, especialmente atamestano, exemestano y formestano y, en particular, no esteroides, especialmente aminoglutetimida, rogletimida, piroglutetimida, trilostano, testolactona, cetoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. El exemestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca AROMASIN. El formestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca LENTARON. El Fadrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca AFEMA. El anastrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca ARIMIDEX. El letrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca FEMARA o FEMAR. El glutetimida amino se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial, ORIMETEN. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un inhibidor de aromatasa particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos del receptor de hormona, por ejemplo, tumores de mama.

El término "anti-estrógeno" como se utiliza aquí se refiere a un compuesto que antagoniza el efecto de estrógenos en el nivel del receptor de estrógeno. El término incluye, pero no se limita a tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno. El tamoxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca NOLVADEX. El clorhidrato de raloxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca EVISTA. El fulvestrant se puede formular como se describe en el documento US 4,659,516 o se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca FASLODEX. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un anti-estrógeno es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos del receptor de estrógeno, por ejemplo, tumores de mama.

El término "anti-andrógeno" como se utiliza aquí se refiere a cualquier sustancia que es capaz de inhibir los efectos biológicos de las hormonas androgénicas e incluyen, pero no se limitan a, bicalutamida (CASODEX), que se puede formular, por ejemplo, como se describe en el documento US 4,636,505.

El término "agonista de gonadorelina" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a abarelix, goserelina y acetato de goserelina. La goserelina se describe en el documento US 4,100,274 y se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca ZOLADEX. El Abarelix se puede formular, por ejemplo, como se describe en el documento US 5,843,901.

El término "inhibidor de topoisomerasa I" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a topotecan, gimatecán, irinotecán, camptotecina y sus análogos, 9-nitrocamptotecina y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (compuesto A1 en el documento WO99/17804). El irinotecan se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca CAMPTOSAR. El topotecan se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca HYCAMTIN.

El término “inhibidor de la topoisomerasa II” como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a las antraciclinas tales como doxorubicina (que incluyen formulación liposómica, por ejemplo CAELYX), daunorubicina, epirubicina, idarubicina y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etopósido y tenipósido. El etopósido se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca ETOPOPHOS. El tenipósido se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca VM 26-BRISTOL. La doxorubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca ADRIBLASTIN o ADRIAMICINA. La epirubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca FARMORUBICINA. La idarubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca ZAVEDOS. La mitoxantrona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca NOVANTRON.

El término “compuesto activo de microtúbulos” se relaciona con compuestos de estabilización de microtúbulos, desestabilización de microtúbulos e inhibidores de polimerización de microtubulina que incluyen, pero no se limitan a taxanos, por ejemplo, paclitaxel y docetaxel, alcaloides vinca, por ejemplo, vinblastina, especialmente sulfato de vinblastina, vincristina especialmente sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodermolidas, cochicina y epotilona y sus derivados, por ejemplo, epotilona B o D o derivados de los mismos. El paclitaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, TAXOL. El docetaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca TAXOTERE. El sulfato de vinblastina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca VINBLASTIN R.P. el sulfato de Vincristina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca FARMISTIN. La discodermolida se puede obtener, por ejemplo, como se describe en el documento 5,010,099. También se incluyen los derivados de epotilona que se describen en los documentos WO 98/10121, US 6,194,181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 y WO 00/31247. Especialmente se prefieren las epotilona A y/o B.

El término “compuesto de alquilación” como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán o nitrosourea (BCNU o Gliadel). La ciclofosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca CYCLOSTIN. La ifosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca HOLOXAN.

El término “antimetabolito antineoplásico” incluye, pero no se limita a, 5-Fluorouracilo o 5-FU, capecitabina, gemcitabina, compuestos desmetilantes de ADN, tales como 5-azacitidina y decitabina, metotrexato y edatrexato, y antagonistas de ácido fólico tales como pemetrexed. La capecitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca XELODA. La gemcitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca GEMZAR. El término “compuesto de platino” como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, carboplatino, cis-platino, cisplatino y oxaliplatino. El carboplatino puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca CARBOPLAT. El oxaliplatino se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca ELOXATIN.

El término “compuestos de objetivación/ de disminución de una proteína o la actividad quinasa de lípidos”; o una “proteína o actividad fosfatasa de lípido”; o “compuestos anti-angiogénicos adicionales” como se utiliza aquí incluyen, pero no se limitan a, la proteína tirosina quinasa y/o serina y/o inhibidores de quinasa treonina o inhibidores de quinasa de lípido, por ejemplo, a) compuestos que objetivan, reducen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), tales como los compuestos que objetivan, reducen o inhiben la actividad de PDGFR, especialmente compuestos que inhiben el receptor PDGF, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidinamina, por ejemplo, imatinib, SU101, SU6668 y GFB-111; b) compuestos que objetivan, reducen o inhiben la actividad de los receptores de factores de crecimiento fibroblastos (FGFR); c) compuestos que objetivan, reducen o inhiben la actividad del factor de crecimiento del receptor de la insulina I (IGF-IR), tales como compuestos que objetivan, reducen o inhiben la actividad de IGFIR, especialmente compuestos que inhiben la actividad del receptor de quinasa de IGF-I, tal como aquellos compuestos descritos en el documento WO 02/092599, o anticuerpos que objetivan el dominio extracelular del receptor de IGF-I o sus factores de crecimiento; d) compuestos que objetivan, reducen o inhiben la actividad de la familia tirosina quinasa del receptor Trk, o inhibidores de B4 efrina; e) compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la familia del receptor de tirosina quinasa Axl; f) compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de la tirosina quinasa del receptor Ret; g) compuestos que objetivan, reducen o inhiben la actividad de la tirosina quinasa del receptor Kit/SCFR, es decir, los receptores de tirosina quinasas c-kit - (parte de la familia PDGFR), tales como compuestos que objetivan, reducen o inhiben la actividad de la familia del receptor de c-kit de la tirosina quinasa, especialmente compuestos que inhiben el receptor c-kit, por ejemplo, imatinib; h) compuestos que objetivan, reducen o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl, sus productos de gen de fusión (por ejemplo quinasa BCR-Abl) y mutantes, tales como compuestos que objetivan, reducen o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-ABL y sus productos de fusión de gen, por ejemplo, un derivado de N-fenilo-2-pirimidina-amina, por ejemplo, imatinib o nilotinib (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 de ParkeDavis; o dasatinib (BMS-354825); i) compuestos que objetivan, reducen o inhiben la actividad de los miembros de la proteína quinasa C (PKC) y la familia Raf de serina/treonina quinasas, los miembros de MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, y miembros de la familia Ras/MAPK, y/o miembros de la familia

de las quinasas dependientes de ciclina (CDK) y son especialmente aquellos derivados de estaurosporina descritos en US 5,093,330, por ejemplo, midostaurina; ejemplos de compuestos adicionales incluyen por ejemplo, UCN-01, safingol, BAY 43-9006, Briostatina 1, Perifosina, Ilmofofina, RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; compuestos de isoquinolina tales como los descritos en el documento WO 00/09495; FTIs; BEZ235 (un inhibidor P13K) o AT7519 (inhibidor de CDK); j) compuestos que objetivan, reducen o inhiben la actividad de los inhibidores de quinasa de proteína-tirosina, tales como compuestos que objetivan, reducen o inhiben la actividad de inhibidores de quinasa de proteína-tirosina incluyen mesilato de imatinib (GLEEVEC) o tirfostina. Una tirfostina es preferiblemente un compuesto de peso molecular bajo (peso molecular <1.500), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente un compuesto seleccionado de la clase de bencilidenomalonitrilo o el S-arilbencenomalonitrilo o clase de compuestos quinolina bisustrato, más especialmente cualquier compuesto seleccionado del grupo que consiste en Tirfostina A23/RG-50810; AG 99; Tirfostina AG 213; Tirfostina AG 1748; Tirfostina AG 490; Tirfostina B44; Tirfostina B44 enantiómero (+); Tirfostina AG 555; AG 494; Tirfostin AG 556, AG957 y éster de adamantilo de ácido adapostina (4 - {[2,5-dihidroxifenil] metil] amino}-benzoico; NSC 680410, adafostina); k) COMEP 2 445 903 B1 libras que objetivan, reducen o inhiben la actividad de la familia del factor de crecimiento epidérmico de receptores tirosina quinasas (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo-o heterodímeros) y sus mutantes, tales como compuestos que objetivan, reducen o inhiben la actividad de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben los miembros de la familia tirosina quinasa del receptor de EGF, por ejemplo, Receptor de EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o se unen a EGF o ligandos relacionados con EGF, y son en particular aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales que se describen genérica y específicamente en el documento WO 97/02266, por ejemplo, el compuesto del ejemplo 39, o en el documento EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5,747,498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 y, especialmente, el documento WO 96/30347 (por ejemplo compuesto conocido como CP 358774), WO 96/33980 (por ejemplo, compuesto ZD 1839) y WO 95/03283 (por ejemplo compuesto ZM105180); por ejemplo trastuzumab (Herceptin), cetuximab (Erbix), Iressa, Tarceva, OSI-774, IC-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3, y derivados de 7H-pirrol-2,3-d] pirimidina que se describen en el documento WO 03/013541; y l) compuestos que objetivan, reducen o inhiben la actividad del receptor c-Met, tales como compuestos que objetivan, reducen o inhiben la actividad de c-Met, especialmente compuestos que inhiben la actividad de quinasa del receptor c-Met, o anticuerpos que objetivan el dominio extracelular de c-Met o unión a HGF.

Otros compuestos anti-angiogénicos incluyen compuestos que tienen otro mecanismo para su actividad, por ejemplo, no relacionado con inhibición de proteína o lípido quinasa por ejemplo, talidomida (THALOMID) y TNP-470.

Los compuestos que objetivan, reducen o inhiben la actividad de una proteína o fosfatasa de lípidos son por ejemplo, inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A, o CDC25, por ejemplo, ácido ocaidaico o un derivado del mismo.

Los compuestos que inducen procesos de diferenciación celular son por ejemplo, ácido retinoico, o tocoferol o tocotrienol.

El término inhibidor de la ciclooxigenasa como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, por ejemplo, Inhibidores Cox-2, ácido 5-alkil sustituido de 2-arilaminofenilacético y derivados, tal como celecoxib (CELEBREX), rofecoxib (VIOXX), etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alkil-2-arilaminofenilacético, por ejemplo, ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino) fenil acético, lumiracoxib.

El término "bisfosfonatos", como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, ácido etridrónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico y zoledrónico. El "Ácido etridrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca DIDRONEL. El "Ácido clodrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca BONEFOS. El "Ácido tiludrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca SKELID. El "Ácido pamidrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca AREDIA. El "Ácido alendrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca FOSAMAX. "El ácido ibandrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca BONDRANAT. El "Ácido risedrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca ACTONEL. El "Ácido zoledrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca ZOMETA.

El término "inhibidores de mTOR" se relaciona con compuestos que inhiben el objetivo mamífero de rapamicina (mTOR) y que poseen actividad antiproliferativa tal como sirolimus (Rapamune), everolimus (Certican[®]), CCI-779 y ABT578.

El término "inhibidor de la heparanasa" como se utiliza aquí, se refiere a compuestos que objetivan, reducen o inhiben la degradación de sulfato de heparina. El término incluye, pero no se limita a, PI-88.

El término "modificador de la respuesta biológica" como se utiliza aquí, se refiere a una linfoquina o interferones, por ejemplo, interferón.

El término “inhibidor de isoformas oncogénicas Ras”, por ejemplo, H-Ras, K-Ras, o N-Ras, como se utiliza aquí, se refiere a compuestos que objetivan, reducen o inhiben la actividad oncogénica de Ras por ejemplo, un “inhibidor de farnesiltransferasa” por ejemplo, L-744.832, DK8G557 o R115777 (Zarnestra).

5 El término “inhibidor de la telomerasa” como se utiliza aquí, se refiere a compuestos que objetivan, reducen o inhiben la actividad de la telomerasa. Los compuestos que objetivan, reducen o inhiben la actividad de la telomerasa son especialmente compuestos que inhiben el receptor telomerasa, por ejemplo, telomestatina.

El término “inhibidor de aminopeptidasa metionina” como se utiliza aquí, se refiere a compuestos que objetivan, reducen o inhiben la actividad de aminopeptidasa metionina. Los compuestos que objetivan, reducen o inhiben la actividad de aminopeptidasa metionina son por ejemplo, bengamida o un derivado de la misma.

10 El término “inhibidor del proteasoma” como se utiliza aquí, se refiere a compuestos que objetivan, reducen o inhiben la actividad de la proteasoma. Los compuestos que objetivan, reducen o inhiben la actividad de la proteasoma incluyen por ejemplo, Bortezomid (Velcade) y MLN 341. El término “inhibidor de matriz de metaloproteinasas” o (inhibidor “MMP”) como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, inhibidores peptidomiméticos y no peptidomiméticos de colágeno y derivados de tetraciclina, por ejemplo, inhibidor peptidomimético de hidroxamato, batimastat y su marimastat biodisponible oralmente análogo (BB-2516), prinomastat (AG3340), metastat (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B o AAJ996. El término “compuestos utilizados en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas” como se utiliza aquí incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de tirosina quinasa similares a FMS por ejemplo, compuestos que objetivan, reducen o inhiben la actividad de los receptores de tirosina quinasa similares a FMS (FLT-3R); interferón, 1-b-D-arabinofuransilcitosina (ara-C) y bisulfan; y inhibidores de ALK, por ejemplo, compuestos que objetivan, reducen o inhiben la actividad de la cinasa del linfoma anaplásico. Los compuestos que objetivan, reducen o inhiben la actividad de los receptores de tirosina quinasa de tipo FMS (FLT-3R) son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben los miembros de la familia del receptor de quinasa Flt-3R, por ejemplo, PKC412, TKI258, midostaurina, un derivado de estaurosporina, SU11248 y MLN518.

25 El término “inhibidores de HSP90” como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, compuestos que objetivan, reducen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca del HSP90; que degradan, objetivan, reducen o inhiben las proteínas de cliente HSP90 a través de la ruta ubiquitina proteosoma. Los compuestos que objetivan, reducen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca del HSP90 son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la actividad ATPasa de la HSP90 por ejemplo, 17-alilamino, 17-demetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con geldanamicina; s inhibidores de HDAC y radicicol. Un inhibidor de la HSP90 ejemplo es AUY922.

35 El término “anticuerpos antiproliferativos” como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, el trastuzumab (Herceptin), Trastuzumab-DM1, Erbitux, bevacizumab (Avastin), rituximab (Rituxan), PRO64553 (anti-CD40) y 2C4 Anticuerpo . Por anticuerpos se entiende, por ejemplo, anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multi-específicos formados a partir de al menos 2 anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos siempre y cuando exhiban la actividad biológica deseada.

40 Para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (AML), los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar en combinación con terapias de leucemia estándar, especialmente en combinación con terapias utilizadas para el tratamiento de AML. En particular, los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar en combinación con, por ejemplo, inhibidores de farnesil transferasa y/u otros fármacos útiles para el tratamiento de AML, tales como Daunorubicina, Adriamicina, Ara-C, VP-16, Teniposida, Mitoxantrona, idarubicina, Carboplatino y PKC412.

El término “compuestos antileucémicos” incluye, por ejemplo, Ara-C, un análogo de pirimidina, que es la ribosa 2-alfahidroxi (arabinósido) derivado de desoxicitidina. También se incluye el análogo de purina de hipoxantina, 6-mercaptopurina (6-MP) y fosfato de fludarabina.

45 Los antagonistas de los receptores de somatostatina como se utiliza aquí se refiere a compuestos que van a objetivar, tratar o inhibir el receptor de somatostatina, tales como octreótido, y SOM230 (pasireotida).

50 Los métodos perjudiciales de las células tumorales se refieren a métodos tales como radiación ionizante. El término “radiación ionizante” mencionada anteriormente y en lo sucesivo significa radiación ionizante que se produce, ya sea como rayos electromagnéticos (tales como rayos X y rayos gamma) o partículas (como partículas alfa y beta). La radiación ionizante se proporciona en, pero no se limita a, terapia de radiación y se conoce en la técnica. Véase Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993).

El término “aglutinantes EDG” como se utiliza aquí, se refiere a una clase de inmunosupresores que modula la recirculación de linfocitos, como FTY720.

El término “inhibidores de ribonucleótido reductasa” se refiere a análogos nucleósidos de pirimidina o purina que incluyen, pero no se limitan a, fludarabina y/o arabinósido de citosina (ara-C), 6-tioguanina, 5-fluorouracilo, cladribina, 6-mercaptopurina (especialmente en combinación con ara-C contra ALL) y/o pentostatina. Inhibidores de la ribonucleótido reductasa son especialmente hidroxiurea o derivados de 2-hidroxi-1H-isoindol-1,3-diona tales como PL-1, PL-2, PL-3, PL-4, PL-5, PL-6, PL- 7 o PL-8 mencionados en Nandy et al., Acta Oncologica, vol. 33, N ° 8, pp 953-961 (1994).

El término “inhibidores de la S-adenosilmetionina descarboxilasa” como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a los compuestos descritos en el documento US 5,461,076.

También se incluye en particular aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales de VEGF descritos en el documento WO 98/35958, por ejemplo, 1 - (4-cloroanilino)-4- (4-piridilmetil) ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo, el succinato, o en los documentos WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819 y EP 0 769 947; aquellos como se describe por Prewett et al, Cancer Res., vol. 59, pp 5.209-5.218 (1999); Yuan et al., Proc Natl Acad Sci U S, vol. 93, pp 14765 a 14770 (1996); Zhu et al., Cancer Res., vol. 58, pp 3209-3214 (1998); y Mordenti et al., Toxicol Pathol, Vol. 27, No. 1, pp 14-21 (1999); en el documento WO 00/37502 y WO 94/10202; ANGIOSTATINA, descrito por O'Reilly et al., Cell, vol. 79, pp 315-328 (1994); ENDOSTATINA, descrito por O'Reilly et al., Cell, vol. 88, pp 277-285 (1997); amidas de ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; bevacizumab; o anticuerpos anti-VEGF o anticuerpos anti-receptor de VEGF, por ejemplo, aptámero rhuMAb, rhuFab, VEGF por ejemplo Macugon; inhibidores FLT-4, inhibidores FLT-3, anticuerpos VEGFR-2 IgG1, Angiozima (RPI 4610) y bevacizumab (Avastin).

La terapia fotodinámica como se utiliza aquí, se refiere a la terapia que utiliza ciertas sustancias químicas conocidas como compuestos fotosensibilizantes para tratar o prevenir el cáncer. Ejemplos de terapia fotodinámica incluye el tratamiento con compuestos, tales como por ejemplo, VISUDYNE y porfímero de sodio.

Los esteroides angiostáticos como se utiliza aquí, se refiere a compuestos que bloquean o inhiben la angiogénesis, tales como, por ejemplo, de anecortave, triamcinolona, hidrocortisona, 11-epihidrocortisol, cortexolona, 17-hidroxiprogesterona, corticosterona, desoxicorticosterona, testosterona, estrona y dexametasona. Los implantes que contienen corticosteroides se refiere a compuestos, tales como por ejemplo, fluocinolona, dexametasona.

“Otros compuestos quimioterapéuticos” incluyen, pero no se limitan a, alcaloides de plantas, compuestos hormonales y antagonistas; modificadores de respuesta biológica, preferiblemente linfoquinas o interferones; oligonucleótidos antisentido o derivados de oligonucleótidos; shRNA o siRNA; o compuestos misceláneos o compuestos con otros o mecanismos de acción desconocidos.

La estructura de los compuestos activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales se pueden tomar de la edición actual del compendio estándar “The Merck Index” o de bases de datos, por ejemplo, Patentes Internacionales (por ejemplo IMS World Publications).

EJEMPLOS

Las siguientes abreviaturas utilizadas en los ejemplos adelante tienen los significados correspondientes:

DIPA: Diisopropilamina

DPPA: Azida Difenilfosforilo

DCM: Diclorometano

DCE: Dicloroetano

DMF: N,N-Dimetilformamida

DMSO: Dimetilsulfóxido

TEA: Trietilamina

THF: Tetrahidrofurano

NaBH(OAc)₃: triacetoxi borohidruro de sodio

PTSA: ácido Para tolueno sulfónico

TES: Trietil silano

LiHMDS: bis(trimetilsilil)amida de litio

TEA: Trietil amina

Pd2(dba)₃: Tris(dibencilideneacetona) dipaladio(O)

5 TLC: Cromatografía de Capa Delgada

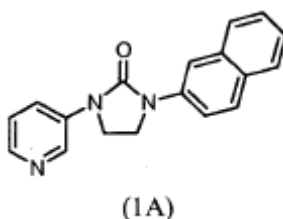
RMN: Resonancia Magnética Nuclear

LCMS: Espectrometría de masa - Cromatografía Líquida

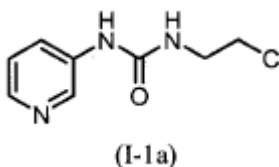
HPLC: Cromatografía Líquida de Alto Desempeño

Ejemplo 1

10 Preparación de 1-Naftalen-2-il-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (1A):



Etapla 1: Preparación del Intermedio 1-(2-Cloro-etil)-3-piridin-3-il-urea (I-1a):

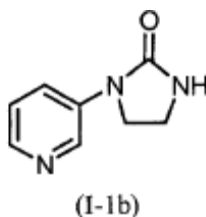


15 1-Cloro-2-isocianato-etano (560 mg, 5.31 mmol) se agrega en forma de gotas a una solución agitada de piridin-3-ilamina (500 mg, 5.31 mmol) en tolueno (10 mL) durante un periodo de 30 minutos a 0° C. La temperatura de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se monitorea por TLC (100% de acetato de etilo). La mezcla de reacción se filtra, se lava con tolueno y se seca bajo presión reducida para proporcionar 1.0g (98% de rendimiento) de 1-(2-Cloroetil)- 3-piridin-3-il-urea.

20 ¹H RMN (DMSO-D₆, 300MHz): δ 8.9 (br s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 6.5 (t, 1H), 3.65 (t, 2H), 3.45 (q, 2H)

pureza LCMS: 99.75%, m/z= 200.2(M+1)

Etapla 2: Preparación del Intermedio 1-Piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (I-1b):



25 1-(2-Cloro-etil)-3-piridin-3-il-urea (I-1a: 1000 mg, 5.0 mmol) en DFM seco (10 mL) se agrega a una solución agitada de hidruro de sodio (216mg, 9.0 mmol) en THF (10 mL) a 0° C La temperatura de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se monitorea por TLC (100% de acetato de etilo). La mezcla

de reacción se detiene con MeOH (5 mL) a 0° C. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y se divide en partes entre agua helada y cloroformo. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 800 mg (97% de rendimiento) de 1-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona.

¹H RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 8.75 (d, 1H), 8.2 (dd, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.15 (br s, 1H), 3.9 (m, 2H), 3.45 (m, 2H)

pureza LCMS: m/z= 164.2(M+1)

Etapas Finales: Preparación de 1-Naftalen-2-il-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (1A):

Yoduro de cobre (10.0 mg, 0.113 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (10.0 mg, 0.091 mmol) y carbonato de potasio (169 mg, 1.22 mmol) se agregan a una solución de 1, 4-dioxano (5 mL) previamente se purga con argón (10 minutos). La mezcla de reacción se purga con argón durante 10 minutos, seguido por la adición de 1-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (I-1b: 100 mg, 0.61 mmol) y 2-bromo naftaleno (126 mg, 0.61 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo a 110° C durante 15 horas. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en cloroformo). La mezcla de reacción se filtra a través de lecho de celita y el lecho se lava con cloroformo. La capa orgánica se concentra y la purificación mediante cromatografía de columna (utilizando gel de sílice de tamaño de malla de 60-120, 20% de acetato de etilo en hexano como eluyente) proporciona 48 mg (28% de rendimiento) de 1-naftalen-2-il-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona.

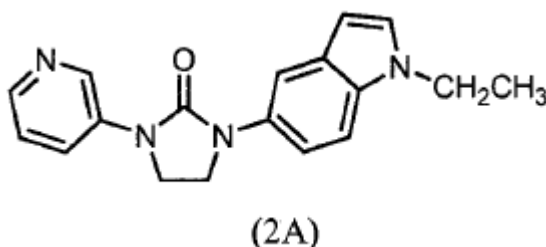
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.9 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.15-8.05 (m, 2H), 7.95-7.85 (m, 4H), 7.55-7.4 (m, 3H), 4.2-4.0 (m, 4H)

pureza LCMS: 98.57%; m/z= 290.0(M+1)

HPLC: 96.05%

Ejemplo de Referencia 2

Preparación de 1-(1-Etil-1H-indol-5-il)-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (2A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 1, 1-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (I-1b: 200 mg, 1.226 mmol) se hace reaccionar con 5-bromo-1-etil-1H-indol (274 mg, 1.226 mmol), 1,4-dioxano (10 mL), yoduro de cobre (23.3 mg, 0.1226 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (20.99mg, 1.839mmol) y carbonato de potasio (338mg, 2.452 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (30% de acetato de etilo en hexano), proporciona 185 mg del producto (49.33% de rendimiento).

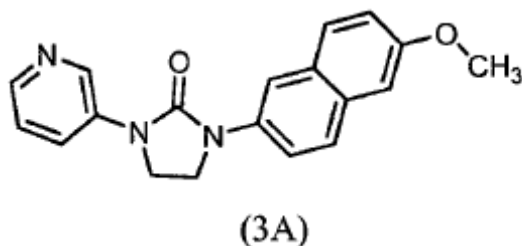
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.85-8.8 (br s, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.1-8.05 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.5 (s, 2H), 7.4-7.35 (m, 2H), 6.4 (d, 1H), 4.5 (q, 2H), 4.1-4.0 (m, 4H), 1.4 (t, 3H)

pureza LCMS: 96.97%, m/z = 307.0 (M+1)

HPLC: 98.74%

Ejemplo de Referencia 3

Preparación de 1-(6-Metoxi-naftalen-2-il)-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (3A):



5 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 1, 1-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (I-1b: 68.7 mg, 0.4217 mmol) se hace reaccionar con 2-bromo-6-metoxi-naftaleno (100 mg, 0.4217 mmol), 1, 4-dioxano (5 mL), yoduro de cobre (8.0 mg, 0.04217 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (7 mg, 0.0632 mmol) y carbonato de potasio (116 mg, 0.8432 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (50% de acetato de etilo en hexano), proporciona 72 mg del producto (55.22% de rendimiento).

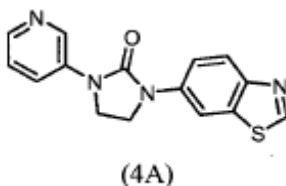
^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.9 (d, 1H), 8.3 (dd, 1H), 8.0-8.1 (m, 2H), 7.8 (m, 3H), 7.4 (m, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.15(dd, 1H), 4.2-4.0 (m, 4H), 3.85 (s, 3H)

pureza LCMS: 96.72%, m/z = 320.0 (M+1)

10 HPLC: 97.84%

Ejemplo 4

Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-3-pyridin-3-il-imidazolidin-2-ona (4A):



15 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 1, 1-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (I-1b: 62mg, 0.3831 mmol) se hace reaccionar con 6-yodo-benzotiazol (100 mg, 0.3831 mmol), 1, 4-dioxano (10 mL), yoduro de cobre (7 mg, 0.03831mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (6 mg, 0.5747 mmol) y carbonato de potasio (105 mg, 0.7662 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en cloroformo), proporciona 52 mg del producto (46.01 % de rendimiento).

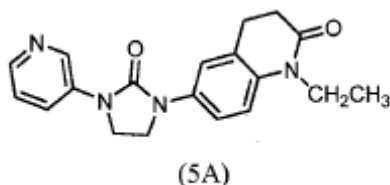
20 ^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 9.3 (s, 1H), 8.9 (d, 1H), 8.35-8.25 (m, 2H), 8.1-8.0 (m, 2H), 7.95 (dd, 1H), 7.45-7.4 (m, 1H), 4.2-4.0 (m, 4H)

pureza LCMS: 93.45%, m/z = 297.3 (M+1)

HPLC: 95.65%

Ejemplo 5

25 Preparación de 1-Etil-6-(2-oxo-3-piridin-3-il-imidazolidin-1-il)-3,4-dihidro-1H quinolin-2-ona (5A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 1, 1-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (I-1b: 95 mg, 0.5882 mmol) se hace reaccionar con 6-bromo-1-etil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (150 mg, 0.5882 mmol), 1, 4-dioxano (5 mL), yoduro de cobre (11 mg, 0.05882 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (10 mg, 0.08823 mmol) y carbonato de potasio (162 mg, 1.1764 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en cloroformo), proporciona 94 mg del producto (47.71% de rendimiento).

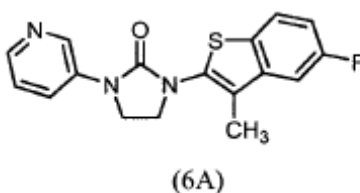
^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.85 (d, 1H), 8.3 (dd, 1H), 8.1-8.0 (m, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 4.0 (s, 4H), 3.9 (q, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.55-2.5 (m, 2H), 1.1 (t, 3H)

pureza LCMS: 99.16%, m/z = 337.3 (M+1)

HPLC: 95.77%

Ejemplo 6

Preparación de 1-(5-Fluoro-3-metil-benzo [b] tiofen-2-il)-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (6A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 1, 1-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (I-1b: 73 mg, 0.45 mmol) se hace reaccionar con 2-bromo-5-fluoro-3-metil-benzo [b] tiofeno (110 mg, 0.45 mmol), 1, 4-dioxano (5 mL), yoduro de cobre (8 mg, 0.045 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (7 mg, 0.0675 mmol) y carbonato de potasio (124 mg, 0.9 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en cloroformo), proporciona 90 mg del producto (61.64% de rendimiento).

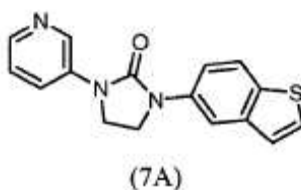
^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.9 (d, 1H), 8.3 (dd, 1H), 8.15-8.05 (m, 1H), 7.95-7.7 (m, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.45-7.4 (m, 1H), 7.3-7.2 (m, 1H), 4.15-4.0 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

pureza LCMS: 98.04%, m/z = 327.9 (M+1)

HPLC: 95.05%

Ejemplo 7

Preparación de 1-Benzo [b] tiofen-5-il-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (7A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 1, 1-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (I-1b: 93.6 mg, 0.5747 mmol) se hace reaccionar con 5-yodo-benzo [b] tiofeno (150 mg, 0.5747 mmol), 1, 4-dioxano (5 mL), yoduro de cobre (10 mg, 0.05747 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (9 mg, 0.0862 mmol) y carbonato de potasio (158.9 mg, 1.149 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en cloroformo), proporciona 70 mg del producto (41.42% de rendimiento).

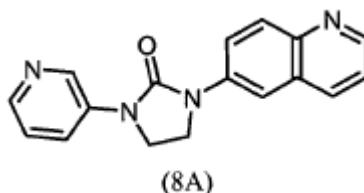
^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.9 (d, 1H), 8.3 (dd, 1H), 8.1-8.0 (m, 3H), 7.8-7.75 (m, 2H), 7.45-7.4 (m, 2H), 4.1-4.0 (m, 4H)

pureza LCMS: 97.11 %, m/z = 296.3 (M+1)

HPLC: 97.46%

10 Ejemplo 8

Preparación de 1-Piridin-3-il-3-quinolin-6-il-imidazolidin-2-ona (8A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 1, 1-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (I-1b: 117 mg, 0.7215 mmol) se hace reaccionar con 6-bromo-quinolina (150 mg, 0.7215 mmol), 1, 4-dioxano (5 mL), yoduro de cobre (13 mg, 0.07215 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (24.78 mg, 0.21645 mmol) y carbonato de potasio (199.49 mg, 1.1443 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en cloroformo), proporciona 125 mg del producto (60.09% de rendimiento).

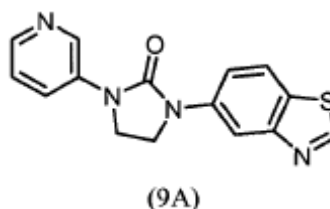
^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.9 (d, 1H), 8.8 (dd, 1H), 8.4-8.25 (m, 3H), 8.15-8.0 (m, 2H), 7.9 (d, 1H), 7.55-7.4 (m, 2H), 4.2-4.0 (m, 4H)

pureza LCMS: 98.99%, m/z = 291.1 (M+1)

HPLC: 98.55%

Ejemplo 9

Preparación de 1-Benzotiazol-5-il-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (9A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 1, 1-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (I-1b: 93.67 mg, 0.5747 mmol) se hace reaccionar con 5-yodo-benzotiazol (150 mg, 0.5747 mmol), 1, 4-dioxano (5 mL), yoduro de cobre (10.9 mg, 0.05747 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (19.65 mg, 0.1724 mmol) y carbonato de potasio (159mg, 1.1494mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en cloroformo) proporciona 105 mg del producto (61.76% de rendimiento).

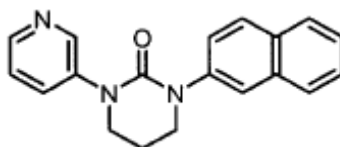
^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 9.4 (s, 1H), 8.9 (d, 1H), 8.35-8.25 (m, 2H), 8.2-8.05 (m, 2H), 8.0-7.9 (dd, 1H), 7.45-7.4 (m, 1H), 4.2-4.0 (m, 4H)

pureza LCMS: 98.09%, m/z = 296.9 (M+1)

HPLC: 95.27%

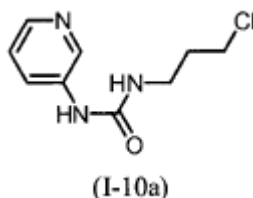
Ejemplo 10

Preparación de 1-Naftalen-2-il-3-piridin-3-il-tetrahidro-pirimidin-2-ona (10A):



5

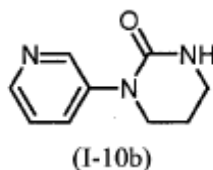
Etapla 1: Preparación del Intermedio 1-(3-Cloro-propil)-3-piridin-3-il-urea (I-10a):



10 1-Cloro-3-isocianato-propano (1.897 g, 15.873 mmol) se agrega en forma de gotas a una solución agitada de piridin-3-ilamina (1 g, 10.582 mmol) en tolueno (15 mL) durante un periodo de 30 minutos a 0° C. La temperatura de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción se monitorea por TLC (100% de acetato de etilo). La mezcla de reacción se filtra, se lava con tolueno y se seca bajo presión reducida para proporcionar 2.1 g (95.45% de rendimiento) de 1-(3-cloropropil)-3-piridin-3-il-urea.

15 ¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ; 8.65(brs, 1H), 8.5(d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.35(m, 1H), 6.4 (t, 1H), 3.65(t, 2H), 3.2 (q, 2H), 1.9(m,2H)

Etapla 2: 1-Piridin-3-il-tetrahidro-pirimidin-2-ona (I-10b):



20 1-(3-Cloro-propil)-3-piridin-3-il-urea (I-10a: 2.1 g, 9.859 mmol) en DFM seco (10 mL) se agrega a una solución de hidruro de sodio (487 mg, 10.154 mmol) en THF (2 mL) a 0° C. La temperatura de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se monitorea por TLC (100% de acetato de etilo). La mezcla de reacción se detiene con MeOH (5 mL) a 0° C, se concentra bajo presión reducida y se divide en partes entre agua enfriada con hielo y cloroformo. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 1.7 g (97.14% de rendimiento) de 1-piridin-3-il-tetrahidro-pirimidin-2-ona.

25 ¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.59(d, 1H), 8.3(dd, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.35(m, 1H), 6.75(brs, 1H), 3.7 (t, 2H), 3.35(m, 2H), 1.9 (m, 2H)

Etapla Final: Preparación de 1-Naftalen-2-il-3-piridin-3-il-tetrahidro-pirimidin-2-ona (10A):

30 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 1, 1-piridin-3-il-tetrahidro-pirimidin-2-ona (I-10b: 118 mg, 0.724 mmol) se hace reaccionar con 2-bromo-naftaleno (150 mg, 0.724 mmol), 1, 4-dioxano (5 mL), yoduro de cobre (13.79 mg, 0.0724 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (24.865 mg, 0.2172 mmol) y carbonato de potasio

(200 mg, 1.448 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en cloroformo) proporciona 75 mg del producto (35.71% de rendimiento).

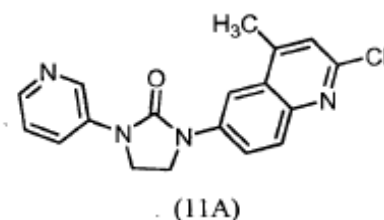
^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.65 (d, 1H), 8.35-8.3 (m, 1H), 7.95-7.75 (m, 5H), 7.6-7.4 (m, 4H), 3.95-3.8 (m, 4H), 2.3-2.2 (m, 2H)

5 pureza LCMS: 98.98%, m/z = 304.0 (M+1)

HPLC: 99.14%

Ejemplo 11

Preparación de 1-(2-Cloro-4-metil-quinolin-6-il)-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (11A):



10 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 1, 1-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (I-1b: 95.8 mg, 0.5882 mmol) se hace reaccionar con 6-bromo-2-cloro-4-metilquinolina (150 mg, 0.5882 mmol), 1, 4-dioxano (5 mL), yoduro de cobre (11.2 mg, 0.05882 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (20.20 mg, 0.1764 mmol) y carbonato de potasio (162.6 mg, 1.1764 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en cloroformo) proporciona 70 mg del producto (35.17% de rendimiento).

15 ^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.85 (d, 1H), 8.4-8.3 (m, 2H), 8.15-7.95 (m, 3H), 7.5-7.4 (m, 2H), 4.3-4.0 (m, 4H), 2.6 (s, 3H)

pureza LCMS: 89.47%, m/z = 339.0 (M+1)

HPLC: 97.08%

Ejemplo de Referencia 12

20 Preparación de 1-(1-Hidroxiimino-indan-5-il)-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (12A):



25 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 1, 1-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (I-1b: 270 mg, 1.6587 mmol) se hace reaccionar con 5-bromo-indan-1-ona (350 mg, 1.6587 mmol), 1, 4-dioxano (10 mL), yoduro de cobre (31.59 mg, 0.165879 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (56.976 mg, 0.4976 mmol) y carbonato de potasio (458.63 mg, 3.3174 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en cloroformo) proporciona 300 mg de 1-(1-oxo-indan-5-il)-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (61.72% de rendimiento).

30 Clorhidrato de hidroxilamina (141 mg, 2.044 mmol) y acetato de sodio (167.6 mg, 2.044 mmol) en 5 mL de agua se agregan a una solución de 1-(3-oxo-indan-5-il)-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (200 mg, 0.6814 mmol) en etanol (7 mL). La mezcla de reacción se calienta a 90° C y se mantiene durante 6 horas. La mezcla de reacción luego se enfría a temperatura ambiente y el disolvente se destila a partir de la mezcla de reacción. El precipitado formado se recolecta, se lava con cloroformo y se seca bajo presión reducida para proporcionar 200 mg del producto (90% de rendimiento).

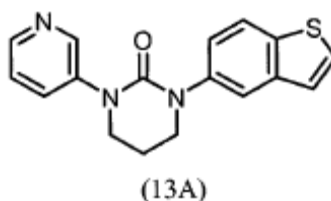
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 10.5 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.35-8.25 (br s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7-7.4 (m, 4H), 4.0 (s, 4H), 3.05-3.0 (m, 2H), 2.85-2.7 (m, 2H)

pureza LCMS: 98.13%, m/z = 309.2 (M+1)

HPLC: 83.39%

5 Ejemplo 13

Preparación de 1-Benzo [b] tiofen-5-il-3-piridin-3-il-tetrahidro-pirimidin-2-ona (13A):



10 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 1, 1-piridin-3-il-tetrahidro-pirimidin-2-ona (I-10b: 67.8 mg, 0.3831 mmol) se hace reaccionar con 5-yodo-benzo [b] tiofeno (100 mg, 0.3831 mmol), 1, 4-dioxano (5 mL), yoduro de cobre (7.29 mg, 0.03831 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (13.15 mg, 0.1149 mmol) y carbonato de potasio (106.1 mg, 0.7662 mmol) para proporcionar 15 mg del producto (17.5% de rendimiento).

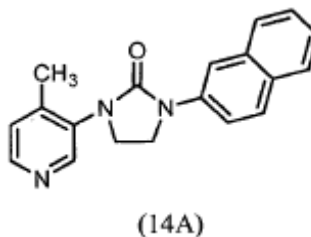
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.7-8.5 (br s, 1H), 8.4-8.3 (br s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85-7.75 (m, 3H), 7.45-7.35 (m, 3H), 3.9 (q, 4H), 2.35-2.25 (m, 2H)

15 pureza LCMS: 99.84%, m/z = 309.9 (M+1)

HPLC: 94.28%

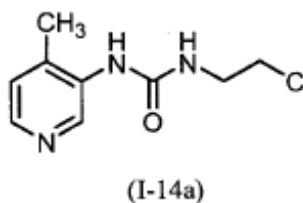
Ejemplo 14

Preparación de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona (14A):



20

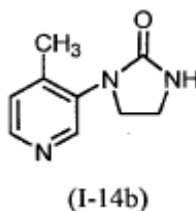
Etapas 1: Preparación del Intermedio 1-(2-Cloro-etil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-urea (I-14a):



1-Cloro-2-isocianato-etano (5.91 ml, 69.35 mmol) se agrega en forma de gotas a una solución agitada de 4-metilpiridin-3-ilamina (5 g, 46.23 mmol) en tolueno (180 mL) a 0° C. La temperatura de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se monitorea por TLC (5% de MeOH en cloroformo). La mezcla de reacción se filtra, se lava con tolueno y se seca bajo presión reducida para proporcionar 8.5 g (86% de rendimiento) de 1-(2-cloro-etil)-3-(4-metilpiridin-3-il)-urea.

¹H RMN (DMSO-D₆, 300MHz): δ 8.95 (s, 1H), 8.1 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 3.7 (t, 2H), 3.45 (q, 2H), 2.2 (s, 3H) LCMS: m/z= 214.1 (M+1)

Etapla 2: Preparación del Intermedio 1-(4-Metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b)



1-(2-Cloro-etil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-urea (I-14a: 8.5 g, 39.96 mmol) en DFM seco (150 mL) se agrega a una mezcla agitada de hidruro de sodio (2.87 g, 59.94 mmol) en THF (150 mL) a 0° C. La temperatura de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se monitorea por TLC. La mezcla de reacción se detiene con MeOH a 0° C, se concentra bajo presión reducida y se divide en partes entre agua helada y cloroformo. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 6.5 g (91% de rendimiento) de 1-(4-metilpiridin-3-il)-imidazolidin-2-ona.

¹H RMN (DMSO-D₆, 300MHz): δ 8.4 (s, 1H), 8.3 (m, 1H), 7.3 (d, 1H), 6.85 (br s, 1H), 3.8 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 2.25 (s, 3H)

pureza LCMS: 100%, m/z= 178.3 (M+1)

Etapla Final: Preparación de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona (14A):

Yoduro de cobre (21.5 mg, 0.113 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (0.041 mL, 0.339 mmol) y carbonato de potasio (313 mg, 2.26 mmol) se agregan a 1, 4-Dioxano (15 mL) previamente se burbujea con argón (10 minutos). La mezcla de reacción se burbujea con argón durante unos 10 minutos adicionales, seguido por la adición de 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 200 mg, 1.13 mmol) y 2-bromo naftaleno (234 mg, 1.13 mmol). La mezcla resultante se calienta a reflujo a 110° C durante 15 horas. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en cloroformo). La mezcla de reacción se filtra a través de celita y el lecho se lava con cloroformo. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. La purificación mediante cromatografía de columna (utilizando gel de sílice de tamaño de malla de 60-120, 1% de MeOH en cloroformo como eluyente) proporciona 250 mg (73% de rendimiento) de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona.

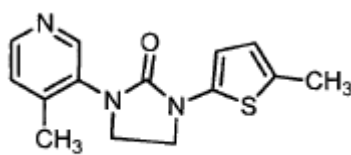
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.62 (s, 1H), 8.48-8.42 (m, 1H), 8.2 (dd, 1H), 8.0-7.85 (m, 4H), 7.55-7.4 (m, 3H), 4.4-4.25 (m, 2H), 3.95-4.1 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)

pureza LCMS: 98.31%, m/z= 304.1 (M+1)

HPLC: 97.55%

Ejemplo 15

Preparación de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(5-metil-tiofen-2-il)-imidazolidin-2-ona (15A):



(15A)

Yoduro de cobre (16 mg, 0.084 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (28.8 mg, 0.25 mmol) y fosfato de potasio (445 mg, 2.1 mmol) se agregan a 1, 4-Dioxano (10 mL) se desgasifica previamente con argón (10 minutos). La mezcla de reacción se purga con argón durante unos 10 minutos adicionales, seguido por la adición de 1-(4-metil-piridin-3- il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.84 mmol) y 2-bromo-5-metiltiofeno (150 mg, 0.84 mmol). La mezcla resultante se calienta a reflujo a 110° C durante 4 horas. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en cloroformo). La mezcla de reacción se filtra a través de celita y el lecho de celita se lava con cloroformo. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El concentrado se detiene con hielo, el precipitado formado se recolecta y se seca para proporcionar 170 mg (74% de rendimiento) de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(5-metil-tiofen-2-il)-imidazolidin-2-ona.

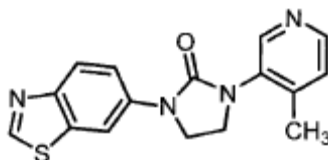
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 4.0 (s, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)

pureza LCMS: 98.84%, m/z = 274.0 (M+1)

HPLC: 97.43%

Ejemplo 16

Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (16A):



(16A)

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.847 mmol) se hace reaccionar con 6-yodo-benzotiazol (200.93 mg, 0.847 mmol), 1, 4-dioxano (20 mL), yoduro de cobre (16.135 mg, 0.0847 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (0.03 mL, 0.254 mmol) y carbonato de potasio (233.97 mg, 1.694 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en cloroformo) proporciona 130 mg del producto (49.6% de rendimiento).

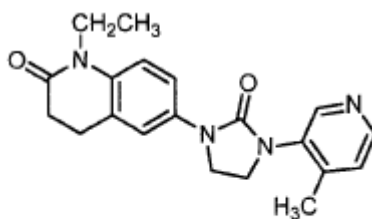
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 9.26 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.1-8.06 (m, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.0-3.92 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

pureza LCMS: 97.79%, m/z = 310.9 (M+1)

HPLC: 96.64%

Ejemplo 17

Preparación de 1-Etil-6-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (17A):



(17A)

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.847 mmol) se hace reaccionar con 6-bromo-1-etil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (215.15 mg, 0.847 mmol), 1,4-dioxano (0.03 mL, 0.254 mmol), yoduro de cobre (16.13 mg, 0.0847 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (0.03 mL, 0.254 mmol) y carbonato de potasio (233.97 mg, 1.694 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en cloroformo) proporciona 95 mg del producto (31.99%) en rendimiento.

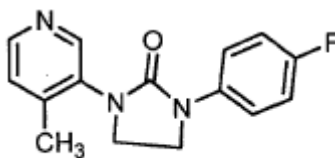
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.56-8.5 (br s, 1H), 8.42-8.38 (br s, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.1-3.85 (m, 6H), 3.35-3.25 (m, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.1 (t, 3H)

pureza LCMS: 96.43%, m/z = 351.0 (M+1)

HPLC: 96.26%

Ejemplo 18

Preparación de 1-(4-Fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (18A):



(18A)

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.8465 mmol) se hace reaccionar con 1-bromo-4-fluoro-benceno (148.1 mg, 0.8465 mmol), 1, 4-dioxano (25 mL), yoduro de cobre (16 mg, 0.08465 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (29 mg, 0.2539 mmol) y carbonato de potasio (468 mg, 3.3860 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en cloroformo) proporciona 100 mg del producto (43% de rendimiento).

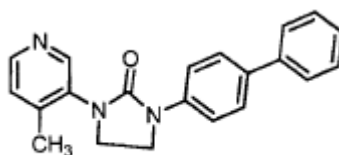
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.7-8.3 (m, 2H), 7.7-7.6 (m, 2H), 7.4-7.3 (br s, 1H), 7.2 (t, 2H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

pureza LCMS: 99.85%, m/z = 272.0 (M+1)

HPLC: 96.49%

Ejemplo 19

Preparación de 1-Bifenil-4-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (19A):



(19A)

5 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.8465 mmol) se hace reaccionar con 4-bromo-bifenilo (197.3 mg, 0.8465 mmol), 1, 4-dioxano (25 mL), yoduro de cobre (16 mg, 0.08465 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (29mg, 0.2539 mmol) y carbonato de potasio (468mg, 3.3860 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en cloroformo) proporciona 147 mg del producto (52% de rendimiento).

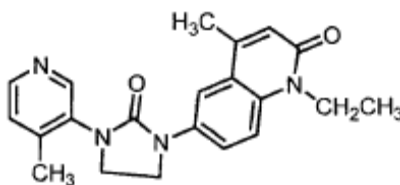
^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.6 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.8-7.6 (m, 6H), 7.45 (t, 2H), 7.35 (t, 2H), 4.1 (t, 2H), 4.0 (t, 2H), 2.3 (s, 3H)

pureza LCMS: 85.37%, m/z = 330.1 (M+1)

10 HPLC: 96.0%

Ejemplo 20

Preparación de 1-Etil-4-metil-6-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1H-quinolin-2-ona (20A):



(20A)

15 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 99 mg, 0.5597 mmol) se hace reaccionar con 6-bromo-1-etil-4-metil-1H-quinolin-2-ona (150 mg, 0.5597 mmol), 1, 4-dioxano (5 mL), yoduro de cobre (10.66 mg, 0.05597 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (19.22 mg, 0.1679 mmol) y carbonato de potasio (77.37 mg, 1.1194 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en cloroformo) proporciona 56 mg del producto (28.1 % de rendimiento).

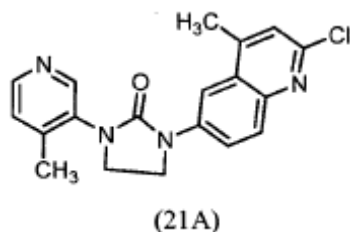
^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.0-7.85 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.25 (q, 2H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 1.15 (t, 3H)

pureza LCMS: 99.36%, m/z = 362.9 (M+1)

HPLC: 97.77%

25 Ejemplo 21

Preparación de 1-(2-Cloro-4-metil-quinolin-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (21A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 275.4 mg, 1.5564 mmol) se hace reaccionar con 6-bromo-2-cloro-4-metil-quinolina (400 mg, 1.5564 mmol), 1, 4-dioxano (10 mL), yoduro de cobre (29.649 mg, 0.15564 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (53.448 mg, 0.4668 mmol) y carbonato de potasio (430 mg, 3.112 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en cloroformo) proporciona 256 mg del producto (46.54% de rendimiento).

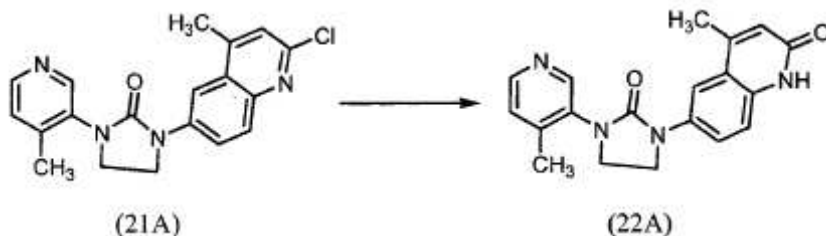
^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.45-8.3 (m, 2H), 8.0-7.9 (m, 2H), 7.5-7.45 (br s, 1H), 7.35 (d, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

pureza LCMS: 96.22%, m/z = 352.9 (M+1)

HPLC: 98.78%

Ejemplo 22

Preparación de 4-Metil-6-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1H-quinolin-2-ona (22A):



HCl 1 N (5mL) se agrega a 1-(2-cloro-4-metil-quinolin-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (21A: 50 mg, 0.1418 mmol). La mezcla de reacción se agita a 120° C durante la noche. La masa de reacción se enfría a 0° C, NaHCO_3 acuoso se agrega hasta que se alcanza un pH de aproximadamente 8. La mezcla de reacción se extrae con cloroformo. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra para proporcionar 38 mg del producto (80.85% de rendimiento).

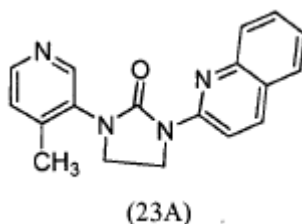
^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 11.5 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.85-7.8 (m, 2H), 7.4-7.3 (m, 2H), 6.5-6.4 (br s, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

pureza LCMS: 98.45%, m/z = 334.9 (M+1)

HPLC: 93.73%

Ejemplo de Referencia 23

Preparación de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-quinolin-2-il-imidazolidin-2-ona (23A):



- 5 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.84650 mmol) se hace reaccionar con 2-cloro-quinolina (138.4 mg, 0.84650 mmol), 1, 4-dioxano (30 mL), yoduro de cobre (16 mg, 0.08465 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (29 mg, 0.2539 mmol) y carbonato de potasio (468mg, 3.3860 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en DCM) proporciona 105 mg del producto (40.8% de rendimiento).

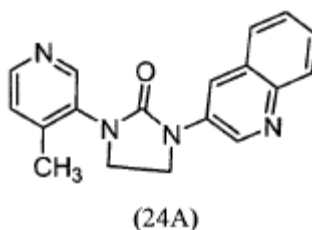
^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.6 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.9-7.8 (m, 2H), 7.75-7.65 (m, 1H), 7.5-7.45 (m, 1H), 7.4 (d, 1H), 4.3 (t, 2H), 4.0 (t, 2H), 2.3 (s, 3H)

pureza LCMS: 97.22%, m/z = 305.1 (M+1)

- 10 HPLC: 96.07%

Ejemplo de Referencia 24

Preparación de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-quinolin-3-il-imidazolidin-2-ona (24A):



- 15 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.847 mmol) se hace reaccionar con 3-bromo-quinolina (176.13 mg, 0.847 mmol), 1, 4-dioxano (15 mL), yoduro de cobre (16.13 mg, 0.0847 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (0.03 mL, 0.254 mmol) y carbonato de potasio (233.97 mg, 1.694 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en cloroformo) proporciona 190 mg del producto (73.76% de rendimiento).

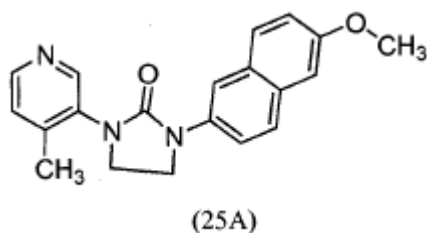
- 20 ^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 9.5 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.02-7.92 (m, 2H), 7.7-7.58 (m, 2H), 7.4 (d, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 4.05-3.9 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)

pureza LCMS: 98.34%, m/z = 305.2 (M+1)

HPLC: 95.64%

Ejemplo 25

- 25 Preparación de 1-(6-Metoxi-naftalen-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (25A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.847 mmol) se hace reaccionar con 2-bromo-6-metoxi-naftaleno (200.74 mg, 0.847 mmol), 1, 4-dioxano (15 mL), yoduro de cobre (16.13 mg, 0.0847 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (0.03 mL, 0.254 mmol) y carbonato de potasio (233.97 mg, 1.694 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en cloroformo) proporciona 85 mg del producto (30.08% de rendimiento).

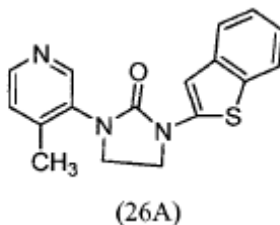
^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.62-8.58 (br s, 1H), 8.44-8.4 (br s, 1H), 8.28 (dd, 1H), 7.86-7.76 (m, 3H), 7.4 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 4.18-4.1 (m, 2H), 4.02-3.96 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)

pureza LCMS: 95.49%, m/z = 334.1 (M+1)

HPLC: 93.56%

Ejemplo 26

Preparación de 1-Benzo [b] tiofen-2-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (26A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 109.25 mg, 0.6171 mmol) se hace reaccionar con 2-bromo-benzo [b] tiofeno (150 mg, 0.6171 mmol), 1, 4-dioxano (5mL), yoduro de cobre (11.75 mg, 0.06171 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (21.19 mg, 0.1851 mmol) y carbonato de potasio (170.62 mg, 1.2342 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en cloroformo) proporciona 75 mg del producto (62.5% de rendimiento).

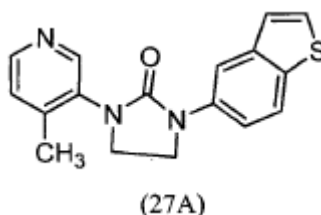
^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.35-7.25 (m, 1H), 7.2 (t, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.25-4.1 (m, 2H), 4.1-4.0 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

pureza LCMS: 97.09%, m/z = 310.1 (M+1)

HPLC: 92.27%

Ejemplo 27

Preparación de 1-Benzo [b] tiofen-5-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (27A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.847 mmol) se hace reaccionar con 5-bromo-benzo [b] tiofeno (180.5 mg, 0.847 mmol), 1, 4-dioxano (15 mL), yoduro de cobre (16.13 mg, 0.0847 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (0.03 mL, 0.254 mmol) y carbonato de potasio (233.97 mg, 1.694 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en cloroformo) proporciona 28 mg del producto in (10.69% de rendimiento).

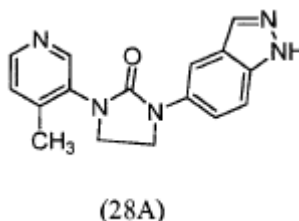
^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.75 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.04-7.98 (m, 2H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.4 (s, 3H)

pureza LCMS: 91.88%, m/z = 309.9 (M+1)

HPLC: 97.97%

Ejemplo 28

Preparación de 1-(1H-Indazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (28A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 0.095 g, 0.00058 mol) se hace reaccionar con 5-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol (0.170 g, 0.00058 mmol), 1, 4-dioxano (10 mL), yoduro de cobre (0.011 g, 0.00051 mol), trans-1,2-diamino ciclohexano (0.018g, 0.00016 mol) y carbonato de potasio (0.134 g, 0.00106 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en cloroformo) proporciona 0.24 g de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)- 1H-indazol-5-il]-imidazolidin-2-ona (97.5% de rendimiento).

TFA (0.096 g, 0.00084 mol) se agrega una solución de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)- 1H-indazol-5-il]-imidazolidin-2-ona (0.24 g, 0.00056 mol) en DCM (10 mL) a 0° C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en CHCl_3). La mezcla de reacción se concentra y el concentrado se purifica mediante HPLC preparativo para proporcionar 42 mg del producto (19.47% de rendimiento).

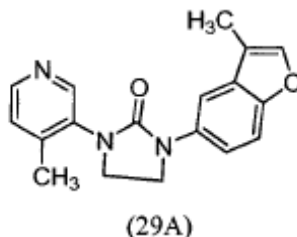
^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.06-8.0 (br s, 1H), 7.86-7.76 (m, 2H), 7.6-7.5 (m, 1H), 7.45-7.4 (m, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.4 (s, 3H)

pureza LCMS: m/z = 294.1 (M+1)

HPLC: 98.89%

Ejemplo 29

Preparación de 1-(3-Metil-benzofuran-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (29A):



- 5 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 105 mg, 0.8465 mmol) se hace reaccionar con 5-bromo-3-metil-benzofuran (197 mg, 0.9311 mmol), 1, 4-dioxano (10 mL), yoduro de cobre (20 mg), trans-1,2-diamino ciclohexano (40 mg) y carbonato de potasio (359 mg, 1.6930 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en cloroformo) proporciona 80 mg del producto (30.76% de rendimiento).

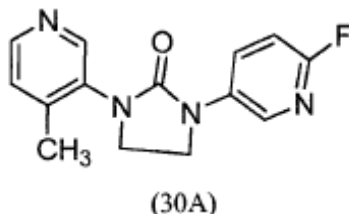
^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.54 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 3H), 7.22 (d, 1H), 4.19-4.1 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)

- 10 pureza LCMS: 96.84%, m/z = 307.9 (M+1)

HPLC: 96.37%

Ejemplo de Referencia 30

Preparación de 1-(6-Fluoro-piridin-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (30A):



- 15 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.8474 mmol) se hace reaccionar con 5-bromo-2-fluoro-piridina (87.7 mL, 0.8474 mmol), 1, 4-dioxano (10 mL), yoduro de cobre (16.13 mg, 0.084 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (30.5mL, 0.254mmol) y carbonato de potasio (234 mg, 1.695 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en cloroformo), seguida por HPLC preparativo proporciona 165 mg del producto (71.5% de rendimiento).
- 20

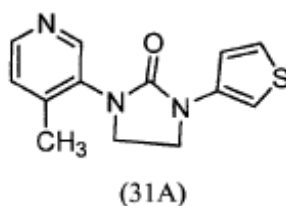
^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.6-8.4 (m, 3H), 8.2 (s, 1H), 7.3-7.2 (m, 1H), 7.0-6.9 (m, 1H), 4.2-4.0 (m, 4H), 2.4 (s, 3H)

pureza LCMS: 97.96%, m/z = 273.1 (M+1)

- 25 HPLC: 95.26%

Ejemplo 31

Preparación de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-tiofen-3-il-imidazolidin-2-ona (31A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.8474 mmol) se hace reaccionar con 3-bromo-tiofeno (79.4 mL, 0.8474 mmol), 1,4-dioxano (10 mL), yoduro de cobre (16.13mg, 0.084mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (30.5 mL, 0.254 mmol) y carbonato de potasio (234 mg, 1.695 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en cloroformo), seguida por HPLC preparativo proporciona 22 mg del producto (10% de rendimiento).

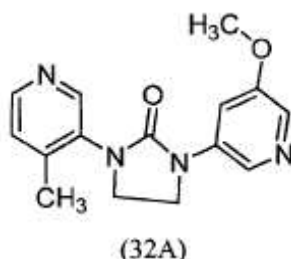
^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.1 (t, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

pureza LCMS: 97.96%, m/z = 260.0 (M+1)

HPLC: 97.4%

Ejemplo de Referencia 32

Preparación de 1-(5-Metoxi-piridin-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (32A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.847 mmol) se hace reaccionar con 3-bromo-5-metoxi-piridina (159.24 mg, 0.847 mmol), 1, 4-dioxano (15 mL), yoduro de cobre (16.13 mg, 0.0847 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (0.03 mL, 0.254 mmol) y carbonato de potasio (233.97 mg, 1.694 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en cloroformo), seguida por HPLC preparativo proporciona 23 mg del producto (9.55% de rendimiento).

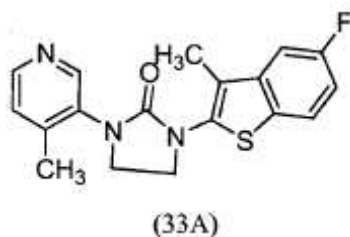
^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.8 (s, 1H), 8.55 (d, 2H), 8.2 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 4.2-3.9 (m, 4H), 3.9 (s, 3H), 2.4 (s, 3H)

pureza LCMS: 96.22%, m/z = 285.0 (M+1)

HPLC: 99.27%

Ejemplo 33

Preparación de 1-(5-Fluoro-3-metil-benzo [b] tiofen-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (33A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 79.79 mg, 0.4508 mmol) se hace reaccionar con 2-bromo-5-fluoro-3-metil-benzo [b] tiofeno (110 mg, 0.4508 mmol), 1, 4-dioxano (5 mL), yoduro de cobre (8.58 mg, 0.04508 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (15.48 mg, 0.1352 mmol) y carbonato de potasio (124.6 mg, 0.9016 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en cloroformo) proporciona 84 mg del producto (60.45% de rendimiento).

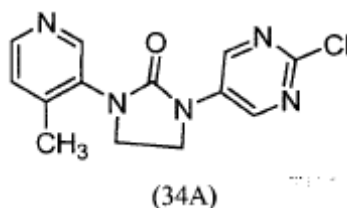
^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.95-7.85 (m, 1H), 7.62-7.55 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.3-7.2 (m, 1H), 4.15-3.95 (m, 4H), 2.25 (d, 6H)

pureza LCMS: 97.84%, m/z = 342.0 (M+1)

HPLC: 97.83%

Ejemplo de Referencia 34

Preparación de 1-(2-Cloro-pirimidin-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (34A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.8465 mmol) se hace reaccionar con 5-bromo-2-cloropirimidina (163.7 mg, 0.8465 mmol), 1, 4-dioxano (30 mL), yoduro de cobre (16 mg, 0.08465 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (29 mg, 0.2539 mmol) y carbonato de potasio (468 mg, 3.3860 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en cloroformo), seguida por HPLC preparativo proporciona 65 mg del producto (26.5% de rendimiento).

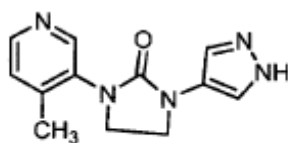
^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 9.0 (s, 2H), 8.6 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 4.15-3.95 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

pureza LCMS: 97.13%, m/z = 290.0 (M+1)

HPLC: 96.83%

Ejemplo de Referencia 35

Preparación de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(1H-pirazol-4-il)-imidazolidin-2-ona (35A):



(35A)

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.8465 mmol) se hace reaccionar con 4-bromo-1-tritil-1H-pirazol (369.3 mg, 0.8465 mmol), 1, 4-dioxano (50 mL), yoduro de cobre (16 mg, 0.08465 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (29 mg, 0.2539 mmol) y carbonato de potasio (468 mg, 3.3860 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en cloroformo) proporciona 250 mg de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)-imidazolidin-2-ona (60% de rendimiento).

Clorhidrato de dioxano (10 mL) se agrega a una solución agitada de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)-imidazolidin-2-ona (250 mg, 0.51484 mmol) en dioxano bajo atmósfera de nitrógeno a 0° C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas con monitoreo de TLC (10% de MeOH en DCM). El disolvente se destila a partir de la mezcla de reacción y se lava con éter. El precipitado se recolecta y se seca bajo presión reducida para proporcionar 80 mg del producto (55% de rendimiento).

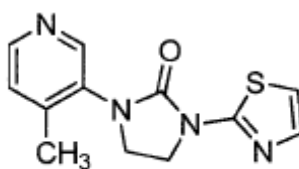
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 8.7 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.8 (s, 2H), 4.1-4.0 (m, 2H), 4.0-3.95 (m, 2H), 2.5 (s, 3H)

pureza LCMS: 98.04%, m/z = 244.1 (M+1)

HPLC: 94.48%

Ejemplo de Referencia 36

Preparación de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-tiazol-2-il-imidazolidin-2-ona (36A):



(36A)

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.8465 mmol) se hace reaccionar con 2-bromo-tiazol (138.8 mg, 0.846 mmol), 1,4-dioxano (50 mL), yoduro de cobre (16 mg, 0.08465 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (29 mg, 0.2539 mmol) y carbonato de potasio (468 mg, 3.3860 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en cloroformo) proporciona 125 mg del producto (56.8% de rendimiento).

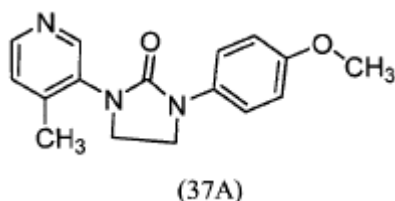
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.6 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.2 (d, 1H), 4.4 (t, 2H), 4.2 (t, 2H), 2.3 (s, 3H)

pureza LCMS: 96.14%, m/z = 261.0 (M+1)

HPLC: 97.87%

Ejemplo 37

Preparación de 1-(4-Metoxi-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (37A):



5 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.8474 mmol) se hace reaccionar con 1-bromo-4-metoxi-benceno (158 mg, 0.8474 mmol), 1, 4-dioxano (5 mL), yoduro de cobre (16.142 mg, 0.08474 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (29.108 mg, 0.2542 mmol) y carbonato de potasio (234.3 mg, 1.6948 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en cloroformo) proporciona 172 mg del producto (72.26% de rendimiento).

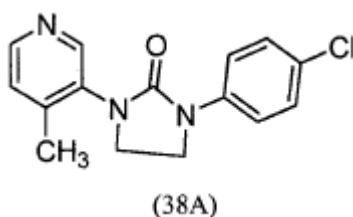
^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.39-7.3 (d, 1H), 7.0-6.9 (m, 2H), 4.1-4.0 (m, 2H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)

10 pureza LCMS: 95.51 %, m/z = 284.1 (M+1)

HPLC: 96.79%

Ejemplo 38

Preparación de 1-(4-Cloro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (38A):



15 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.8474 mmol) se hace reaccionar con 1-bromo-4-cloro-benceno (162 mg, 0.8474 mmol), 1, 4-dioxano (5 mL), yoduro de cobre (16.142 mg, 0.08474 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (29.108 mg, 0.2542 mmol) y carbonato de potasio (234.3 mg, 1.6948 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en cloroformo) proporciona 155 mg del producto (63.78% de rendimiento).

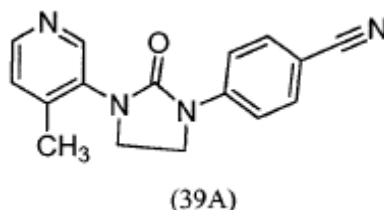
20 ^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.7-7.6 (m, 2H), 7.5-7.3 (m, 3H), 4.05-3.9 (m, 2H), 3.9-3.8 (m, 2H), 2.25 (s, 3H)

pureza LCMS: 98.81 %, m/z = 287.9 (M+1)

25 HPLC: 96.55%

Ejemplo 39

Preparación de 4-[3-(4-Metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo (39A):



5 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.8465 mmol) se hace reaccionar con 4-bromo-benzonitrilo (154 mg, 0.84650 mmol), 1,4-dioxano (50 mL), yoduro de cobre (16mg, 0.084650 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (29mg, 0.2539mmol) y carbonato de potasio (468 mg, 3.3860 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (5% de MeOH en DCM) proporciona 151 mg del producto (64.2% de rendimiento).

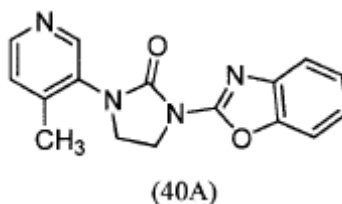
^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.8 (s, 4H), 7.3 (d, 1H), 4.2-4.15 (m, 2H), 4.0-3.95 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

pureza LCMS: 100.00%, m/z = 278.9 (M+1)

10 HPLC: 98.45%

Ejemplo de Referencia 40

Preparación de 1-Benzooxazol-2-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (40A):



15 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.84650 mmol) se hace reaccionar con 2-cloro-benzooxazol (96 mL, 0.84650 mmol), 1, 4-dioxano (50 mL), yoduro de cobre (16 mg, 0.084650 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (29 mg, 0.2539 mmol) y carbonato de potasio (468 mg, 3.3860 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en DCM) proporciona 40 mg del producto (16% de rendimiento).

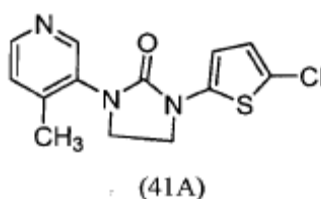
20 ^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.7-8.6 (br s, 1H), 8.5-8.45 (br s, 1H), 7.75-7.6 (m, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.4-7.25 (m, 2H), 4.35-4.25 (m, 2H), 4.15-4.05 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

pureza LCMS: 96.56%, m/z = 295.1 (M+1)

HPLC: 95.79%

Ejemplo 41

25 Preparación de 1-(5-Cloro-tiofen-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (41A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 300 mg, 1.6949 mmol) se hace reaccionar con 2-bromo-5-cloro-tiofeno (0.185 mL, 1.6949 mmol), 1,4-dioxano (10 mL), yoduro de cobre (32 mg, 0.169 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (58 mg, 0.5084 mmol) y carbonato de potasio (467 mg, 3.3898 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en DCM) proporciona 240 mg del producto (48.4% de rendimiento).

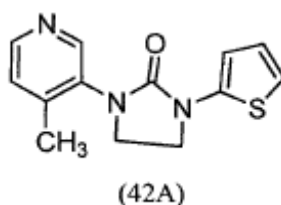
^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.59 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 4.05 (s, 4H), 2.3 (s, 3H)

pureza LCMS: 93.37%, m/z = 293.8 (M+1)

HPLC: 99.32%

10 Ejemplo 42

Preparación de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-tiofen-2-il-imidazolidin-2-ona (42A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.847 mmol) se hace reaccionar con 2-bromo-tiofeno (0.08mL, 0.847 mmol), 1, 4-dioxano (10 mL), yoduro de cobre (16.13 mg, 0.0847 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (0.03 mL) y carbonato de potasio (233 mg, 1.694 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en DCM) proporciona 240 mg del producto (48.4% de rendimiento).

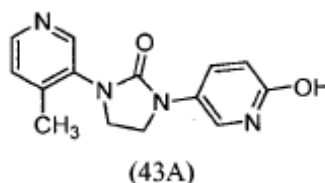
^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.92-6.86 (m, 1H), 6.5 (dd, 1H), 4.1-3.96 (m, 4H), 2.26 (s, 3H)

pureza LCMS: 96.18%, m/z = 260.0 (M+1)

HPLC: 98.53%

Ejemplo de Referencia 43

Preparación de 1-(6-Hidroxi-piridin-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (43A):



1-(6-Fluoro-piridin-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (30A: 0.1 g, 0.00036 mmol) en 5% de HCl (10 mL) se agrega en el matraz de reacción y el matraz se calienta a reflujo a 100° C durante la noche. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en cloroformo. La mezcla de reacción se hace básica con solución de NaHCO_3 y se extrae con cloroformo. La capa orgánica se lava con agua, solución salina, se seca y se concentra para proporcionar 72 mg del producto (98.96% de rendimiento).

^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.6-7.5 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.3 (d, 1H), 3.85 (s, 4H), 2.25 (s, 3H)

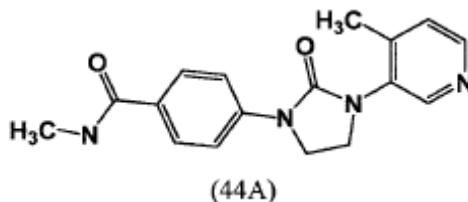
pureza LCMS: 96.74%, m/z = 270.9 (M+1)

HPLC: 98.42%

Ejemplo de Referencia 44

Preparación de N-Metil-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzamida (44A):

5



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.84650 mmol) se hace reaccionar con éster de metilo de ácido 4-bromo-benzoico (182 mg, 0.84650 mmol), 1, 4-dioxano (50 mL), yoduro de cobre (16mg, 0.084650 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (29 mg, 0.2539 mmol) y carbonato de potasio (468 mg, 3.3860 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (5% de MeOH en DCM) proporciona 230 mg de éster de metilo de ácido 4-[3-(4-Metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzoico (91.6% de rendimiento).

10

LiOH (46.4mg, 3.782mmol) se agrega a una solución agitada de éster de metilo de ácido 4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzoico (230 mg, 0.7387 mmol) en (3:2:1) THF (10 mL, agua (6 mL) y MeOH (3 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en DCM). La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida, seguido por la adición de agua helada y se neutraliza con HCl 1 N hasta que se alcanza un pH de aproximadamente 2. El precipitado se recolecta y se seca bajo presión reducida para proporcionar 210 mg de ácido 4-[3-(4-Metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzoico (95% de rendimiento).

15

EDCI (176.4 mg, 0.9205 mmol), HOBt (5.8 mg, 0.2525 mmol), DIPEA (0.3mL, 2.3006mmol) y clorhidrato de metilamina (62mg, 0.9205 mmol) se agregan a una solución agitada de ácido 4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzoico (228 mg, 0.7668 mmol) en DFM seco (10 ml) a 0° C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se divide en partes entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, solución salina, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (5% de MeOH en DCM) proporciona 155 mg del producto (65.4% de rendimiento).

20

25

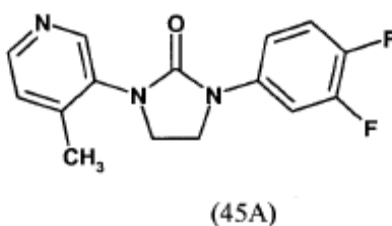
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.65-8.55 (br s, 1H), 8.45-8.4 (br s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.9 (d, 2H), 7.7 (d, 2H), 7.4 (d, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 4.0-3.85 (m, 2H), 2.8 (d, 3H), 2.3 (s, 3H)

pureza LCMS: 87.61 %, m/z = 311.1 (M+1)

30 HPLC: 98.28%

Ejemplo 45

Preparación de 1-(3,4-Difluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (45A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.8474 mmol) se hace reaccionar con 4-bromo-1,2-difluoro-benceno (163.5 mg, 0.8474 mmol), 1, 4-dioxano (5 mL), yoduro de cobre (16.14 mg, 0.08474 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (29.10 mg, 0.253942 mmol) y carbonato de potasio (234.3 mg, 1.6948 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en CHCl₃) proporciona 205 mg del producto (84.01 % de rendimiento).

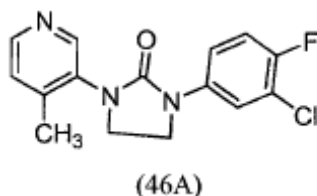
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.85-7.75 (m, 1H), 7.5-7.35 (m, 3H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.26 (s, 3H)

pureza LCMS: 98.17%, m/z = 290.0 (M+1)

HPLC: 98.83%

Ejemplo 46

Preparación de 1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (46A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.8465 mmol) se hace reaccionar con 4-bromo-2-cloro-1-fluoro-benceno (102 mL, 0.8465 mmol), 1,4-dioxano (20 ml), yoduro de cobre (16 mg, 0.08465 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (29 mg, 0.2539 mmol) y carbonato de potasio (468 mg, 3.3860 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (5% de MeOH en DCM) proporciona 220 mg del producto (84. 2% de rendimiento).

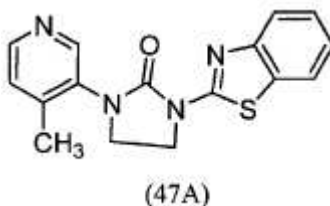
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.6-7.55 (m, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 4.15-4.0 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

pureza LCMS: 96.91 %, m/z = 306.0 (M+1)

HPLC: 98.62%

Ejemplo de Referencia 47

Preparación de 1-Benzotiazol-2-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (47A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.84 mmol) se hace reaccionar con 2-bromo-benzotiazol (179 mg, 0.847 mmol), 1, 4-dioxano (10 mL), yoduro de cobre (16 mg, 0.084 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (28.8 mg, 0.25 mmol) y carbonato de potasio (231 mg, 1.68 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1.5% de MeOH en CHCl₃) proporciona 95 mg del producto (36.5% de rendimiento).

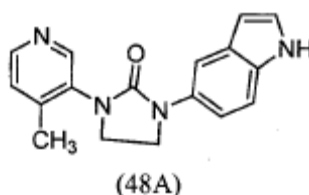
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.6 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.3-7.25 (m, 1H), 4.35 (t, 2H), 4.05 (t, 2H), 2.3 (s, 3H)

pureza LCMS: 98.81 %, m/z = 310.9 (M+1)

HPLC: 97.25%

5 Ejemplo de Referencia 48

Preparación de 1-(1H-Indol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (48A):



10 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 250 mg, 1.412 mmol) se hace reaccionar con éster de tert- butilo de ácido 5-bromo-indol-1-carboxílico (0.499 g, 1.691 mmol), 1,4-dioxano (15 mL), yoduro de cobre (0.0080 g), trans-1,2-diamino ciclohexano (0.0241 g, 0.2110 mmol) y carbonato de potasio (0.389 g, 2.818 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (10% de MeOH en CHCl₃) proporciona 125 mg de éster de tert-butilo de ácido 5-[3-(4-Metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-indol-1-carboxílico (24% de rendimiento).

15 HCl 2N (6 mL) se agrega a una solución de éster de tert-butilo de ácido 5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-indol-1-carboxílico (120 mg, 0.0306 mmol) en MeOH (3 mL) a 0° C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 19 horas. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en CHCl₃). La mezcla resultante se neutraliza con NaHCO₃, se filtra y se seca para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante HPLC preparativo proporciona 17 mg del producto (19.1 % de rendimiento).

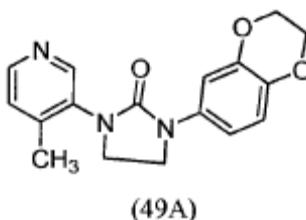
20 ¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 10.8 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45-8.4 (m, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 2H), 3.6-3.5 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

pureza LCMS: 98.00%, m/z = 293.0 (M+1)

HPLC: 92.87%

Ejemplo 49

25 Preparación de 1-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (49A):



30 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.84 mmol) se hace reaccionar con 6-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina (180 mg, 0.84 mmol), 1, 4-dioxano (10 mL), yoduro de cobre (16 mg, 0.084 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (28.8 mg, 0.25 mmol) y carbonato de potasio (231 mg, 1.68 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en CHCl₃) proporciona 110 mg del producto (42.1 % de rendimiento).

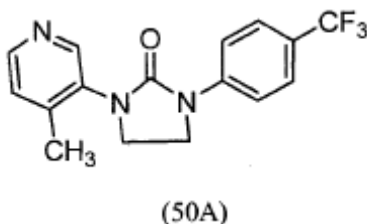
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.0 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.3-4.2 (m, 4H), 4.0-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

pureza LCMS: 99.67%, m/z = 311.9 (M+1)

HPLC: 98.00%

5 Ejemplo 50

Preparación de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(4-trifluorometil-fenil)-imidazolidin-2-ona (50A):



10 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.8474 mmol) se hace reaccionar con 1-bromo-4-trifluorometil-benceno (92 mL, 1.0168 mmol), 1, 4-dioxano (20 mL), yoduro de cobre (16 mg, 0.08484 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (20 mL, 0.254 mmol) y fosfato de potasio (355 mg, 212.27 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃) proporciona 180 mg del producto (66% de rendimiento).

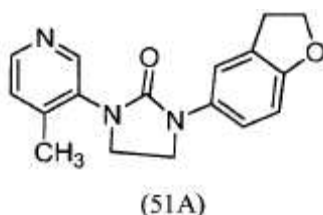
15 ¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.6 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.9-7.5 (m, 4H), 7.4 (d, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

pureza LCMS: 99.63%, m/z = 321.8 (M+1)

HPLC: 99.1 %

Ejemplo 51

20 Preparación de 1-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (51A):



25 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.84 mmol) se hace reaccionar con 5-bromo-2,3-dihidro-benzofuran (167 mg, 0.84 mmol), 1,4-dioxano (10 mL), yoduro de cobre (16 mg, 0.084 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (28.8 mg, 0.25 mmol) y fosfato de potasio (445 mg, 2.1 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en CHCl₃) proporciona 200 mg del producto (80.9% de rendimiento).

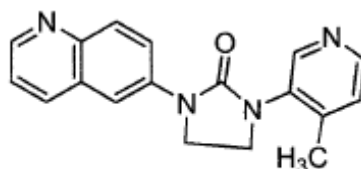
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 4.5 (t, 2H), 4.0-3.85 (m, 4H), 3.2 (t, 2H), 2.3 (s, 3H)

30 pureza LCMS: 90.40%, m/z = 296.1 (M+1)

HPLC: 98.45%

Ejemplo 52

Preparación de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-quinolin-6-il-imidazolidin-2-ona (52A):



(52A)

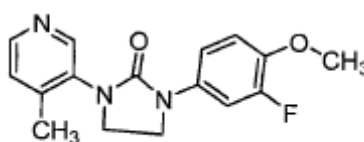
- 5 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 200 mg, 1.13 mmol) se hace reaccionar con 6-bromo-quinolina (233.9 mg, 1.13 mmol), 1, 4-dioxano (15 mL), yoduro de cobre (16.53 mg, 0.113 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (0.04 mL, 0.339 mmol) y carbonato de potasio (312 mg, 2.26 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (0.5% de MeOH en CHCl₃) proporciona 150 mg del producto (43.668% de rendimiento).
- 10 ¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.8 (dd, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.45-8.35 (m, 2H), 8.3 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.24-4.16 (m, 2H), 4.02-3.98 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)

pureza LCMS: 99.55%, m/z = 305.2 (M+1)

HPLC: 95.53%

Ejemplo 53

- 15 Preparación de 1-(3-Fluoro-4-metoxi-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (53A):



(53A)

- 20 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.8474 mmol) se hace reaccionar con 4-bromo-2-fluoro-1-metoxi-benceno (191 mg, 0.932 mmol), 1, 4-dioxano (20 mL), yoduro de cobre (16mg, 0.08474 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (29.4 mg, 0.2542 mmol) y fosfato de potasio (449 mg, 2.11 mmol) para proporcionar 220 mg del producto (86% de rendimiento).

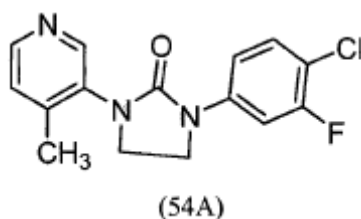
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.7-7.6 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.3-7.1 (m, 2H), 4.0-3.8 (m, 7H), 2.3 (s, 3H)

pureza LCMS: 99.59%, m/z = 301.9 (M+1)

- 25 HPLC: 98.6%

Ejemplo 54

Preparación de 1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (54A):



5 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.8474 mmol) se hace reaccionar con 4-bromo-1-cloro-2-fluoro-benceno (213 mg, 1.0168 mmol), 1,4-dioxano (20 mL), yoduro de cobre (16 mg, 0.08474 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (29.4 mg, 0.2542 mmol) y fosfato de potasio (449.7mg, 2.1185 mmol) para proporcionar 190 mg del producto (73% de rendimiento).

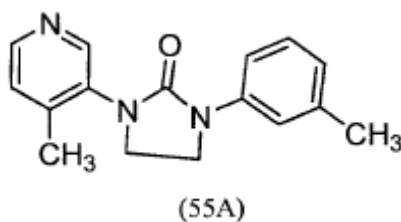
^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.4-7.3 (m, 2H), 7.25-7.2 (m, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

pureza LCMS: 96.94%, m/z = 306.1 (M+1)

HPLC: 96.4%

10 Ejemplo 55

Preparación de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-m-tolil-imidazolidin-2-ona (55A):



15 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.847 mmol) se hace reaccionar con 1-bromo-3-metil-benceno (172.8 mg, 1.017 mmol), 1, 4-dioxano (20 mL), yoduro de cobre (16.13 mg, 0.0847 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (0.03 mL, 0.254 mmol) y fosfato de potasio (539.3 mg, 2.541 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1.2% de MeOH en CHCl_3) proporciona 153 mg del producto (67.69% de rendimiento).

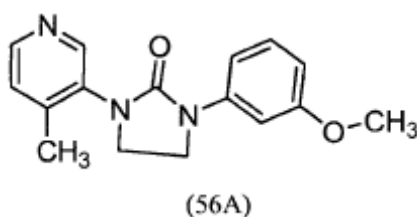
20 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 8.54 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.08-3.98 (m, 2H), 3.96-3.88 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)

pureza LCMS: 93.74%, m/z = 268.1 (M+1)

HPLC: 96.86%

Ejemplo 56

Preparación de 1-(3-Metoxi-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (56A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.84650 mmol) se hace reaccionar con 1-bromo-3-metoxi-benceno (107 mg, 0.84650 mmol), 1, 4-dioxano (50 mL), yoduro de cobre (16 mg, 0.08465 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (0.03 mL, 0.2539 mmol) y fosfato de potasio (538 mg, 2.539 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃) proporciona 180 mg del producto (75% de rendimiento).

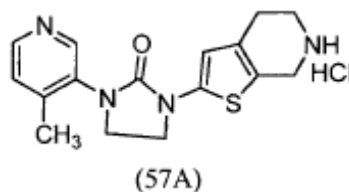
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.2 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 4.15-4.0 (m, 2H), 4.0-3.95 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

pureza LCMS: 95.82%, m/z = 283.9 (M+1)

HPLC: 97.25%

Ejemplo de Referencia 57

Preparación de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona, clorhidrato (57A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 50 mg, 0.28216 mmol) se hace reaccionar con éster de tert-butilo de ácido 2-bromo-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridina-6-carboxílico (90 mg, 0.28216 mmol), 1, 4-dioxano (20 mL), yoduro de cobre (5.3 mg, 0.0282 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (9.69 mg, 0.08464 mmol) y fosfato de potasio (179.6 mg, 0.84650 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en DCM) proporciona 70 mg de éster de tert-butilo de ácido 2-[3-(4-Metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridina-6-carboxílico (60% de rendimiento).

HCl 6N (5 mL) se agrega en forma de gotas una solución agitada de éster de tert-butilo de ácido 2-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridina-6-carboxílico (70 mg, 0.16887 mmol) en metanol (2 mL) a 0° C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se monitorea por TLC (5% de MeOH en DCM). El disolvente se destila a partir de la mezcla de reacción bajo presión reducida, seguido por la adición de éter de dietilo. El precipitado se lava con éter y se seca bajo presión reducida para proporcionar 36 mg del producto (61 % de rendimiento).

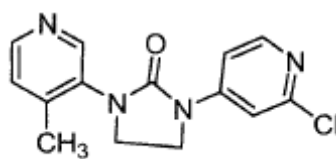
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 9.55 (s, 2H), 8.8 (s, 1H), 8.7-8.5 (m, 2H), 7.8 (d, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.2 (s, 2H), 4.0 (s, 4H), 3.4 (t, 2H), 2.8 (t, 2H), 2.4 (s, 3H)

pureza LCMS: 90.09%, m/z = 315.1 (M+1)

HPLC: 84.27%

Ejemplo 58

Preparación de 1-(2-Cloro-piridin-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (58A):



(58A)

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 600 mg, 3.3898 mmol) se hace reaccionar con 2-cloro-4-yodo-piridina (974 mg, 4.067 mmol), 1, 4-dioxano (60 mL), yoduro de cobre (65 mg, 0.3398 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (0.12 mL, 1.0169 mmol) y fosfato de potasio (2.15 g, 10.1694 mmol) para proporcionar 810 mg del producto (83% de rendimiento).

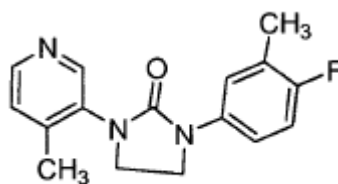
^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.5-8.4 (m, 2H), 8.3 (d, 1H), 7.6-7.5 (m, 2H), 7.2 (s, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

pureza LCMS: 90.8%, m/z = 289.1 (M+1)

HPLC: 97.14%

Ejemplo 59

10 Preparación de 1-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (59A):



(59A)

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 160 mg, 0.9039 mmol) se hace reaccionar con 4-bromo-1-fluoro-2-metil-benceno (0.135 mL, 0.7142 mmol), 1, 4-dioxano (15 mL), yoduro de cobre (0.005 g, 0.0263 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (0.015 g, 0.1315 mmol) y fosfato de potasio (0.575 g, 2.7094 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en cloroformo) proporciona 26 mg del producto (30% de rendimiento).

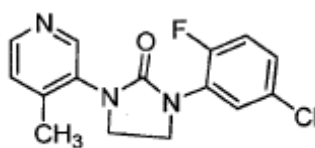
^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.6-8.4 (m, 2H), 7.5-7.4 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.0(t, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.4 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

pureza LCMS: 95.40%, m/z = 286.0 (M+1)

HPLC: 94.03%

Ejemplo 60

Preparación de 1-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (60A):



(60A)

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.84650 mmol) se hace reaccionar con 2-bromo-4-cloro-1-fluoro-benceno (177 mg, 0.84650 mmol), 1, 4-dioxano (10 mL), yoduro de cobre (16mg, 0.084650 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (29 mg, 0.2539 mmol) y fosfato de potasio (538 mg, 2.539 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en DCM) proporciona 180 mg del producto (69.7% de rendimiento).

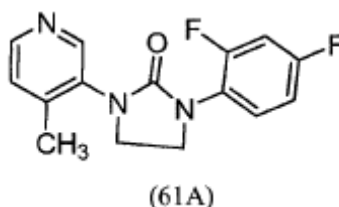
^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.6-8.5 (br s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.4-7.3 (m, 3H), 4.1-3.85 (m, 4H), 2.15 (s, 3H)

pureza LCMS: 98.67%, m/z = 305.8 (M+1)

HPLC: 92.0%

Ejemplo 61

Preparación de 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (61A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.8474 mmol) se hace reaccionar con 1-bromo-2,4-difluoro-benceno (0.114 mL, 1.0169 mmol), 1,4-dioxano (20 mL), yoduro de cobre (16 mg, 0.08474 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (29.4 mg, 0.254 mmol) y fosfato de potasio (449.7 mg, 2.118 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl_3) proporciona 150 mg del producto (61 % de rendimiento).

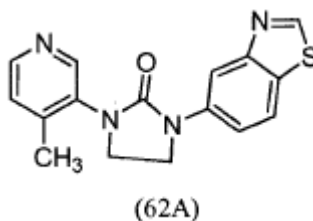
^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.45-7.30 (m, 2H), 7.2-7.1 (m, 1H), 3.9 (s, 4H), 2.3 (s, 3H)

pureza LCMS: 99.49%, m/z = 290.2 (M+1)

HPLC: 95.04%

Ejemplo de Referencia 62

Preparación de 1-Benzotiazol-5-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (62A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.84650 mmol) se hace reaccionar con 5-yodo-benzotiazol (221 mg, 0.84650 mmol), 1, 4-dioxano (25 mL), yoduro de cobre (16 mg, 0.084650 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (29 mg, 0.2539 mmol) y fosfato de potasio (538 mg, 2.539 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en DCM) proporciona 185 mg del producto (70.6% de rendimiento).

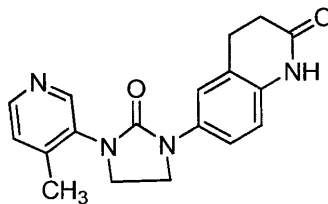
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 9.4 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.24-8.22 (m, 1H), 8.15-8.1 (m, 1H), 8.0-7.9 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

pureza LCMS: 93.36%, m/z = 311 (M+1)

HPLC: 95.21 %

5 Ejemplo 63

Preparación de 6-[3-(4-Metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (63A):



(63A)

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.8474 mmol) se hace reaccionar con éster de tert- butilo de ácido 6-bromo-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico (276 mg, 0.8474 mmol), 1, 4-dioxano (5 mL), yoduro de cobre (16.14 mg, 0.08474 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (29.1 mg, 0.2542 mmol) y carbonato de potasio (234.3 mg, 1.6948 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante HPLC preparativo proporciona 86 mg del producto (31.5% de rendimiento).

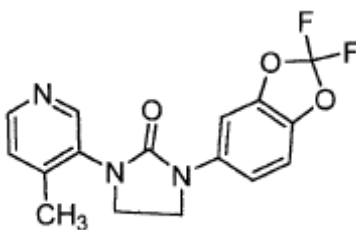
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 10.0 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.5-7.3 (m, 3H), 6.9-6.75 (d, 1H), 4.0-3.85 (m, 4H), 2.85 (t, 2H), 2.45-2.4 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

pureza LCMS: 96.55%, m/z = 322.9 (M+1)

HPLC: 97.13%

Ejemplo 64

Preparación de 1-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (64A):



(64A)

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.84650 mmol) se hace reaccionar con 5-bromo-2,2-difluoro-benzo[1,3] dioxol (200.6 mg, 0.84650 mmol), 1,4-dioxano (50 mL), yoduro de cobre (16 mg, 0.084650 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (29 mg, 0.2539 mmol) y fosfato de potasio (538 mg, 2.539 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en DCM) proporciona 260 mg del producto (92% de rendimiento).

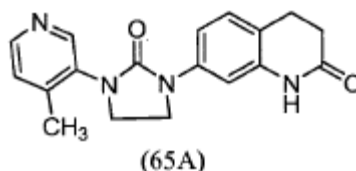
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.6-8.4 (m, 2H), 7.7-7.69 (m, 1H), 7.25-7.2 (m, 1H), 7.06-6.9 (m, 2H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

pureza LCMS: 95.12%, m/z = 333.6 (M+1)

HPLC: 92.82%

Ejemplo de Referencia 65

Preparación de 7-[3-(4-Metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (65A):



5

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 0.15 g, 0.00084 mol) se hace reaccionar con éster de tert- butilo de ácido 7-bromo-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico (0.276 g, 0.00084 mol), 1, 4-dioxano (20 mL), yoduro de cobre (0.0158 g, 0.00084 mol), trans-1,2-diamino ciclohexano (0.28 g, 0.00025 mol) y fosfato de potasio (0.356 g, 0.00168 mol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (5% de MeOH en CHCl₃) proporciona 0.145 g de éster de tert- butilo de ácido 7-[3-(4-Metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin- 1-il]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico (67.48% de rendimiento).

10

¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.1-8.02 (br s, 1H), 7.15-7.0 (m, 2H), 6.99-6.92 (m, 1H), 2.95 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.1-2.0 (m, 2H), 1.8-1.7 (m, 1H), 1.45-1.40 (m, 5H), 1.25 (s, 11H)

15

Clorhidrato de dioxano (3 mL) se agrega a éster de tert- butilo de ácido 7-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-2-oxo-3,4-dihidro- 2H-quinolina-1-carboxílico (0.145 g, 0.00034 mol) a 0° C. La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se monitorea por TLC (40% de acetato de etilo en hexano). La purificación mediante HPLC preparativo, seguido por cromatografía de columna sobre gel de sílice (5% de MeOH en CHCl₃) proporciona 48 mg del producto (35.47% de rendimiento).

20

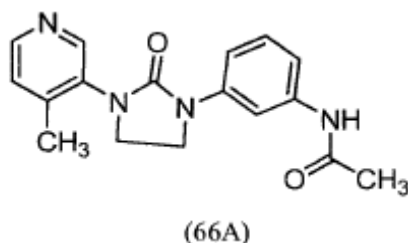
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 10.09 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.3-7.22 (m, 1H), 7.19-7.0 (m, 2H), 4.0-3.84 (m, 4H), 2.82 (t, 2H), 2.45-2.40 (m, 2H), 2.27 (s, 3H)

pureza LCMS: 99.47%, m/z = 322.8 (M+1)

Ejemplo de Referencia 66

Preparación de N-{3-[3-(4-Metilpiridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-fenil}-acetamida (66A):

25



30

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.8474 mmol) se hace reaccionar con N-(3-bromo-fenil)-acetamida (217.6 mg, 1.0169 mmol), 1,4-dioxano (20 mL), yoduro de cobre (16 mg, 0.08474 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (449.7 mg, 0.2542 mmol) y fosfato de potasio (29.4 mg, 2.1185 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (5% de MeOH en CHCl₃), seguida por HPLC preparativo proporciona 60 mg del producto (23% de rendimiento).

¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 9.95 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.4-7.2 (m, 4H), 4.02-3.82 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)

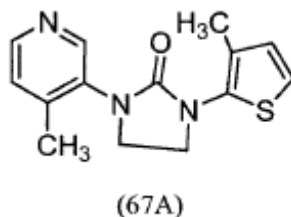
pureza LCMS: 99.02%, m/z = 310.9 (M+1)

HPLC: 99.6%

Ejemplo 67

Preparación de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(3-metil-tiofen-2-il)-imidazolidin-2-ona (67A):

5



10 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.84 mmol) se hace reaccionar con 2-bromo-3-metiltiofeno (150 mg, 0.84 mmol), 1, 4-dioxano (10 mL), yoduro de cobre (16 mg, 0.084 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (28.8 mg, 0.25 mmol) y fosfato de potasio (445 mg, 2.1 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en DCM) proporciona 130 mg del producto (56.7% de rendimiento).

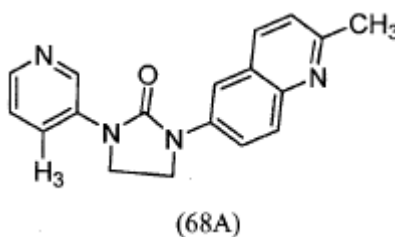
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.39-7.25 (dd, 2H), 6.85 (d, 1H), 4.0-3.82 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)

pureza LCMS: 98.05%, m/z = 274.0 (M+1)

15 HPLC: 98.08%

Ejemplo 68

Preparación de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(2-metil-quinolin-6-il)-imidazolidin-2-ona (68A):



20 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 0.150 g, 0.847 mmol) se hace reaccionar con 6-bromo-2-metilquinolina (0.225 g, 1.016 mmol), 1,4-dioxano (20 mL), yoduro de cobre (0.016 g, 0.084 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (0.029 g, 0.254 mmol) y fosfato de potasio (0.449 g, 2.1 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (5% de MeOH en CHCl₃) proporciona 115 mg del producto (43% de rendimiento).

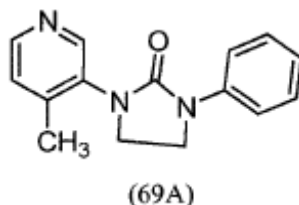
25 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.05-8.0 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.3-7.2 (m, 2H), 4.24-4.15 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)

pureza LCMS: 99.63%, m/z = 318.9 (M+1)

HPLC: 98.15%

Ejemplo 69

Preparación de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-fenil-imidazolidin-2-ona (69A):



5 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 100 mg, 0.5643 mmol) se hace reaccionar con bromo-benceno (89 mg, 0.5643 mmol), 1,4-dioxano (20 mL), yoduro de cobre (10 mg), trans-1,2-diamino ciclohexano (20 mg) y fosfato de potasio (359 mg, 1.693 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1.2-1.4% de MeOH en CHCl₃) proporciona 132 mg del producto (92.30% de rendimiento).

10 ¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.6-8.3 (m, 2H), 7.65-7.6 (m, 2H), 7.42-7.3 (m, 3H), 7.05 (t, 1H), 4.1-3.85 (m, 4H), 2.28 (s, 3H)

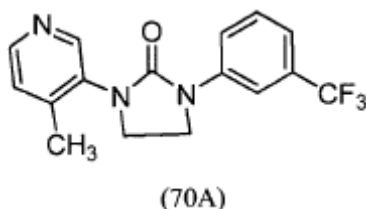
pureza LCMS: 95.32%, m/z = 254.1 (M+1)

HPLC: 95.86%

Ejemplo 70

Preparación de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(3-trifluorometil-fenil)-imidazolidin-2-ona (70A):

15



20 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.847 mmol) se hace reaccionar con 1-bromo-3-trifluorometil-benceno (0.14 mL, 1.016 mmol), 1, 4-dioxano (10 mL), yoduro de cobre (16.13mg, 0.0847 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (0.03 mL, 0.254 mmol) y fosfato de potasio (539 mg, 2.54 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1.2% de MeOH en CHCl₃) proporciona 190 mg del producto (70.11% de rendimiento).

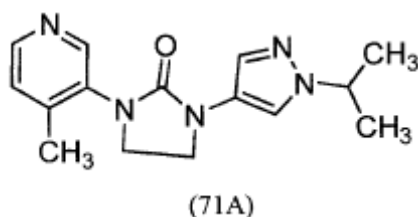
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.18-8.12 (br s, 1H), 7.8-7.77(d, 1H), 7.6 (t, 1H), 7.42-7.32 (m, 2H), 4.15-4.05 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.29 (s, 3H)

25 pureza LCMS: 95.74%, m/z = 322.1 (M+1)

HPLC: 97.15%

Ejemplo de Referencia 71

Preparación de 1-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (71A):



5 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.84650 mmol) se hace reaccionar con 4-yodo-1-isopropil-1H-pirazol (199.8 mg, 0.84650 mmol), 1, 4-dioxano (50 mL), yoduro de cobre (16 mg, 0.084650 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (29 mg, 0.2539 mmol) y fosfato de potasio (538 mg, 2.539 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en DCM) proporciona 175 mg del producto (72.6% de rendimiento).

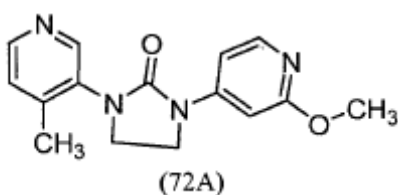
^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.55-8.25 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36-7.3 (m, 1H), 4.45 (quin, 1H), 4.0-3.8 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.4 (d, 6H)

10 pureza LCMS: 99.86%, m/z = 286.1 (M+1)

HPLC: 96.85%

Ejemplo 72

Preparación de 1-(2-Metoxi-piridin-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (72A):



15 Metóxido de sodio (225 mg, 4.165 mmol) se agrega en forma de gotas a una solución agitada de 1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (58A: 100 mg, 0.374 mmol) en 1, 4-dioxano (20 mL) durante un periodo de 10 minutos. La mezcla resultante se calienta a 110° C y se mantiene a la misma temperatura durante 4 días. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en CHCl_3). El disolvente se destila a partir de la mezcla de reacción y el concentrado se divide en partes entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante columna de HPLC preparativa proporciona 30 mg del producto (30.61 % de rendimiento).

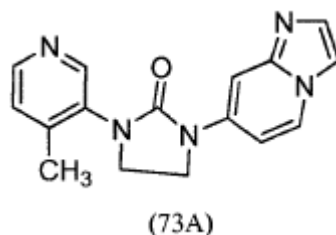
20 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.25-7.2 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.09-3.9 (m, 7H), 2.35 (s, 3H)

25 pureza LCMS: 96.29%, m/z = 285.1 (M+1)

HPLC: 98.13%

Ejemplo 73

Preparación de 1-Imidazo[1,2-a]piridin-7-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (73A):



5 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.8474 mmol) se hace reaccionar con 7-bromo-imidazo[1,2-a]piridina (166.94 mg, 0.8474 mmol), 1,4-Dioxano (5 mL), yoduro de cobre (16.1 mg, 0.08474 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (29.1 mg, 0.2542 mmol) y fosfato de potasio (539.63 mg, 2.542 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (3% de MeOH en CHCl₃) proporciona 69 mg del producto (29.15% de rendimiento).

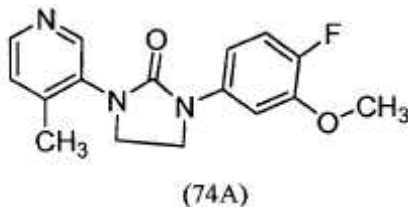
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.8-8.7 (br s, 1H), 8.6-8.5 (br s, 1H), 8.45-8.35 (br s, 1H), 8.1-7.9 (br s, 1H), 7.85-7.7 (m, 1H), 7.65-7.5 (br s, 2H), 7.4-7.3 (d, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

10 pureza LCMS: 98.45%, m/z = 294.1 (M+1)

HPLC: 98.56%

Ejemplo 74

Preparación de 1-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (74A):



15 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.8474 mmol) se hace reaccionar con 4-bromo-1-fluoro-2-metoxi-benceno (191 mg, 0.9315 mmol), 1,4-dioxano (20 mL), yoduro de cobre (16 mg, 0.08474 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (29.4 mg, 0.254 mmol) y fosfato de potasio (449.7 mg, 2.118 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (5% de MeOH en CHCl₃) proporciona 170 mg del producto (66.7% de rendimiento).

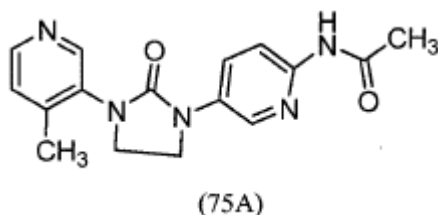
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.8 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.1-7.0 (m, 1H), 6.7-6.6 (m, 1H), 4.1-3.85 (m, 7H), 2.35 (s, 3H)

pureza LCMS: 98.3%, m/z = 301.8 (M+1)

25 HPLC: 96.74%

Ejemplo de Referencia 75

Preparación de N-{5-[3-(4-Metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-piridin-2-il}-acetamida (75A):



5 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.8465 mmol) se hace reaccionar con N-(5-bromo-piridin-2-il)-acetamida (217.4 mg, 1.016 mmol), 1,4-dioxano (20 mL), yoduro de cobre (16 mg, 0.08474 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (29.4 mg, 0.254 mmol) y fosfato de potasio (449.7 mg, 2.118 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃) proporciona 105 mg del producto (40% de rendimiento).

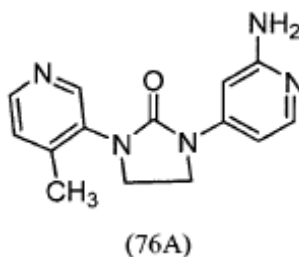
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.6-8.4 (m, 3H), 8.22 (d, 1H), 8.1-8.0 (br s, 1H), 8.0-7.9 (m, 1H), 7.25-7.2 (m, 1H), 4.15-3.95 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.2 (s, 3H)

10 pureza LCMS: 97.86%, m/z = 311.9 (M+1)

HPLC: 90.08%

Ejemplo 76

Preparación de 1-(2-Amino-piridin-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (76A):



15 HCl 6N (4 mL) se agrega a una solución de N-{3-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-fenil}-acetamida (75A: 100 mg, 0.3212 mmol) en etanol (4 mL). La mezcla de reacción resultante se calienta a 65° C y se mantiene a 65° C durante 3 horas. La reacción se monitorea por TLC (5% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se concentra, seguido por la adición de hielo, NaHCO₃ y se extrae con DCM. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El concentrado se disuelve en DCM, seguido por la adición de hexano para proporcionar el precipitado que se recolecta y se seca bajo presión reducida para proporcionar 55 mg del producto (63.5% de rendimiento).

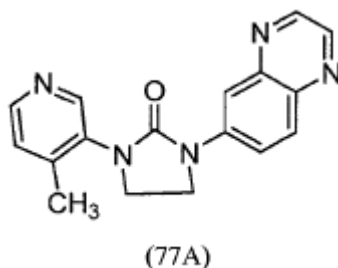
20 ¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.88-6.8 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.8 (s, 2H), 4.0-3.8 (m, 4H), 2.25 (s, 3H)

pureza LCMS: 99.73%, m/z = 270.0 (M+1)

25 HPLC: 95.60%

Ejemplo de Referencia 77

Preparación de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-quinoxalin-6-il-imidazolidin-2-ona (77A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.84650 mmol) se hace reaccionar con 6-bromo-quinolina (176.9 mg, 0.84650 mmol), 1, 4-dioxano (20 mL), yoduro de cobre (16 mg, 0.084650 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (29 mg, 0.2539 mmol) y fosfato de potasio (538 mg, 2.539 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en DCM) proporciona 175 mg del producto (67.8% de rendimiento).

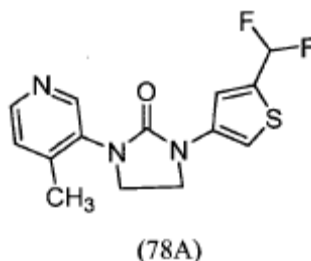
^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.9 (d, 1H), 8.8 (d, 1H), 8.55 (dd, 2H), 8.48-8.39 (brs, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 4.3-4.2 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

pureza LCMS: 91.95%, m/z = 306.1 (M+1)

HPLC: 96.82%

Ejemplo 78

Preparación de 1-(5-Difluorometil-tiofen-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (78A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.8474 mmol) se hace reaccionar con 4-bromo-2-difluorometil-tiofeno (179.6 mg, 0.8474 mmol), 1, 4-dioxano (5 mL), yoduro de cobre (16.14 mg, 0.08474 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (29.1 mg, 0.2542 mmol) y fosfato de potasio (539.59 mg, 2.542 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl_3) proporciona 22 mg del producto (8.5% de rendimiento).

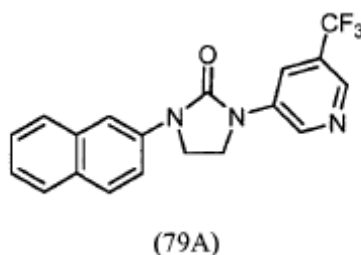
^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.9 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.9-7.6(m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.5-7.0 (m, 1H), 4.1 (s, 4H), 2.68- (s, 3H)

pureza LCMS: 95.24%, m/z = 309.8 (M+1)

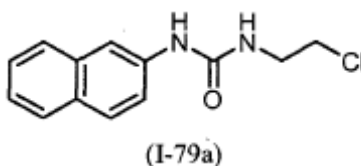
HPLC: 96.51%

Ejemplo 79

Preparación de 1-Naftalen-2-il-3-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (79A):



Etapla 1: Preparación del Intermedio 1-(2-Cloro-etil)-3-naftalen-2-il-urea (I-79a):

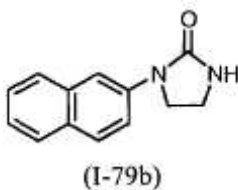


- 5 1-Cloro-2-isocianato-etano (0.81 mL, 9.42 mmol) se agrega en forma de gotas a una solución agitada de naftalen- 2-ilamina (900 mg, 6.28 mmol) en tolueno (50 mL) durante un periodo de 30 minutos a 0° C. La temperatura de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se monitorea por TLC (5% de MeOH en cloroformo). La mezcla de reacción se filtra, se lava con tolueno y se seca bajo presión reducida para proporcionar 1.3 g (83% de rendimiento) de 1-(2-cloroetil)- 3-naftalen-2-il-urea.

- 10 ¹H RMN (DMSO-D₆, 300MHz): δ 8.85 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.4 (m, 3H), 6.5 (t, 1H), 3.7 (t, 2H), 3.5 (q, 2H)

pureza LCMS: 91.47%, m/z= 249.1(M+1)

Etapla 2: Preparación del Intermedio 1-Naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona (I-79b):



- 15 1-(2-Cloro-etil)-3-naftalen-2-il-urea (I-79a: 750 mg, 3.01 mmol) en DFM seco (10 mL) se agrega a una solución agitada de hidruro de sodio (150 mg, 3.1 mmol) en THF (10 mL) a 0° C. La temperatura de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se monitorea por TLC (5% de MeOH en cloroformo, doble serie). La mezcla de reacción se detiene con MeOH a 0° C, se concentra bajo presión reducida y se divide en partes entre agua helada y cloroformo. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 600 mg (94% de rendimiento) de 1-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona.

- 20 ¹H RMN (DMSO-D₆, 300MHz): δ 8.15 (dd, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.7 (d, 1H), 7.5-7.3 (m, 2H), 7.05 (br s, 1H), 3.95 (t, 2H), 3.45 (t, 2H)

pureza LCMS: 100%, m/z= 213.1 (M+1)

- 25 Etapla 3:

Preparación de 1-Naftalen-2-il-3-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (79A)

Yoduro de cobre (12.6 mg, 0.066 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (22.79 mg, 0.199 mmol) y carbonato de potasio (183.5 mg, 1.32 mmol) se agregan a 1, 4-dioxano (5 mL) y 3-bromo-5-trifluorometil-piridina (150 mg, 0.66 mmol) se desgasifica previamente con argón (10 minutos). La reacción se purga con argón durante unos 10 minutos

adicionales, seguido por la adición de 1-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona (I-79b: 140 mg, 0.66 mmol) y la mezcla resultante se calienta a reflujo a 110 ° C durante 15 horas. La reacción se monitorea por TLC (50% de acetato de etilo in hexano). La mezcla de reacción se filtra a través de celita y el lecho se lava con cloroformo. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. La purificación mediante cromatografía de columna (utilizando gel de sílice de tamaño de malla de 60-120, 30% de EtOAc en hexano como eluyente) proporciona 120 mg (52% de rendimiento) de 1-naftalen-2-il-3-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona.

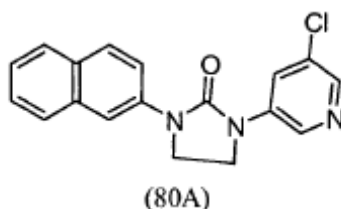
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 9.2 (d, 1H), 8.6 (d, 2H), 8.1 (dd, 1H), 8-7.86 (m, 4H), 7.56-7.4 (m, 2H), 4.1 (s, 4H)

pureza LCMS: 94.5%, m/z = 357.9 (M+1)

HPLC: 97.34%

10 Ejemplo 80

Preparación de 1-(5-Cloro-piridin-3-il)-3-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona (80A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 79, 1-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona (I-79b: 110 mg, 0.5196 mmol) se hace reaccionar con 3-bromo-5-cloropiridina (100 mg, 0.5196 mmol), 1,4-Dioxano (5 mL), yoduro de cobre (9.89 mg, 0.05196 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (17.84 mg, 0.1558 mmol) y carbonato de potasio (143.5 mg, 1.039 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (30% de EtOAc en hexano) proporciona 35 mg del producto (21.45% de rendimiento).

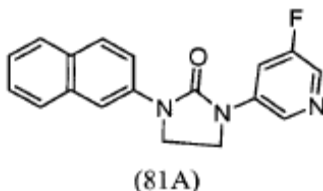
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.83 (d, 1H), 8.35-8.25 (m, 2H), 8.15-8.05 (m, 1H), 7.95-7.85 (m, 4H), 7.55-7.4 (m, 2H), 4.25-4.1 (m, 2H), 4.05-4.0 (m, 2H)

pureza LCMS: 97.21%, m/z = 323.9 (M+1)

HPLC: 96.37%

Ejemplo 81

Preparación de 1-(5-Fluoro-piridin-3-il)-3-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona (81A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 79, 1-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona (I-79b: 120 mg, 0.5681 mmol) se hace reaccionar con 3-bromo-5-fluoropiridina (100 mg, 0.5681 mmol), 1,4-dioxano (5 mL), yoduro de cobre (10.82 mg, 0.05681 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (19.51 mg, 0.1704 mmol) y carbonato de potasio (157.07 mg, 1.1362 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (30% de EtOAc en hexano) proporciona 100 mg del producto (57.15% de rendimiento).

¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.76 (t, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.2-8.15 (m, 2H), 8.0-7.8 (m, 4H), 7.55-7.4 (m, 2H), 4.25-4.1 (m, 2H), 4.05-4.0 (m, 2H)

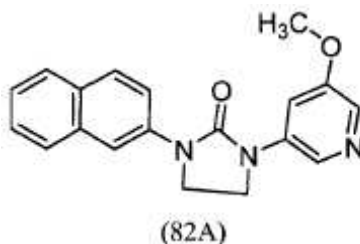
pureza LCMS: 97.34%, m/z = 308.2 (M+1)

HPLC: 97.51%

Ejemplo 82

Preparación de 1-(5-Metoxi-piridin-3-il)-3-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona (82A):

5



10

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 79, 1-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona (I-79b: 112.7 mg, 0.5319 mmol) se hace reaccionar con 3-bromo-5-metoxi-piridina (100 mg, 0.5319 mmol), 1,4-dioxano (5 mL), yoduro de cobre (10.13 mg, 0.05319 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (18.27 mg, 0.1595 mmol) y carbonato de potasio (147.07 mg, 1.0638 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (30% de EtOAc en hexano) proporciona 48 mg del producto (30.3% de rendimiento).

¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.5-8.45 (br s, 1H), 8.2-8.1 (m, 1H), 8.1-8.0 (d, 1H), 8.0-7.8 (m, 5H), 7.55-7.4 (m, 2H), 4.2-4.0 (m, 4H), 3.9 (s, 3H)

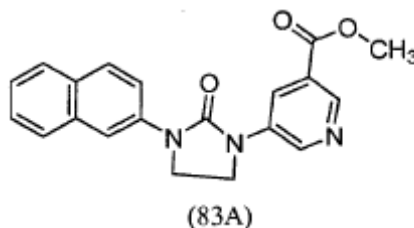
15

pureza LCMS: 95.38%, m/z = 320.2 (M+1)

HPLC: 97.64%

Ejemplo 83

Preparación de éster de metilo de ácido 5-(3-Naftalen-2-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-nicotínico (83A):



20

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 79, 1-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona (I-79b: 100 mg, 0.4711 mmol) se hace reaccionar con éster de metilo de ácido 5-bromo-nicotínico (112 mg, 0.5182 mmol), 1,4-dioxano (10 mL), yoduro de cobre (11 mg), trans-1,2-diamino ciclohexano (22 mg) y fosfato de potasio (200 mg, 0.9422 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (80% de EtOAc en hexano) proporciona 44 mg del producto (26.99% de rendimiento).

25

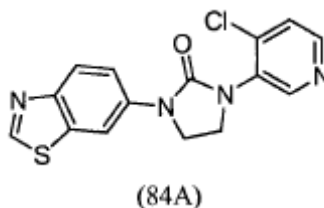
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9.1 (d, 1H), 8.99-8.92 (m, 1H), 8.58 (t, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.9-7.7 (m, 4H), 7.5-7.4 (m, 2H), 4.22-4.14 (m, 2H), 4.12-4.04 (m, 2H), 3.98 (s, 3H)

pureza LCMS: 93.43%, m/z = 348.0 (M+1)

HPLC: 92.04%

Ejemplo 84

Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-cloro-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (84A):



5 Etapa 1: Preparación del Intermedio 1-benzotiazol-6-il-3-(2-cloro-etil)-urea (I-84a):

1-Cloro-2-isocianato-etano (2.1 g, 19.99 mmol) se agrega en forma de gotas a una solución agitada de benzotiazol-6-ilamina (2 g, 13.33 mmol) en tolueno (80 mL) durante un periodo de 15 minutos a 0° C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se monitorea por TLC (50% de acetato de etilo in hexano). La mezcla de reacción se filtra, se lava con tolueno y se seca bajo presión reducida para proporcionar 2.73 g (80.2% de rendimiento) de 1-benzotiazol-6-il-3-(2-cloro-etil)-urea.

¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 9.19 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.4 (dd, 1H), 6.55 (t, 1H), 3.72-3.64 (t, 2H), 3.5-3.42 (m, 2H)

pureza LCMS: 85.64%, m/z = 256.0 (M+1)

Etapa 2:

15 Preparación de 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b):

1-Benzotiazol-6-il-3-(2-cloro-etil)-urea (I-84a: 2.7 g, 10.58 mmol) en DFM seco (80 mL) se agrega en forma de gotas a una mezcla agitada de hidruro de sodio (0.76 g, 31.74 mmol) en THF (100 mL) durante un periodo de 20 minutos a 0° C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se monitorea por TLC (100% de acetato de etilo). La mezcla de reacción se detiene con MeOH (6 mL), se concentra bajo presión reducida, seguido por la adición de hielo. El precipitado se recolecta y se seca bajo presión reducida para proporcionar 2.3 g (85.18% de rendimiento) de 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona como el producto requerido.

¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 9.24-9.2 (m, 1H), 8.24-8.19 (m, 1H), 8.04-7.84 (m, 2H), 7.1 (s, 1H), 3.95 (t, 2H), 3.45 (t, 2H) CMS pureza: 92.37%, m/z = 220.0 (M+1)

25 Etapa Final: Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-cloro-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (84A):

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 0.150 g, 0.684 mmol) se hace reaccionar con 3-bromo-4-cloropiridina (0.157 g, 0.820 mmol), 1,4-dioxano (20 mL), yoduro de cobre (0.012 g, 0.0684 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (0.022g, 0.20 mmol) y fosfato de potasio (0.362g, 1.71 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃) proporciona 85 mg del producto (37.7% de rendimiento).

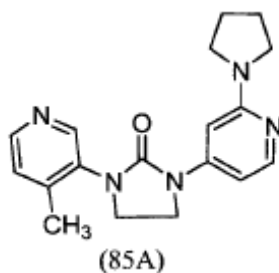
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 9.23 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.02-3.94 (m, 2H)

pureza LCMS: 95.81%, m/z = 331.0 (M+1)

HPLC: 95.36%

35 **Ejemplo de Referencia 85**

Preparación de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona (85A):



1-(2-Cloro-piridin-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (58A: 100 mg, 0.3463 mmol) y pirrolidina (0.145 mL, 1.7317 mmol) se agregan a tolueno se desgasifica previamente durante 10 minutos. La mezcla resultante se agita durante 5 minutos. Esto se sigue por la adición de Pd(OAc)₂ (4mg, 0.01732 mmol), difenil-fosfino-propano (14.3 mg, 0.03463 mmol) y butóxido terciario de potasio (66 mg, 0.6926 mmol) y se continúa agitación durante unos 10 minutos adicionales. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 16 horas. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se filtra y el filtrado se concentra. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (8% de MeOH en cloroformo) proporciona 45 mg del producto (40% de rendimiento).

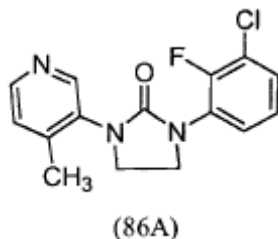
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.25-7.2 (m, 1H), 6.98-6.94 (br s, 1H), 6.6 (dd, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 3.5 (t, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 4H)

pureza LCMS: 99.8%, m/z = 324.2 (M+1)

HPLC: 84.5%

Ejemplo 86

Preparación de 1-(3-Cloro-2-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (86A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como se describe en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 0.15 g, 0.847 mmol) se hace reaccionar con 1-bromo-3-cloro-2-fluoro-benceno (0.211 g, 1.016 mmol), 1,4-dioxano (20 mL), yoduro de cobre (0.015 g, 0.084 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (0.028 g, 0.254 mmol) y fosfato de potasio (0.445 g, 2.1mmol) para proporcionar 8 mg del producto (0.03% de rendimiento).

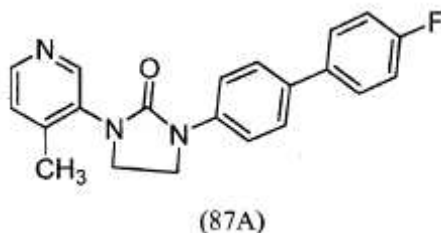
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.68 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.6-7.45 (m, 3H), 7.3-7.22 (m, 1H), 4.09-3.95 (m, 4H), 2.36 (s, 3H)

pureza LCMS: 96.83%, m/z = 306.0 (M+1)

HPLC: 98.93%

Ejemplo de Referencia 87

Preparación de 1-(4'-Fluoro-bifenil-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (87A):



5 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 100 mg, 0.5649 mmol) se hace reaccionar con 4'-fluoro-4-yodo-bifenilo (198 mg, 0.675 mmol), 1, 4-dioxano (15 mL), yoduro de cobre (0.0096 g, 0.0504 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (0.0032 g, 0.0280 mmol) y fosfato de potasio (0.359 g, 1.691 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en CHCl₃), seguida por HPLC preparativo proporciona 12 mg del producto (12.35% de rendimiento).

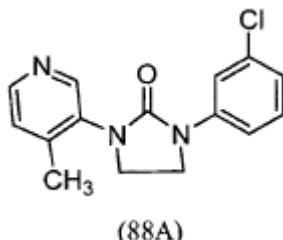
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.7-7.64 (m, 2H), 7.6-7.5 (m, 3H), 7.24-7.2 (m, 2H), 7.15-7.05 (m, 2H), 4.15-4.05 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.38 (s, 3H)

10 pureza LCMS: 98.86%, m/z = 348.1 (M+1)

HPLC: 96.84%

Ejemplo 88

Preparación de 1-(3-Cloro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (88A):



15

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 200 mg, 1.129 mmol) se hace reaccionar con 1-bromo-3-cloro-benceno (0.281 g, 1.471 mmol), 1, 4-dioxano (20 mL), yoduro de cobre (0.021 g, 0.110 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (0.038 g, 0.333 mmol) y fosfato de potasio (0.718 g, 3.386 mmol) para proporcionar 192 mg del producto (59.25% de rendimiento).

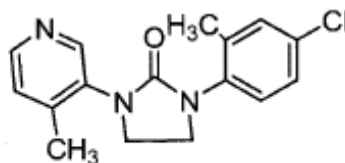
20 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.7-7.6 (m, 1H), 7.55-7.41 (m, 1H), 7.32-7.19 (m, 2H), 7.1-7.0 (m, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.38 (s, 3H)

pureza LCMS: 99.41%, m/z = 288.1 (M+1)

HPLC: 91.65%

Ejemplo 89

25 Preparación de 1-(4-Cloro-2-metil-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (89A):



(89A)

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.8474 mmol) se hace reaccionar con 1-bromo-4-cloro-2-metil-benceno (174 mg, 0.8474 mmol), 1, 4-dioxano (5 mL), yoduro de cobre (16.19 mg, 0.08474 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (29.1 mg, 0.2542 mmol) y fosfato de potasio (539.63 g, 2.542 mmol) para proporcionar 200 mg del producto (78.43% de rendimiento).

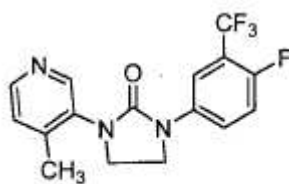
^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.42-7.3 (m, 4H), 3.99-3.85 (m, 4H), 2.29 (d, 6H)

pureza LCMS: 99.27%, m/z = 301.8 (M+1)

HPLC: 96.77%

Ejemplo 90

10 Preparación de 1-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (90A):



(90A)

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.847 mmol) se hace reaccionar con 4-bromo-1-fluoro-2-trifluorometil-benceno (247 mg, 1.016 mmol), 1, 4-dioxano (15 mL), yoduro de cobre (16 mg, 0.0842 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (0.0289 g, 0.2456 mmol) y fosfato de potasio (0.538 g, 2.537 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en CHCl_3) proporciona 173 mg del producto (60.27% de rendimiento).

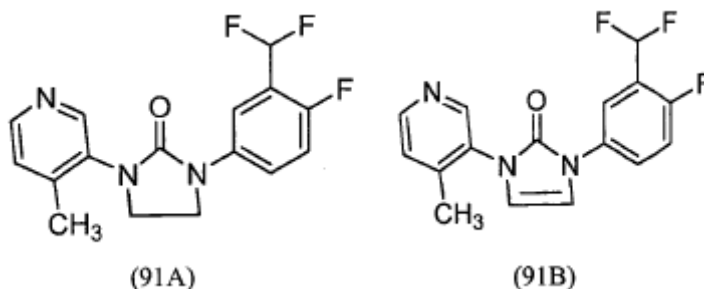
20 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.9-7.75 (m, 2H), 7.3-7.19 (m, 2H), 4.12-3.9 (m, 4H), 2.39 (s, 3H)

pureza LCMS: 92.1 %, m/z = 340.1 (M+1)

HPLC: 94.55%

Ejemplo 91

25 Preparación de 1-(3-Difluorometil-4-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (91A) y 1-(3-Difluorometil-4-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona (91B):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.847 mmol) se hace reaccionar con 4-bromo-2-difluorometil-1-fluoro-benceno (228 mg, 1.016 mmol), 1,4-dioxano (10 mL), yoduro de cobre (16.13 mg, 0.0847 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (0.030 mL, 0.254 mmol) y fosfato de potasio (539 mg, 2.54 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en CHCl₃), seguida por HPLC preparativo proporciona 23 mg de compuesto 91A (8.45% de rendimiento) y 8 mg de compuesto 91B (2.94% de rendimiento).

Compuesto (91A):

¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.0-7.9 (m, 1H), 7.8-7.69 (m, 1 H), 7.49-7.32 (m, 2H), 7.22 (s, 1 H), 4.14-3.89 (m, 4H), 2.28 (s, 3H)

pureza LCMS: 95.56%, m/z = 322.1 (M+1)

HPLC: 99.42%

Compuesto (91B):

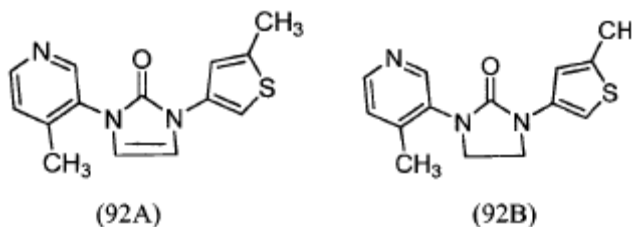
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.59-8.45 (br s, 2H), 8.15-7.9 (m, 2H), 7.59-7.36 (m, 3H), 7.3-7.22 (br s, 1H), 7.15-7.02 (br s, 1H), 2.3 (s, 3H)

pureza LCMS: 98.54%, m/z = 320.1 (M+1)

HPLC: 98.02%

Ejemplo 92

Preparación de 1-(4-Metilpiridin-3-il)-3-(5-metiltiofen-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona (92A) y 1-(4-Metil-piridin- 3-il)-3-(5-metil-tiofen-3-il)-imidazolidin-2-ona (92B):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 0.150 g, 0.847 mmol) se hace reaccionar con 4-bromo-2-metiltiofeno (0.179 g, 1.016 mmol), 1, 4-dioxano (20 mL), yoduro de cobre (0.015 g, 0.084 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (0.028 g, 0.254 mmol) y fosfato de potasio (0.445 g, 2.1 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en CHCl₃), seguida por HPLC preparativo proporciona 10 mg del compuesto 92A (4.3% de rendimiento) y se obtiene 17 mg del compuesto 92B (7.3% de rendimiento).

Compuesto (92A):

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.5 (m, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.1 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

pureza LCMS: 98.71%, m/z = 271.9 (M+1)

HPLC: 99.56%

5 Compuesto (92B):

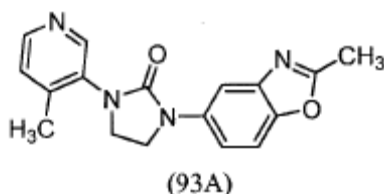
^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.35-7.19 (m, 2H), 6.6 (s, 1H), 4.05-3.89 (m, 4H), 2.5 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

pureza LCMS: 99.44%, m/z = 273.8 (M+1)

HPLC: 98.76%

10 **Ejemplo 93**

Preparación de 1-(2-Metil-benzooxazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (93A):



15 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 0.1 g, 0.00057 mol) se hace reaccionar con 5-bromo-2-metil-benzooxazol (0.119 g, 0.000597 mol), 1, 4-dioxano (20 mL), yoduro de cobre (0.01 g, 0.00057 mol), trans-1,2-diamino ciclohexano (0.019 g, 0.00017 mol) y fosfato de potasio (0.242 g, 0.00114 mol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl_3), seguida por HPLC preparativo proporciona 29 mg del producto (16% de rendimiento).

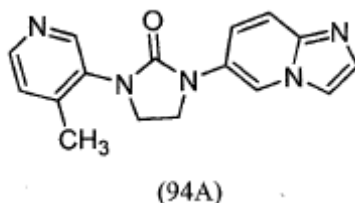
20 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.66-7.52 (m, 2H), 7.4 (d, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.4 (s, 3H)

pureza LCMS: 93.74%, m/z = 309.1 (M+1)

HPLC: 99.08%

Ejemplo de Referencia 94

25 Preparación de 1-Imidazo[1,2-a]piridin-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (94A):



30 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.847 mmol) se hace reaccionar con 6-bromo-imidazo[1,2-a]piridina (249.5 mg, 1.27 mmol), 1,4-dioxano (10 mL), yoduro de cobre (16.13 mg, 0.0847 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (0.03 mL, 0.254 mmol) y

fosfato de potasio (539 mg, 2.54 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (5% de MeOH en CHCl₃) proporciona 110 mg del producto (44.35% de rendimiento).

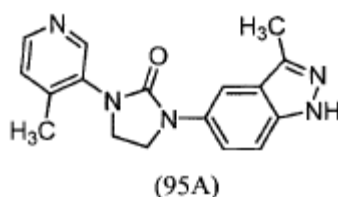
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.75-8.7 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.8 (dd, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 4.12-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

5 pureza LCMS: 94.08%, m/z = 294.1 (M+1)

HPLC: 92.22%

Ejemplo 95

Preparación de 1-(3-Metil-1H-indazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (95A):



10

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (1-14b: 500 mg, 2.8248 mmol) se hace reaccionar con 1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-etanona (610 mg, 2.8248 mmol), 1, 4-dioxano (15 mL), yoduro de cobre (53.81 mg, 0.28248 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (97.03 mg, 0.8474 mmol) y fosfato de potasio (1.798 g, 8.474 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃) proporciona 170 mg de 1-(3-acetil-4-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (19.31% de rendimiento).

15

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.5 (d, 1H), 8.4-8.3 (m, 1H), 7.7-7.6 (m, 1H), 7.3-7.1 (m, 2H), 4.2-3.9 (m, 4H), 2.7 (d, 3H), 2.35 (s, 3H)

pureza LCMS: 99.03%, m/z = 314.0 (M+1)

20

1-(3-Acetil-4-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (160 mg, 0.513 mmol) en hidrato de hidrazina (5 mL) se toma en un matraz de reacción y el matraz se calienta a reflujo y se mantiene durante 21 horas. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se divide en partes entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y el filtrado se concentra. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (3% de MeOH en CHCl₃), seguida por HPLC preparativo proporciona 22 mg del producto (14% de rendimiento).

25

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.44-8.4 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.44-7.4 (d, 1H), 7.25-7.2 (m, 1H), 4.25-4.2 (m, 2H), 4.02-3.9 (m, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.4 (s, 3H)

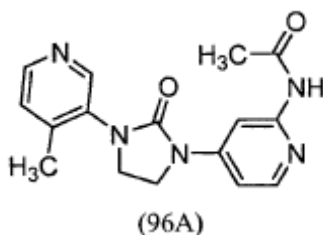
pureza LCMS: 98.92%, m/z = 308.0 (M+1)

HPLC: 93.18%

30

Ejemplo de Referencia 96

Preparación de N-{4-[3-(4-Metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-piridin-2-il}-acetamida (96A):



5 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.8465 mmol) se hace reaccionar con N-(4-bromo-piridin-2-il)-acetamida (240 mg, 1.12 mmol), 1, 4-dioxano (25 mL), yoduro de cobre (16 mg, 0.084 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (29.4mg, 0.254mmol) y fosfato de potasio (449.7 mg, 2.118 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (5% de MeOH en CHCl₃) proporciona 120 mg del producto (45.5% de rendimiento).

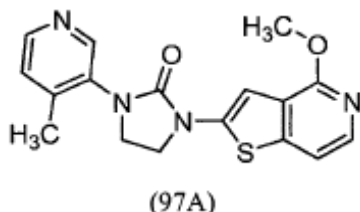
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.19-8.05 (m, 2H), 8.02-7.9 (m, 2H), 7.25-7.2 (m, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)

10 pureza LCMS: 98.96%, m/z = 312.2 (M+1)

HPLC: 86.35%

Ejemplo de Referencia 97

Preparación de 1-(4-Metoxi-tieno [3,2-c] piridin-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (97A):



15 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 62 mg, 0.3498 mmol) se hace reaccionar con 2-bromo-4-metoxi-tieno [3,2-c] piridina (85.4 mg, 0.3498 mmol), 1,4-dioxano (50 mL), yoduro de cobre (6.6 mg, 0.03498 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (12 mg, 0.1049 mmol) y fosfato de potasio (185.6 mg, 0.8747 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en CHCl₃) proporciona 50 mg del producto (40% de rendimiento).

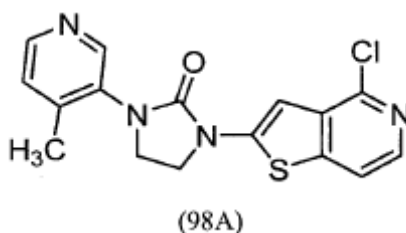
20 ¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.59 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 4.1-4.04 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

pureza LCMS: 97.46%, m/z= 341.1 (M+1)

25 HPLC: 93.75%

Ejemplo 98

Preparación de 1-(4-Cloro-tieno [3,2-c] piridin-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (98A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 100 mg, 0.5643 mmol) se hace reaccionar con 2-bromo-4-cloro-tieno [3,2-c] piridina (141.3 mg, 0.5643 mmol), 1, 4-dioxano (20 mL), yoduro de cobre (10.75 mg, 0.05643 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (19.38 mg, 0.1693 mmol) y fosfato de potasio (299 mg, 1.4108 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃) proporciona 43 mg del producto (22.16% de rendimiento).

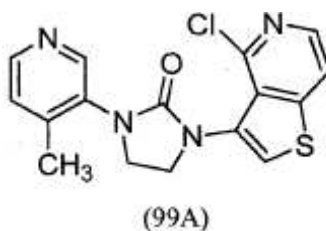
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.7 (s, 1H), 8.55-8.49 (m, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.3-4.2 (m, 4H), 2.38 (s, 3H)

pureza LCMS: 91.81 %, m/z = 345.0 (M+1)

HPLC: 91.32%

Ejemplo 99

Preparación de 1-(4-Cloro-tieno [3,2-c] piridin-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (99A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 100 mg, 0.5643 mmol) se hace reaccionar con 3-bromo-4-cloro-tieno [3,2-c] piridina (141.3 mg, 0.5643 mmol), 1, 4-dioxano (20 mL), yoduro de cobre (10.75 mg, 0.05643 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (19.38 mg, 0.1693 mmol) y fosfato de potasio (299 mg, 1.4108 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante HPLC preparativo proporciona 10 mg del producto (10% de rendimiento).

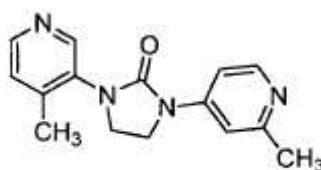
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.68 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.3-4.2 (m, 2H), 4.12-4.05 (m, 2H), 2.36 (s, 3H)

pureza LCMS: 98.12%, m/z = 345.0 (M+1)

HPLC: 99.28%

Ejemplo 100

Preparación de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(2-metil-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona (100A):



(100A)

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 100 mg, 0.5649 mmol) se hace reaccionar con 4-bromo-2-metilpiridina (97 mg, 0.5649 mmol), 1,4-dioxano (5 mL), yoduro de cobre (10.76 mg, 0.05649 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (19.4 mg, 0.1694 mmol) y fosfato de potasio (359.58 mg, 1.694 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃) proporciona 132 mg del producto (88.0% de rendimiento).

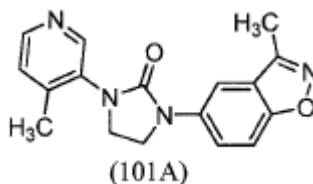
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.5-8.3 (m, 3H), 7.5-7.3 (m, 3H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.2 (s, 3H)

pureza LCMS: 92.28%, m/z = 269.0 (M+1)

HPLC: 97.29%

10 Ejemplo 101

Preparación de 1-(3-Metil-benzo[d]isoxazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (101A):



(101A)

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 0.500 g, 2.82 mmol) se hace reaccionar con 1-(5-bromo-2-fluorofenil)-etanona (0.612 g, 2.82 mmol), 1, 4-dioxano (30 mL), yoduro de cobre (53.81 mg, 0.282 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (97.03 mg, 0.846 mmol) y fosfato de potasio (1.79 g, 8.46 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃) proporciona 220 mg de 1-(3-Acetil-4-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (24.9% de rendimiento).

¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.0-7.84 (m, 2H), 7.4-7.32 (m, 2H), 4.1-4.0 (m, 2H), 3.95-3.9 (m, 2H), 2.6 (d, 3H), 2.29 (s, 3H)

pureza LCMS: 99.03%, m/z = 314.0 (M+1)

Clorhidrato de hidroxilamina (145 mg, 2.106 mmol) en piridina (5 mL) se agrega a 1-(3-acetil-4-fluorofenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (220 mg, 0.702 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se divide en partes entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra para proporcionar 220 mg de 1-[4-Fluoro-3-(1-hidroxiimino-etil)-fenil]-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (90% de rendimiento).

pureza LCMS: 98.93%, m/z = 329.0 (M+1)

1-[4-Fluoro-3-(1-hidroxiimino-etil)-fenil]-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (220 mg, 0.670 mmol) en DMF (5 mL) se agrega a una mezcla agitada de NaH (19 mg, 0.804 mmol) en DMF (2 mL) bajo atmósfera de nitrógeno a 0° C. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 21 horas. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se divide en partes entre acetato de etilo y agua helada. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en CHCl₃) proporciona 28 mg del producto (14.5% de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.6-8.5 (br s, 1H), 8.5-8.4 (br s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)

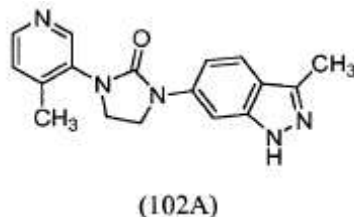
pureza LCMS: 95.75%, m/z = 309.0 (M+1)

HPLC: 88.61%

Ejemplo 102

Preparación de 1-(3-Metil-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (102A):

5



10 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 500 mg, 2.8216 mmol) se hace reaccionar con 1-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-etanona (679.9 mg, 3.1038 mmol), 1,4-dioxano (50 mL), yoduro de cobre (53.6 mg, 0.28216 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (97.09 mg, 0.84650 mmol) y fosfato de potasio (1.49 g, 7.0541 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃) proporciona 780 mg de 1-(4-acetil-3-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (88.2% de rendimiento).

¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.15-3.9 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)

15 Hidrato de hidrazina (10 mL) se agrega a 1-(4-acetil-3-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (380 mg, 1.2128 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agita a 120° C durante 12 horas, se enfría a temperatura ambiente y se continúa agitación durante las siguientes 12 horas. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se divide en partes entre acetato de etilo y agua helada. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (4% de MeOH en CHCl₃) proporciona 240 mg del producto (64.5% de rendimiento).

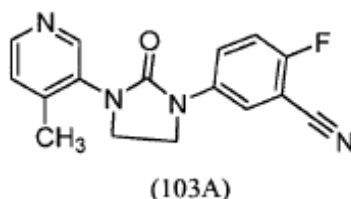
20 ¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.84 (s, 1H), 8.65-8.55 (m, 1H), 7.8-7.64 (m, 3H), 7.55-7.45 (d, 1H), 4.25-3.95 (m, 4H), 2.49 (d, 6H)

pureza LCMS: 94.698%, m/z = 308.2 (M+1)

HPLC: 96.12%

25 Ejemplo 103

Preparación de 2-Fluoro-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo (103A):



30 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 100 mg, 0.5643 mmol) se hace reaccionar con 5-bromo-2-fluoro-benzonitrilo (124 mg, 0.6199 mmol), 1,4-dioxano (20 mL), yoduro de cobre (10.7 mg, 0.056 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (19.4 mg, 0.169 mmol) y fosfato de potasio (300 mg, 1.413 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃) proporciona 110 mg del producto (65.7% de rendimiento).

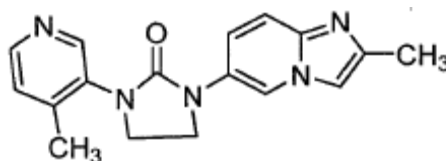
^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.6-8.5 (br s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.1-8.0 (m, 2H), 7.6-7.5 (t, 1H), 7.4-7.3 (m, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

pureza LCMS: 98.73%, m/z = 297.2 (M+1)

HPLC: 97.3%

5 Ejemplo de Referencia 104

Preparación de 1-(2-Metil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (104A):



(104A)

10 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 118 mg, 0.6633 mmol) se hace reaccionar con 6-bromo-2-metil-imidazo[1,2-a]piridina (140 mg, 0.6633 mmol), 1, 4-dioxano (10 mL), yoduro de cobre (14 mg), trans-1,2-diamino ciclohexano (28mg) y fosfato de potasio (422 mg, 1.9899 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (10% de MeOH en DCM), seguida por HPLC preparativo proporciona 13 mg del producto (6.4% de rendimiento).

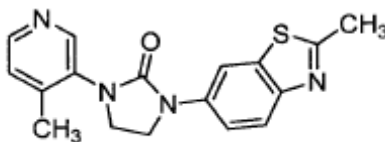
15 ^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.6 (d, 2H), 8.4 (d, 1H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.4-2.2 (d, 6H),

pureza LCMS: 99.71%, m/z = 308.1 (M+1)

HPLC: 98.04%

Ejemplo 105

20 Preparación de 1-(2-Metil-benzotiazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (105A):



(105A)

25 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 100 mg, 0.5643 mmol) se hace reaccionar con 6-yodo-2-metil-benzotiazol (154 mg, 0.5598 mmol), 1,4-dioxano (20 ml), yoduro de cobre (10.7 mg, 0.056 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (19.4mg, 0.169mmol) y fosfato de potasio (300 mg, 1.413 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (5% de MeOH en CHCl_3) proporciona 115 mg del producto (62.8% de rendimiento).

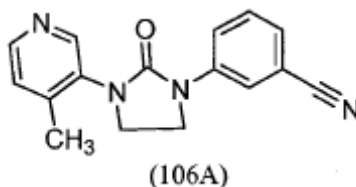
^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.54 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.26-7.2(m, 1H), 4.2-3.9 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

30 pureza LCMS: 96.39%, m/z = 324.8 (M+1)

HPLC: 96.16%

Ejemplo 106

Preparación de 3-[3-(4-Metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo (106A):



5

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 100 mg, 0.5643 mmol) se hace reaccionar con 3-bromo-benzonitrilo (115 mg, 0.6317 mmol), 1, 4-dioxano (20 mL), yoduro de cobre (10.7 mg, 0.0564 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (19.4 mg, 0.169 mmol) y fosfato de potasio (300 mg, 1.413 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃), seguida por HPLC preparativo proporciona 80 mg del producto (49% de rendimiento).

10

¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.75 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.1-7.9 (m, 2H), 7.7-7.5 (m, 3H), 4.2-4.05 (m, 4H), 2.58 (s, 3H)

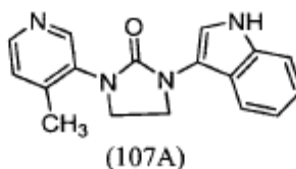
pureza LCMS: 99.71%, m/z = 279.0 (M+1)

15

HPLC: 95.64%

Ejemplo de Referencia 107

Preparación de 1-(1H-Indol-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (107A):



20

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.00084 mol) se hace reaccionar con 3-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol (292 mg, 0.00084 mol), 1, 4-dioxano (20 mL), yoduro de cobre (0.015 g, 0.00084 mol), trans-1,2-diamino ciclohexano (0.028 g, 0.00025 mol) y fosfato de potasio (356 mg, 0.00168 mol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃), seguida por HPLC preparativo proporciona 110 mg de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-[1-(tolueno-4-sulfonil)- 1H-indol-3-il]-imidazolidin-2-ona (33.66% de rendimiento).

25

pureza LCMS: 92.68%, m/z = 446.9 (M+1)

10% de solución de NaOH (10 mL) se agrega a una solución de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol- 3-il]-imidazolidin-2-ona (110 mg, 0.0002 mol) en etanol (10 mL) y la mezcla resultante se agita a 90° C durante 1 hora. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se divide en partes entre acetato de etilo y agua helada. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃) proporciona 50 mg del producto (86.2% de rendimiento).

30

¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 11.1 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.4-8.3 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.5-7.3 (m, 3H), 7.2-6.95 (m, 2H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

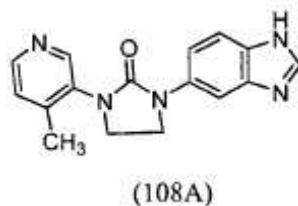
pureza LCMS: 96.36%, m/z = 292.8 (M+1)

HPLC: 88.07%

Ejemplo de Referencia 108

Preparación de 1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (108A):

5



10

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.8474 mmol) se hace reaccionar con 5-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzoimidazol (332 mg, 1.0152 mmol), 1, 4-dioxano (15 mL), yoduro de cobre (16 mg, 0.0842 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (28 mg, 0.2456 mmol) y fosfato de potasio (538 mg, 2.5377 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en CHCl₃) proporciona 270 mg de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)- 1H-benzoimidazol-5-il]-imidazolidin-2-ona (75.41% de rendimiento).

pureza LCMS: 98.46%, m/z = 424.1 (M+1)

15

1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-imidazolidin-2-ona (260 mg, 0.6138 mmol) en 1,4-clorhidrato de dioxano (15 mL) se toma en un matraz de reacción y el matraz se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el concentrado se lava con éter de dietilo y hexano para proporcionar 26 mg del producto (46.8% de rendimiento).

20

¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.6-8.55 (br s, 1H), 8.45-8.35 (m, 1H), 8.25-8.15 (br s, 1H), 7.85-7.8 (br s, 1H), 7.65-7.5 (m, 2H), 7.4-7.35 (m, 1H), 4.2-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

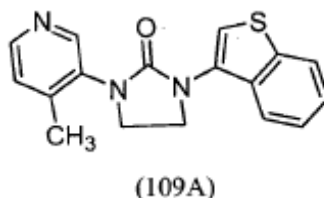
pureza LCMS: 99.71%, m/z = 294.0 (M+1)

HPLC: 93.74%

Ejemplo de Referencia 109

Preparación de 1-Benzo [b] tiofen-3-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (109A):

25



30

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.8465 mmol) se hace reaccionar con 3-bromo-benzo [b] tiofeno (216.3 mg, 1.0158 mmol), 1,4-dioxano (50 mL), yoduro de cobre (10.7 mg, 0.0865 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (29 mg, 0.2539 mmol) y fosfato de potasio (449.1 mg, 2.1162 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃) proporciona 95 mg del producto (36.3% de rendimiento).

¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.65-8.55 (br s, 1H), 8.45-8.3 (br s, 1H), 8.05-7.8 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.5-7.3 (m, 3H), 4.15-3.9 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

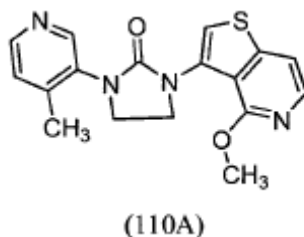
pureza LCMS: 93.71 %, m/z = 310.0 (M+1)

HPLC: 96.65%

Ejemplo de Referencia 110

Preparación de 1-(4-Metoxi-tieno [3,2-c] piridin-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (110A):

5



10

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 65 mg, 0.3668 mmol) se hace reaccionar con 3-bromo-4-metoxi-tieno [3,2-c] piridina (98.4 mg, 0.4034 mmol), 1,4-dioxano (20 mL), yoduro de cobre (6.9 mg, 0.03668 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (12.6 mg, 0.1100 mmol) y fosfato de potasio (194.6 mg, 0.91704 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃) proporciona 50 mg del producto (40.3% de rendimiento).

¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.65-8.3 (m, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.45-7.4 (br s, 1H), 4.1-3.9 (m, 7H), 2.36 (s, 3H)

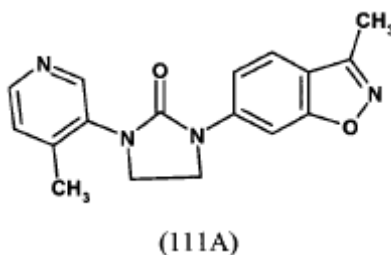
15

pureza LCMS: 99.04%, m/z = 340.9 (M+1)

HPLC: 95.61

Ejemplo de Referencia 111

Preparación de 1-(3-Metil-benzo[d]isoxazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (111A):



20

Etapla 1: Preparación del Intermedio 1-(4-Acetil-3-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-111a):

25

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 500 mg, 2.8216 mmol) se hace reaccionar con 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-etanona (679.9 mg, 3.1038 mmol), 1,4-dioxano (50 mL), yoduro de cobre (53.6 mg, 0.28216 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (97.09 mg, 0.84650 mmol) y fosfato de potasio (1.49 g, 7.0541 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃) proporciona 780 mg de 1-(4-acetil-3-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-111a: 88.2% de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.54 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.5 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 4.15-3.9 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)

30

Etapla 2: Preparación del Intermedio 1-[3-Fluoro-4-(1-hidroxiimino-etil)-fenil]-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-111b):

NaOH (72.7 mg, 1.8193 mmol) en agua (5 mL) se agrega en forma de gotas a una solución agitada de 1-(4-acetil-3-fluorofenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-111a: 380 mg, 1.2128 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina en etanol (10 mL) durante un periodo de 5 minutos. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en CHCl₃). Ice se agrega a la mezcla de reacción para producir un precipitado que se recolecta y se seca bajo presión reducida para proporcionar 350 mg de 1-[3-Fluoro-4-(1-hidroxiimino-etil)-fenil]-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-111b: 87.9% de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 11.3 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.54-7.3 (m, 3H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)

Etapa Final: Preparación de 1-(3-Metil-benzo[d]isoxazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (111A):

NaH (32.8 mg, 1.3705 mmol) y DMF (4 mL) se agrega a 1-[3-fluoro-4-(1-hidroxiimino-etil)-fenil]-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-111b: 150 mg, 0.4568 mmol). La mezcla resultante se lleva a microondas a 50° C durante 1 hora. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en DCM). La mezcla de reacción se divide en partes entre agua helada y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, solución salina, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (5% de MeOH en CHCl₃) proporciona 15 mg del producto (10.7% de rendimiento).

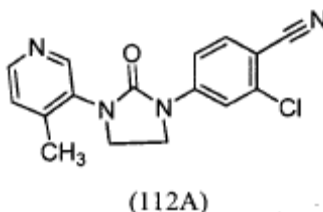
¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.6-8.32 (m, 2H), 7.9-7.6 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 4.3-4.2 (m, 2H), 4.1-3.98 (m, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.4 (s, 3H)

pureza LCMS: 97.90%, m/z = 309.0 (M+1)

HPLC: 83.77%

20 Ejemplo 112

Preparación de 2-Cloro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo (112A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.8465 mmol) se hace reaccionar con 2-cloro-4-yodo-benzonitrilo (245.3 mg, 0.9311 mmol), 1, 4-dioxano (20 mL), yoduro de cobre (16.1 mg, 0.08465 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (12.6 mg, 0.1100 mmol) y fosfato de potasio (30.6 mL, 0.254 mmol) para proporcionar el producto crudo que se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃). El residuo se lava con hexano y se seca para proporcionar 85 mg del producto (32% de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.52-8.4 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.3-7.2 (m, 1H), 4.12-3.9 (m, 4H), 2.32 (s, 3H)

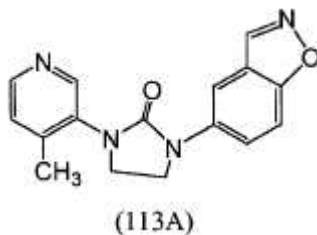
pureza LCMS: 99.54%, m/z = 312.8 (M+1)

HPLC: 93.79%

Ejemplo 113

Preparación de 1-Benzo[d]isoxazol-5-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (113A):

35



Etapla 1: Preparación del Intermedio 2-Fluoro-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzaldehído (I- 113a):

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 200 mg, 1.12 mmol) se hace reaccionar con 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (272 mg, 1.34 mmol), 1,4-dioxano (20 mL), yoduro de cobre (18 mg, 0.098 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (0.05 mL, 0.294 mmol) y fosfato de potasio (520 mg, 2.54 mmol) para proporcionar el producto crudo que se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-3% de MeOH en CHCl₃). El residuo se lava con DCM y hexano en hielo seco y se seca para proporcionar 235 mg de 2-Fluoro-5-[3-(4-metilpiridin- 3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzaldehído (70.35% de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 10.38 (s, 1H), 8.6-8.3 (m, 3H), 7.6 (q, 1H), 7.3-7.25 (m, 2H), 4.12-3.9 (m, 4H), 2.32 (s, 3H)

pureza LCMS: 98.49%, m/z = 299.9 (M+1)

Etapla 2: Preparación del Intermedio 2-Fluoro-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzaldehído oxima (I-113b):

2-Fluoro-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzaldehído (I-113a: 230 mg, 0.769mmol), clorhidrato de hidroxilamina (160 mg, 2.307mmol) y piridina (5mL) se toman en un matraz de reacción y el matraz se agita a temperatura ambiente durante 18 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se divide en partes entre agua helada y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El concentrado se lava con éter de dietilo y se decanta para proporcionar 170 mg de 2-Fluoro- 5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzaldehído oxima (70.8% de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.88-8.32 (m, 4H), 7.9-7.72 (m, 2H), 7.32-7.02 (m, 2H), 4.1-3.89 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

pureza LCMS: 99.53%, m/z = 314.9 (M+1)

Etapla Final: Preparación de 1-Benzo[d]isoxazol-5-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (113A):

2-Fluoro-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzaldehído oxima (I-113b: 160 mg, 0.509 mmol) en DFM seco (2 mL) se agrega en forma de gotas a una mezcla agitada de NaH (72 mg, 1.52 mmol) en DMF (1 mL) a 0° C. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 70 horas. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se divide en partes entre agua helada y acetato de etilo. La capa acuosa se destila para proporcionar el residuo sólido que se disuelve 1:1 DCM: MeOH. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (4-5% de MeOH en CHCl₃). El residuo se lava con hexano y se seca para proporcionar 105 mg del producto (70.4% de rendimiento).

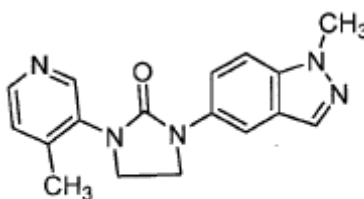
¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.58 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.0-6.92 (m, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.41 (s, 3H)

pureza LCMS: 97.14%, m/z = 295.1 (M+1)

HPLC: 95.66%

Ejemplo 114

Preparación de 1-(1-Metil-1H-indazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (114A):



(114A)

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 100 mg, 0.5649 mmol) se hace reaccionar con 5-bromo-1-metil-1H-indazol (142 mg, 0.6794 mmol), 1, 4-dioxano (15 mL), yoduro de cobre (10 mg, 0.0526 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (19 mg, 0.1666 mmol) y fosfato de potasio (36 mg, 1.698 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃) proporciona 57 mg del producto (32.94% de rendimiento).

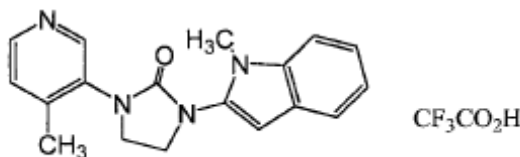
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.26-7.2 (d, 1H), 4.2-3.8 (m, 7H), 2.4 (s, 3H)

pureza LCMS: 96.62%, m/z = 308.1 (M+1)

HPLC: 97.44%

Ejemplo de Referencia 115

Preparación de ácido 1-(1-Metil-1H-indol-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona trifluoroacético (115A):



(115A)

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.00084 mol) se hace reaccionar con 3-bromo-1-metil-1H-indol (174 mg, 0.00084 mol), 1, 4-dioxano (20 mL), yoduro de cobre (15 mg, 0.00084 mol), trans-1,2-diamino ciclohexano (28 mg, 0.00025 mol) y fosfato de potasio (356 mg, 0.00168 mol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-3% de MeOH en CHCl₃), seguida por HPLC preparativo proporciona 23 mg del producto (9% de rendimiento).

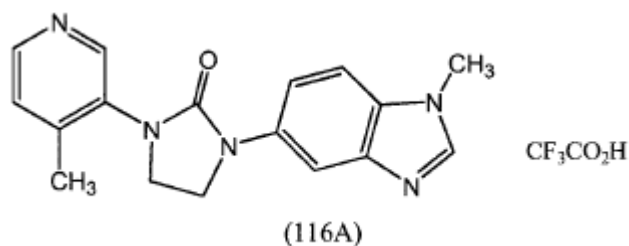
¹H RMN (CD₃OD3, 300 MHz): δ 8.9-8.8 (br s, 1H), 8.6-8.5 (br s, 1H), 7.9-7.82 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.44-7.3 (m, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.08 (t, 1H), 4.2-4.05 (m, 4H), 3.8 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)

pureza LCMS: 97.54%, m/z = 307.0 (M+1)

HPLC: 97.65%

Ejemplo de Referencia 116

Preparación de ácido 1-(1-Metil-1H-benzimidazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona trifluoroacético (116A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.847 mmol) se hace reaccionar con 5-bromo-1-metil-1H-benzimidazol (214 mg, 1.016 mmol), 1, 4-dioxano (25 mL), yoduro de cobre (14 mg, 0.071 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (24 mg, 0.213 mmol) y fosfato de potasio (375 mg, 1.77 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃), seguida por HPLC preparativo proporciona 25 mg del producto (9.6% de rendimiento).

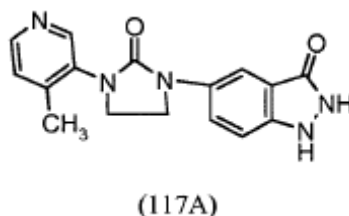
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.9-8.8 (m, 2H), 8.52-8.35 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 4.25-4.12 (m, 2H), 4.15 (s, 5H), 2.5 (s, 3H)

pureza LCMS: 89.78%, m/z = 308.1 (M+1)

HPLC: 86.56%

Ejemplo de Referencia 117

Preparación de 5-[3-(4-Metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1,2-dihidro-indazol-3-ona (117A):



Etapla 1: Preparación del Intermedio éster de metilo de ácido 2-Fluoro-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzoico (I-117a):

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 315 mg, 1.78 mmol) se hace reaccionar con éster de metilo de ácido 5-bromo-2-fluorobenzoico (500 mg, 2.14 mmol), 1,4-dioxano (30 mL), yoduro de cobre (34 mg, 0.178 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (0.08 mL, 0.534 mmol) y fosfato de potasio (935 mg, 4.45 mmol) para proporcionar 520 mg de éster de metilo de ácido 2-Fluoro-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzoico (88.8% de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.55-8.4 (m, 2H), 8.1-7.82 (m, 2H), 7.3-7.1 (m, 2H), 4.1-3.9 (m, 7H), 2.35 (s, 3H)

Etapla Final: Preparación de 5-[3-(4-Metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1,2-dihidro-indazol-3-ona (117A):

Éster de metilo de ácido 2-Fluoro-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzoico (I-117a: 510 mg, 1.55 mmol) y hidrato de hidrazina se toman en un matraz de reacción y el matraz se calienta a 120° C durante 18 horas con agitación. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se divide en partes entre agua helada y acetato de etilo. La capa acuosa se concentra para proporcionar el residuo sólido que se disuelve en 1:1 DCM: MeOH y se filtra. El filtrado se concentra y se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (10-15% de MeOH en CHCl₃). El residuo se lava con DCM y se seca para proporcionar 180 mg del producto (37.6% de rendimiento).

¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 11.2 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.39-7.28 (m, 2H), 4.1-3.89 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

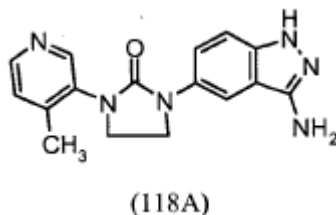
pureza LCMS: 86.23%, m/z = 310.1 (M+1)

HPLC: 93.9%

Ejemplo 118

Preparación de 1-(3-Amino-1H-indazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (118A):

5



10 Hidrato de hidrazina (5 mL) se agrega a una solución de 2-fluoro-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo (103A: 265 mg) en 2-metoximetanol (5 mL). La mezcla resultante se calienta a 170° C y se mantiene durante 20 horas. La reacción se monitorea por TLC (20% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se divide en partes entre agua helada y DCM. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (10% de MeOH en CHCl₃) proporciona 125 mg del producto (45.3% de rendimiento).

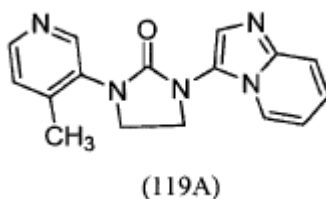
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 11.28 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.4-8.32 (d, 1H), 7.75-7.62 (m, 2H), 7.4-7.2 (m, 2H), 5.5-5.2 (br s, 2H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.32 (s, 3H)

15 pureza LCMS: 97.92%, m/z = 308.8 (M+1)

HPLC: 94.4%

Ejemplo de Referencia 119

Preparación de 1-Imidazo[1,2-a]piridin-3-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (119A):



20

25 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 250 mg, 1.4108 mmol) se hace reaccionar con 3-yodo-imidazo[1,2-a]piridina (344 mg, 1.4108 mmol), 1,4-dioxano (10 mL), yoduro de cobre (34 mg), trans-1,2-diamino ciclohexano (68 mg) y fosfato de potasio (898 mg, 4.2325 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (10% de MeOH en CHCl₃) proporciona 82 mg del producto (19.81% de rendimiento).

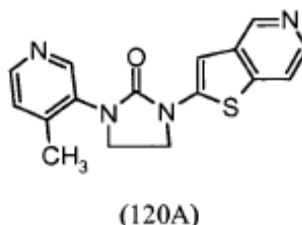
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.62 (s, 1H), 8.42-8.3 (m, 2H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.4-7.26 (m, 2H), 7.02 (t, 1H), 4.05 (s, 4H), 2.38 (s, 3H)

pureza LCMS: 98.51 %, m/z = 294.1 (M+1)

HPLC: 90.42%

30 Ejemplo 120

Preparación de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-tieno [3,2-c] piridin-2-il-imidazolidin-2-ona (120A):



5 10% Pd-C (10 mg) se agrega a una solución de 1-(4-cloro-tieno [3,2-c] piridin-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (98A: 80 mg, 0.232 mmol) en metanol (10 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se hidrogena a 30 PSI (2.04 atm) durante 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en CHCl_3). La mezcla de reacción se filtra a través de lecho de celita, se lava con metanol y el filtrado se concentra bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante TLC preparativo proporciona 10 mg del producto (14% de rendimiento).

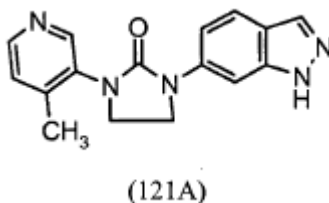
10 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 8.85-8.75 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.2-8.1 (m, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.8 (s, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 4.1-4.0 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

pureza LCMS: 97.15%, m/z = 311.0 (M+1)

HPLC: 93.24%

Ejemplo 121

15 Preparación de 1-(1H-Indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (121A):



Etapla 1: Preparación del Intermedio 2-Fluoro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzaldehído (I- 121a):

20 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I- 14b: 300 mg, 1.694 mmol) se hace reaccionar con 4-bromo-2-fluoro-benzaldehído (403 mg, 2.118 mmol), 1, 4-dioxano (25 mL), yoduro de cobre (32.186 mg, 0.1694 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (72.16 mg, 0.5082 mmol) y fosfato de potasio (1.077 g, 5.082 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1.5% de MeOH en CHCl_3) proporciona 300 mg de 2-Fluoro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzaldehído (59.05% de rendimiento).

25 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10.25 (s, 1H), 8.7-8.4 (m, 2H), 7.9 (t, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.4-7.2 (m, 2H), 4.2-3.9 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

Etapla 2: Preparación del Intermedio 2-Fluoro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzaldehído O-metil-oxima (121b):

30 O-Metil-hidroxilamina (84 mg, 1.003 mmol) y K_2CO_3 (207 mg, 1.5 mmol) se agregan a una solución de 2- fluoro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzaldehído (I-121a: 300 mg, 1.003 mmol) en dimetoxietano (10 ml). La mezcla resultante se calienta a 40° C durante 2 horas. La reacción se monitorea por TLC (5% de MeOH en CHCl_3). La mezcla de reacción se filtra, se lava con CHCl_3 y el filtrado se concentra bajo presión reducida para proporcionar

30 mg de 2-Fluoro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzaldehído O-metil-oxima cruda, que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.5 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.8 (t, 1H), 7.6-7.5 (m, 1H), 7.3-7.2 (m, 3H), 4.1-3.9 (m, 7H), 2.35 (s, 3H)

5 Etapa Final: Preparación de 1-(1H-Indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (121A):

Hidrato de hidrazina (5 mL) se agrega a una solución de 2-fluoro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzaldehído O-metil-oxima (I-121b: 350 mg, 0.917 mmol) en 2-metoximetanol (10 mL). La mezcla resultante se calienta a 200° C y se mantiene durante 2 días. La reacción se monitorea por TLC (5% de MeOH en CHCl_3). La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (4% de MeOH en CHCl_3), se lava con éter y se seca para proporcionar 105 mg del producto (39.17% de rendimiento).

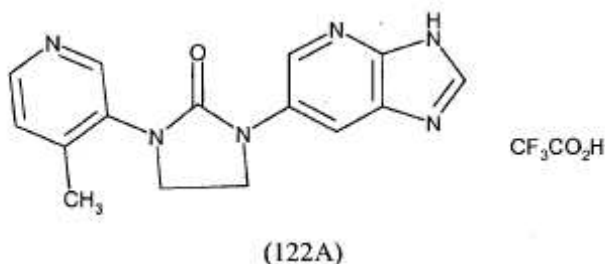
^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 8.45 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.7-7.6 (m, 2H), 7.45-7.3 (m, 2H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)

pureza LCMS: 99.18%, m/z = 294.0 (M+1)

15 HPLC: 94.38%

Ejemplo de Referencia 122

Preparación de ácido 1-(3H-Imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona trifluoroacético (122A):



20 Etapa 1: Preparación del Intermedio -(4-Metil-piridin-3-il)-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-imidazolidin-2-ona (I-122a):

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 18, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 0.108 g, 0.0006 mol) se hace reaccionar con 5-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0.2g, 0.0006mol), 1, 4-dioxano (20 mL), yoduro de cobre (6.011 g, 0.00006 mol), trans-1,2-diamino ciclohexano (0.020 g, 0.00018 mol) y fosfato de potasio (0.254 g, 0.0012 mol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (15% de MeOH en CHCl_3) proporciona 172 mg de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-imidazolidin-2-ona (67.71% de rendimiento).

Etapa Final: Preparación de ácido 1-(3H-Imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona trifluoroacético (122A):

30 Dioxano HCl (5 mL) se agrega a 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-imidazolidin-2-ona (I-122a: 172 mg) a 0° C. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en CHCl_3). La purificación mediante HPLC preparativo proporciona 38 mg del producto (32% de rendimiento).

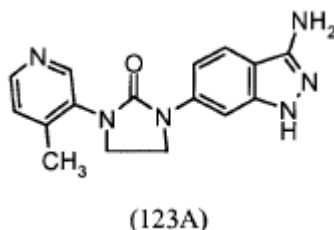
35 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 8.6 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.3-8.2 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)

pureza LCMS: 99.19%, m/z = 295.0 (M+1)

HPLC: 95.78%

Ejemplo 123

Preparación de 1-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (123A):



5 Etapa 1: Preparación del Intermedio 2-Fluoro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo (I-123a):

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 300 mg, 1.693 mmol) se hace reaccionar con 4-bromo-2-fluoro-benzonitrilo (372 mg, 1.86 mmol), 1, 4-dioxano (50 mL), yoduro de cobre (32.2 mg, 0.016 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (61 mL, 0.5079 mmol) y fosfato de potasio (900 mg, 4.23 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃) proporciona 163 mg de 2-Fluoro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo (32.5% de rendimiento).

pureza LCMS: 97.23%, m/z = 297.0 (M+1)

Etapa Final: Preparación de 1-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (123A):

15 Hidrato de hidrazina (5 mL) se agrega a una solución de 2-fluoro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo (I-123a: 163 mg) en 2-metoximetanol (10 mL). La mezcla resultante se calienta a 170° C y se mantiene durante 22 horas. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se divide en partes entre agua helada y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. La purificación mediante HPLC preparativo proporciona 30 mg del producto (17.6% de rendimiento).

20 ¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 11.2 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 5.3 (s, 2H), 4.15-3.85 (m, 4H), 2.28 (s, 3H)

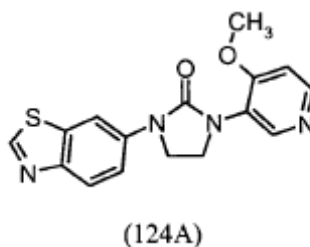
pureza LCMS: 97.44%, m/z = 308.9 (M+1)

HPLC: 95.39%

Ejemplo 124

Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-metoxi-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (124A):

25



30 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-cloro-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (84A: 50 mg, 0.1515 mmol) se agrega en forma de gotas a una solución de metóxido de sodio (0.122 g, 2.259 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) durante un periodo de 5 minutos. La mezcla resultante se somete a reflujo durante 10 horas. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se divide en partes entre agua helada y acetato de etilo. La capa orgánica se seca

sobre Na₂SO₄ y se concentra. La purificación mediante HPLC preparativo proporciona 16 mg del producto (31.66% de rendimiento).

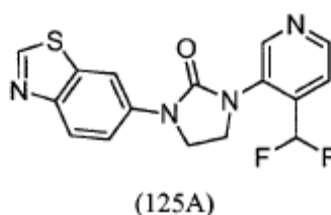
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.9 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.18-4.09 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 5H)

5 pureza LCMS: 99.16%, m/z = 326.9 (M+1)

HPLC: 91.89%

Ejemplo 125

Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-difluorometil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (125A):



10

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 75 mg, 0.3173 mmol) se hace reaccionar con 3-bromo-4-difluorometil-piridina (60 mg, 0.2884 mmol), 1, 4-dioxano (5 mL), yoduro de cobre (7.5 mg), trans-1,2-diamino ciclohexano (15 mg) y fosfato de potasio (122 mg, 0.5769 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃), seguida mediante HPLC preparativo proporciona 2 mg del producto (2% de rendimiento).

15

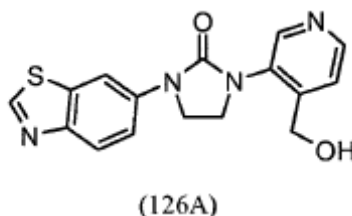
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.92 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.36-8.32 (d, 1H), 8.16-8.12 (d, 1H), 7.72-7.58 (m, 2H), 7.24-6.8 (t, 1H), 4.24-4.04 (m, 4H)

pureza LCMS: 95.49%, m/z = 347 (M+1)

HPLC: 93.66%

20 Ejemplo 126

Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-hidroximetil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (126A):



Etapas 1: Preparación del Intermedio 3-(3-Benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-piridina-4-carbaldehído (I-126a):

25 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 588.7 mg, 2.688 mmol) se hace reaccionar con 3-bromo-piridina-4-carbaldehído (500 mg, 2.688 mmol), 1, 4-dioxano (10 mL), yoduro de cobre (51.2 mg, 0.2688 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (92.33 mg, 0.8064 mmol) y fosfato de potasio (1.711 g, 8.064 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃) proporciona 250 mg de 3-(3-Benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-piridina-4-carbaldehído (28.9% de rendimiento).

30

¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 9.94 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.12-8.08 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 4.32-4.16 (m, 4H)

Etapas Final: Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-hidroximetil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (126A):

- 5 NaBH₄ (82 mg, 2.1604 mmol) se agrega a una solución de 3-(3-benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-piridina-4-carbaldehído (I-126a: 140 mg, 0.4320 mmol) en MeOH (15 mL) y DCM (5 mL) a 0° C. La mezcla resultante se agita durante 10 minutos. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se divide en partes entre agua y DCM. La capa orgánica se lava con agua y se seca bajo presión reducida para proporcionar 110 mg del producto (78.01 % de rendimiento).

- 10 ¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 9.3 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.15-7.95 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 5.48 (t, 1H), 4.6 (d, 2H), 4.2-3.98 (m, 4H)

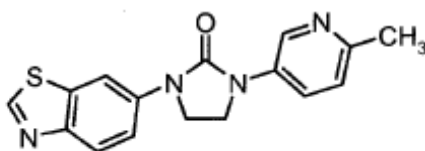
pureza LCMS: 88.87%, m/z = 327.1 (M+1)

HPLC: 94.07%

Ejemplo 127

Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-3-(6-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (127A):

15



(127A)

- 20 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 150 mg, 0.685 mmol) se hace reaccionar con 5-bromo-2-metilpiridina (140.5 mg, 0.822 mmol), 1, 4-dioxano (10 mL), yoduro de cobre (12.92 mg, 0.068 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (23 mg, 0.205 mmol) y fosfato de potasio (435 mg, 2.055 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃) proporciona 110 mg del producto (51.80% de rendimiento).

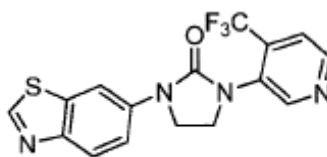
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 9.3 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.1-7.9 (m, 3H), 7.3-7.2 (m, 1H), 4.1-4.0 (m, 4H), 2.5 (s, 3H)

pureza LCMS: 91.9%, m/z = 311.1 (M+1)

- 25 HPLC: 92.14%

Ejemplo 128

Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-trifluorometil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (128A):



(128A)

- 30 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 150 mg, 0.684 mmol) se hace reaccionar con 3-bromo-4-trifluorometil-piridina (185.75 mg, 0.822 mmol), 1, 4-dioxano (10 mL), yoduro de cobre (12.99 mg, 0.0684 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (23.37 mg, 0.205 mmol) y fosfato

de potasio (435 mg, 2.052 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en CHCl₃), seguida por HPLC preparativo proporciona 7 mg del producto (12.04% de rendimiento).

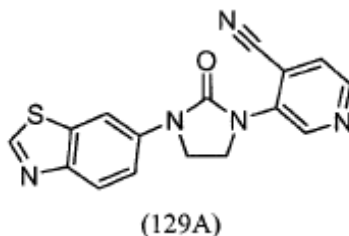
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.92 (s, 1H), 8.82-8.79 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.7-7.62 (m, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.96 (t, 2H)

pureza LCMS: 85.069%, m/z = 365.1 (M+1)

HPLC: 92.93%

Ejemplo 129

Preparación de 3-(3-Benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinonitrilo (129A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 120 mg, 0.5472 mmol) se hace reaccionar con 3-bromo-isonicotinonitrilo (100 mg, 0.5472 mmol), 1,4-dioxano (10 mL), yoduro de cobre (12 mg), trans-1,2-diamino ciclohexano (24 mg) y fosfato de potasio (349 mg, 1.6418 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃) proporciona 47 mg del producto (26.70% de rendimiento).

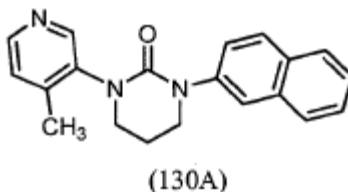
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 9.3 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.12-7.9 (m, 3H), 4.4-4.1 (m, 4H)

pureza LCMS: 95.40%, m/z = 322 (M+1)

HPLC: 98.74%

Ejemplo 130

Preparación de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-naftalen-2-il-tetrahidro-pirimidin-2-ona (130A):



Etapas 1: Preparación del Intermedio 1-(3-cloro-propil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-urea (I-130a):

1-Cloro-3-isocianato-propano (1.6 g, 13.87 mmol) se agrega en forma de gotas a una solución agitada de 4-metilpiridin-3-ilamina (1 g, 9.25 mmol) en tolueno (15 mL) a 0° C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se monitorea por TLC (100% acetato de etilo). La mezcla de reacción se filtra, se lava con tolueno y se seca bajo presión reducida para proporcionar 2.12 g (99.5% de rendimiento) de 1-(3-cloro-propil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-urea. LCMS: 94.28%, m/z = 228.1 (M+1)

Etapa 2: Preparación del Intermedio 1-(4-metil-piridin-3-il)-tetrahidro-pirimidin-2-ona (I-130b):

1-(3-Cloro-propil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-urea (I-130a: 2 g, 9.25 mmol) en DFM seco (15 mL) se agrega a una mezcla agitada de hidruro de sodio (330 mg, 13.87 mmol) en THF (30 mL) a 0° C. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se monitorea por TLC (100% acetato de etilo). La mezcla de reacción se detiene con MeOH a 0° C, se concentra bajo presión reducida y se divide en partes entre agua helada y cloroformo. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 1.7 g (96.5% de rendimiento) de 1-(4-metil-piridin-3-il)-tetrahidro-pirimidin-2-ona.

¹H RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 8.44-8.36 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 5.1-5.0 (br s, 1H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.52-3.4 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.2-2.1 (m, 2H)

Etapa Final: Preparación de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-naftalen-2-il-tetrahidro-pirimidin-2-ona (130A):

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-tetrahidro-pirimidin-2-ona (I- 130b: 150 mg, 0.785 mmol) se hace reaccionar con 2-bromo-naftaleno (195 mg, 0.942 mmol), 1, 4-dioxano (20 mL), yoduro de cobre (15 mg, 0.078 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (0.03 mL, 0.235 mmol) y fosfato de potasio (415 mg, 1.96 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en CHCl₃), seguida por cristalización utilizando DCM y hexano proporciona 65 mg del producto (26.2% de rendimiento).

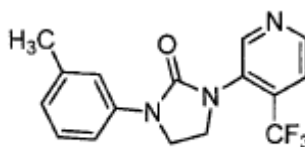
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.85-7.7 (m, 4H), 7.6-7.4 (m, 3H), 7.18 (d, 1H), 4.1-3.8 (m, 3H), 3.69-3.58 (m, 1H), 2.4-2.3 (m, 5H)

pureza LCMS: 99.72%, m/z = 318.1 (M+1)

HPLC: 98.65%

Ejemplo 131

Preparación de 1-m-Tolil-3-(4-trifluorometil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (131A):



(131A)

Etapa 1: Preparación del Intermedio 1-(2-cloro-etil)-3-m-tolil-urea (I-131a):

1-Cloro-2-isocianato-etano (2.36 g, 0.02239 mmol) se agrega en forma de gotas a una solución agitada de m-tolilamina (2 g, 0.01866 mmol) en tolueno (50 mL) durante un periodo de 30 minutos a 0° C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se monitorea por TLC (5% de MeOH en DCM). La mezcla de reacción se filtra, se lava con tolueno y se seca bajo presión reducida para proporcionar 3.8 g (97% de rendimiento) de 1-(2-cloro-etil)-3-m-tolil-urea.

¹H RMN (DMSO-D₆, 300MHz): δ 8.56 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.2-7.05 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.36 (t, 1H), 3.7-3.6 (m, 2H), 3.45-3.38 (m, 2H), 2.23 (s, 3H)

Etapa 2: Preparación del Intermedio 1-m-tolil-imidazolidin-2-ona (I-131b):

1-(2-Cloro-etil)-3-m-tolil-urea (I-131a: 4 g, 18.86 mmol) en DFM seco (70 mL) se agrega a una mezcla agitada de hidruro de sodio (1.358 g, 28.30 mmol) en THF (70 mL) a 0° C. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se monitorea por TLC (100% acetato de etilo). La mezcla de reacción se detiene con MeOH a 0° C, se concentra bajo presión reducida y se divide en partes entre agua helada y cloroformo. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 2.7 g (81.34% de rendimiento) de 1-m-tolil-imidazolidin-2-ona.

¹H RMN (DMSO-D₆, 300MHz): δ 7.4-7.3 (m, 2H), 7.18 (t, 1H), 6.95-6.89 (br s, 1H), 6.8 (d, 1H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 2H), 2.26 (s, 3H)

pureza LCMS: 96.44%, m/z= 177.2 (M+1)

Etapla Final: Preparación de 1-m-Tolil-3-(4-trifluorometil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (131A):

- 5 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-m-tolil-imidazolidin-2-ona (I-131b: 150 mg, 0.8522 mmol) se hace reaccionar con 3-bromo-4-trifluorometil-piridina (160 mg, 0.8522 mmol), 1, 4-dioxano (5 mL), yoduro de cobre (16.23 mg, 0.08522 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (29.27 mg, 0.2552 mmol) y fosfato de potasio (542.56 mg, 2.556 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante HPLC preparativo proporciona 94 mg del producto (34.43% de rendimiento).

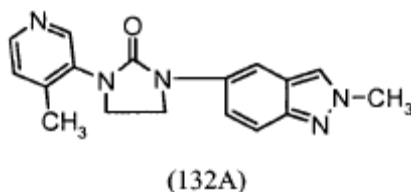
- 10 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.82-8.75 (br s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.4-7.2 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 4.15-3.85 (m, 4H), 2.36 (s, 3H)

pureza LCMS: 97.94%, m/z = 321.7 (M+1)

HPLC: 97.47%

Ejemplo 132

- 15 Preparación de 1-(2-Metil-2H-indazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (132A):



- 20 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 100 mg, 0.564 mmol) se hace reaccionar con 5-bromo-2-metil-2H-indazol (120 mg, 0.5741 mmol), 1, 4-dioxano (15 mL), yoduro de cobre (10 mg, 0.056 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (19 mg, 0.166 mmol) y fosfato de potasio (360 mg, 1.698 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante HPLC preparativo proporciona 3.6 mg del producto (6.228% de rendimiento).

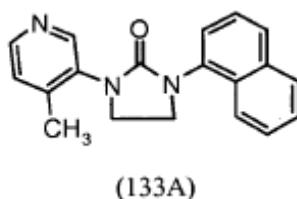
¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.5-8.46 (br s, 1H), 8.43-8.32 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.82-7.54 (m, 3H), 7.4 (d, 1H), 4.3-4.1 (m, 5H), 4.05-3.92 (m, 2H), 2.4 (s, 3H)

- 25 pureza LCMS: 96.38%, m/z = 308.1 (M+1)

HPLC: 96.18%

Ejemplo 133

Preparación de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-naftalen-1-il-imidazolidin-2-ona (133A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.8465 mmol) se hace reaccionar con 1-bromo-naftaleno (118 mL, 0.8465 mmol), 1, 4-dioxano (10 mL), yoduro de cobre (18 mg), trans-1,2-diamino ciclohexano (36mg) y fosfato de potasio (539mg, 2.5395 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en DCM) proporciona 162 mg del producto (63.28% de rendimiento).

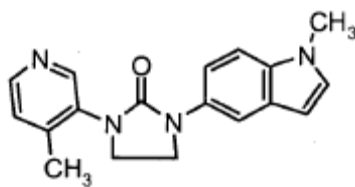
^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.76-8.28 (m, 2H), 8.2-7.8 (m, 3H), 7.76-7.24 (m, 5H), 4.2-3.92 (br s, 4H), 2.35 (s, 3H)

pureza LCMS: 98.99%, m/z = 303.9 (M+1)

HPLC: 98.34%

10 Ejemplo de Referencia 134

Preparación de 1-(1-Metil-1H-indol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (134A):



(134A)

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.847 mmol) se hace reaccionar con 5-bromo-1-metil-1H-indol (215 mL, 1.016 mmol), 1, 4-dioxano (20 mL), yoduro de cobre (15 mg, 0.084 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (0.03 mL, 0.254 mmol) y carbonato de potasio (230 mg, 1.69 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl_3), seguida por cristalización utilizando DCM y hexano proporciona 55 mg del producto (27% de rendimiento).

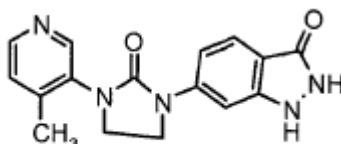
^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.53 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.7-7.55 (m, 2H), 7.4-7.15 (m, 2H), 7.1-7.01 (m, 1H), 6.5-6.45 (br s, 1H), 4.2-4.05 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)

pureza LCMS: 93.43%, m/z = 307.1 (M+1)

HPLC: 87.91%

Ejemplo 135

Preparación de 6-[3-(4-Metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1,2-dihidro-indazol-3-ona (135A):



(135A)

Etapas 1: Preparación del Intermedio éster de metilo de ácido 2-fluoro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzoico (I-135a):

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 15, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 295 mg, 1.65 mmol) se hace reaccionar con éster de metilo de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (350 mg, 1.5 mmol), 1, 4-dioxano (25mL), yoduro de cobre (32 mg, 0.165 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (70 mg, 0.495

mmol) y fosfato de potasio (875 mg, 4.12 mmol). La mezcla resultante se somete a reflujo durante 18 horas. El estudio diagnóstico reacción proporciona 350 mg de éster de metilo de ácido 2-fluoro- 4-[3-(4-Metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzoico (68.7% de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.78-8.26 (m, 2H), 8.1-7.82 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.48-7.12 (m, 2H), 4.3-3.8 (m, 7H), 2.32 (s, 3H)

pureza LCMS: 97.47%, m/z = 330.1 (M+1)

Etapla Final: Preparación de 6-[3-(4-Metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1,2-dihidro-indazol-3-ona (135A):

Hidrato de hidrazina (10 mL) se agrega a éster de metilo de ácido 2-fluoro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzoico (I-135a: 350 mg, 1.06 mmol) y la mezcla resultante se calienta a 120° C durante 18 horas. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se divide en partes entre agua helada y acetato de etilo. La capa acuosa se concentra para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (10% de MeOH en CHCl₃), seguida por HPLC preparativo proporciona 135 mg del producto (41.2% de rendimiento).

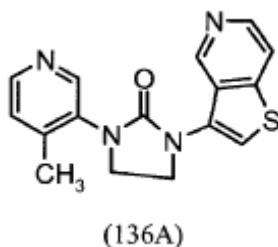
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 11.2-10.8 (br s, 1H), 10.7-10.4 (br s, 1H), 8.58-8.3 (m, 2H), 7.62-7.42 (m, 2H), 7.41-7.22 (m, 2H), 4.2-3.82 (m, 4H), 2.28 (s, 3H)

pureza LCMS: 99.15%, m/z = 310.0 (M+1)

HPLC: 97.14%

Ejemplo 136

Preparación de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-tieno [3,2-c] piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (136A):



Etapla 1: Preparación del Intermedio 1-(4-Cloro-tieno [3,2-c] piridin-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-136a):

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 321.4 mg, 1.8142 mmol) se hace reaccionar con 3-bromo-4-cloro-tieno [3,2-c] piridina (500 mg, 1.9956 mmol), 1, 4-dioxano (50 mL), yoduro de cobre (34.4 mg, 0.1845 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (62.3 mg, 0.5434 mmol) y fosfato de potasio (961.3 mg, 4.528 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃) proporciona 220 mg de 1-(4-Cloro-tieno [3,2-c] piridin-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (35.2% de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.46-8.2 (dd, 2H), 7.8-7.6 (m, 1H), 7.3-7.2 (m, 2H), 4.2-4.0 (m, 4H), 2.4 (s, 3H)

Etapla Final: Preparación de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-tieno [3,2-c] piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (136A):

Zinc activado (417 mg, 6.380 mmol) se agrega a una solución agitada de 1-(4-cloro-tieno [3,2-c] piridin-3-il)- 3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-136a: 220 mg, 0.6380 mmol) en ácido acético (10 mL). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en DCM). La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra bajo presión reducida. Solución NH₃ acuosa se agrega a el concentrado y se extrae con DCM. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida

para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (5% de MeOH en DCM) proporciona 80 mg del producto (40.6% de rendimiento).

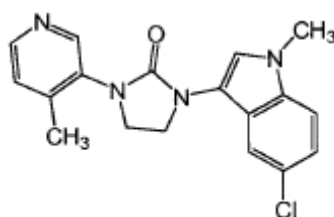
^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 9.15 (s, 1H), 8.8-7.91 (m, 4H), 7.68 (s, 1H), 7.48-7.02 (m, 1H), 4.24-3.92 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

5 pureza LCMS: 98.96%, m/z = 310.9 (M+1)

HPLC: 95.37%

Ejemplo de Referencia: 137

Preparación de 1-(5-Cloro-1-metil-1H-indol-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (137A):



(137A)

Etapa 1: Preparación del Intermedio 3-Bromo-5-cloro-1-metil-1H-indol (I-137a):

K_2CO_3 (1.39 g, 10.08 mmol) se agrega a una solución agitada de 3-bromo-5-cloro-1H-indol (775 mg, 3.36 mmol) en DMF (7.5 mL) y la mezcla resultante se agita durante 30 minutos. Esto se sigue por la adición de yoduro de metilo (572.5 mg, 4.03 mmol) a 0-5° C y la agitación se continúa durante unas 2 horas adicionales a temperatura ambiente. La reacción se monitorea por TLC (10% de acetato de etilo en hexano). La mezcla de reacción se divide en partes entre agua helada y DCM. La capa orgánica se concentra para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (5% de acetato de etilo en hexano) proporciona 530 mg de 3-Bromo-5-cloro-1-metil-1H-indol (65% de rendimiento). ^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 7.94-7.2 (m, 4H), 3.8 (s, 3H)

Etapa Final: Preparación de 1-(5-Cloro-1-metil-1H-indol-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (137A):

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 15, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.8465 mmol) se hace reaccionar con 3-bromo-5-cloro-1-metil-1H-indol (I-137a: 226.2 mg, 0.9311 mmol), 1,4-dioxano (20 mL), yoduro de cobre (16.1 mg, 0.8465 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (30.6 mL, 0.255 mmol) y fosfato de potasio (441 mg, 2.077 mmol). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 16 horas. El estudio diagnóstico reacción proporciona 170 mg de 1-(5-Cloro-1-metil-1H-indol-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (58.9% de rendimiento).

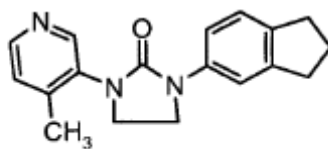
^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.68-8.18 (m, 2H), 7.7 (s, 1H), 7.6-7.08 (m, 4H), 4.1-3.9 (br s, 4H), 3.78 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

pureza LCMS: 100%, m/z = 340.8 (M+1)

HPLC: 96.1 %

Ejemplo 138

Preparación de 1-Indan-5-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (138A):



(138A)

5 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.847 mmol) se hace reaccionar con 5-bromo-indan (248 mg, 1.0163 mmol), 1, 4-dioxano (10 mL), yoduro de cobre (0.0161 g, 0.0842 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (0.028g, 0.245 mmol) y fosfato de potasio (538mg, 2.537mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1 % de MeOH en CHCl₃) proporciona 45 mg del producto (20% de rendimiento).

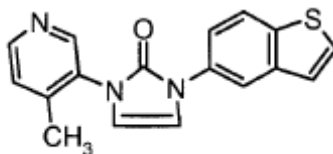
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.8-8.2 (m, 2H), 7.7-7.0 (m, 4H), 4.15-3.8 (m, 4H), 3.15-2.65 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.2-1.8 (m, 2H)

pureza LCMS: 85.44%, m/z = 294.1 (M+1)

10 HPLC: 91.46%

Ejemplo 139

Preparación de 1-Benzo[b]tiofen-5-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona (139A):



(139A)

15 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 500 mg, 2.825 mmol) se hace reaccionar con 5-bromo-benzo [b] tiofeno (661.86 mg, 3.12 mmol), 1, 4-dioxano (20 mL), yoduro de cobre (53.81 g, 0.2825 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (97.03 g, 0.8475 mmol) y fosfato de potasio (1.796g, 8.475 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1.2% de MeOH en CHCl₃), seguida por HPLC preparativo proporciona 40 mg del producto (4.61 % de rendimiento).

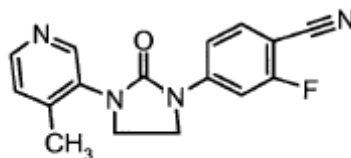
¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7.4-7.1 (m, 2H), 7.02-6.65 (m, 2H), 6.54-6.1 (m, 4H), 6.0-5.5 (m, 2H), 1.12 (s, 3H)

pureza LCMS: 95.27%, m/z = 308.0 (M+1)

HPLC: 97.39%

Ejemplo 140

25 Preparación de 2-Fluoro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo (140A):



(140A)

El compuesto del título se prepara en una forma análoga a los procedimientos descritos por ejemplo (I-123a).

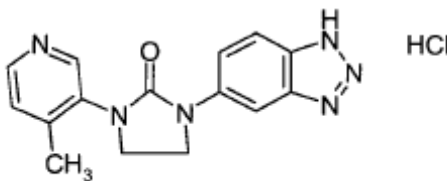
^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.0-7.74 (m, 2H), 7.7-7.52 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 4.18-3.9 (m, 4H), 2.29 (s, 3H)

5 pureza LCMS: 96.96%, m/z = 297.1 (M+1)

HPLC: 97.49%

Ejemplo 141

Preparación de clorhidrato 1-(1H-Benzotriazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (141A):



(141A)

10

Etapas 1: Preparación del Intermedio 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzotriazol-5-il]-imidazolidin-2-ona (I-141a):

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 175 mg, 0.9875 mmol) se hace reaccionar con 5-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzotriazol (353 mg, 1.08634 mmol), 1, 4-dioxano (50 mL), yoduro de cobre (80.76 mg, 0.09875 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (33.9 mg, 0.2962 mmol) y fosfato de potasio (524 mg, 2.4689 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl_3) proporciona 350 mg de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-[1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-benzotriazol-5-il]-imidazolidin-2-ona (79% de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.66-8.25 (m, 2H), 8.2-7.6 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 2H), 6.15-5.8 (d, 2H), 4.35-3.9 (m, 4H), 3.7-3.4 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 1.05-0.7 (m, 2H), 0.2 --0.2 (m, 9H)

20

Etapas Final: Preparación de clorhidrato 1-(1H-Benzotriazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (141A):

Dioxano HCl (10 mL) se agrega a 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzotriazol-5-il]-imidazolidin-2-ona (I-141a: 350 mg, 0.78125 mmol) y la mezcla resultante se agita temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en DCM). La mezcla de reacción se concentra y se lava con éter. El sólido formado se recolecta y se seca bajo presión reducida para proporcionar 230 mg del producto (89.4% de rendimiento).

25

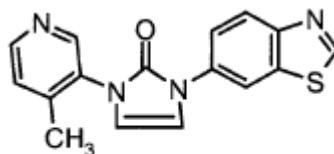
^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 9.02 (s, 1H), 8.84-8.6 (m, 1H), 8.2-7.8 (m, 4H), 4.3-4.0 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

pureza LCMS: 84.98%, m/z = 295.1 (M+1)

HPLC: 95.17%

30 Ejemplo 142

Preparación de 1-Benzotriazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona (142A):



(142A)

Etapla 1: Preparación del Intermedio 1-Benzotiazol-6-il-3-(2,2-dimetoxi-etil)-urea (I-142a):

- 5 TEA (185 mL, 1.3315 mmol) y trifosgen (138 mg, 0.4660 mmol) se agregan a una solución de benzotiazol- 6-ilamina (200 mg, 1.3315 mmol) en THF (20 mL) a 0° C. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Esto se sigue por la adición de 2,2-dimetoxi-etilamina (173 mL, 1.5978 mmol) en THF y TEA (185 mL, 1.3315 mmol) y la agitación se continúa durante unas 18 horas adicionales a temperatura ambiente. La reacción se monitorea por TLC (50% de acetato de etilo en hexano). La mezcla de reacción se concentra y el concentrado se divide en partes entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lava con agua, solución salina, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (100% acetato de etilo) proporciona 300 mg de 1-Benzotiazol- 6-il-3-(2,2-dimetoxi-etil)-urea (80.21% de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 9.2 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 6.3 (s, 1H), 4.6-4.2 (m, 1H), 3.4-3.1 (m, 8H)

pureza LCMS: 98.37%, m/z = 282.0 (M+1)

- 15 Etapla 2: Preparación del Intermedio 1-Benzotiazol-6-il-1,3-dihidro-imidazol-2-ona (I 142b):

- H₂SO₄ 1N (2 mL) se agrega a 1-benzotiazol-6-il-3-(2,2-dimetoxi-etil)-urea (I-142a: 300 mg) y la mezcla resultante se agita a 0° C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calienta a 50° C durante 2 horas. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se enfría a 0° C y se hace básica con 10% de solución de KOH. El precipitado se recolecta, se lava con agua y se seca bajo presión reducida para proporcionar 170 mg de 1- Benzotiazol-6-il-1,3-dihidro-imidazol-2-ona (73.59% de rendimiento).

¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 10.6-10.1 (br s, 1H), 9.35 (br s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.2-7.7 (m, 2H), 7.0 (s, 1H), 6.6 (s, 1H)

pureza LCMS: 93.78%, m/z = 217.9 (M+1)

HPLC: 94.03%

- 25 Etapla Final: Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona (142A):

- Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-benzotiazol-6-il-1,3-dihidro-imidazol-2-ona (I-142b: 170 mg, 0.7834 mmol) se hace reaccionar con 3-yodo-4-metil-piridina (172 mg, 0.7834 mmol), 1, 4-dioxano (10 mL), yoduro de cobre (17 mg), trans-1,2-diamino ciclohexano (34 mg) y fosfato de potasio (499 mg, 2.3502 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2-3% de MeOH en CHCl₃), seguida por HPLC preparativo proporciona 16 mg del producto (6.63% de rendimiento).

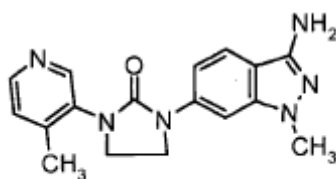
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 9.42 (s, 1H), 8.67-8.45 (d, 2H), 8.25-8.14 (d, 1H), 8.05-7.94 (m, 1H), 7.55-7.32 (m, 2H), 7.18-7.05 (d, 1H), 2.34 (s, 3H)

pureza LCMS: 97.90%, m/z = 308.9 (M+1)

HPLC: 97.01%

- 35 **Ejemplo 143**

Preparación de 1-(3-Amino-1-metil-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (143A):



(143A)

- 5 Hidrazina de metilo (10 mL) se agrega a una solución agitada de 2-fluoro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo (I-123a: 240 mg, 0.80998 mmol) en 2-metoxi etanol (20 mL). La mezcla resultante se agita a 170° C durante 12 horas. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra. Ice se agrega a el concentrado y el precipitado formado se recolecta y se seca bajo presión reducida para proporcionar 180 mg del producto (69.2% de rendimiento).

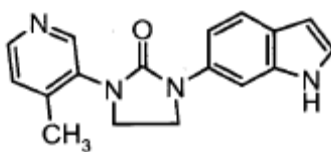
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.8-8.1 (d, 2H), 7.8-7.15 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 4.4-3.8 (m, 4H), 3.6 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

pureza LCMS: 99.42%, m/z = 323.1 (M+1)

- 10 HPLC: 95.08%

Ejemplo de Referencia 144

Preparación de 1-(1H-Indol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (144A):



(144A)

- 15 Etapa 1: Preparación de Intermedio-4-Metil-piridin-3-il)-3-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-6-il]-imidazolidin-2-ona (I-144a):

- Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 130 mg, 0.00073 mol) se hace reaccionar con 6-bromo-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol (200 mg, 0.00073 mol), 1, 4-dioxano (20 mL), yoduro de cobre (13 mg, 0.00073 mol), trans-1,2-diamino ciclohexano (26 mg, 0.00021 mol) y fosfato de potasio (309 mg, 0.00146 mol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃) proporciona 94 mg de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-6-il]-imidazolidin-2-ona (30.12% de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.7-8.3 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.95-7.7 (m, 2H), 7.68-7.4 (m, 2H), 7.36-7.12 (m, 4H), 6.7-6.5 (s, 1H), 4.3-3.8 (m, 4H), 2.4 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

- 25 pureza LCMS: 81.93%, m/z = 447.1 (M+1)

Etapa Final: Preparación de 1-(1H-Indol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2/ona (144A):

- 10% de solución de NaOH (10 mL) se agrega a una solución de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1Hindol- 6-il]-imidazolidin-2-ona (I-144a: 94 mg) en etanol (10 mL). La mezcla resultante se calienta a reflujo a 90° C durante 1 hora. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se concentra y se divide en partes entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lava con agua, solución salina, se seca y se concentra. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en DCM) proporciona 29 mg del producto (47.54% de rendimiento).

¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.7-8.2 (m, 2H), 7.9-7.0 (m, 5H), 6.4 (s, 1H), 4.3-3.8 (m, 4H), 2.4 (s, 3H)

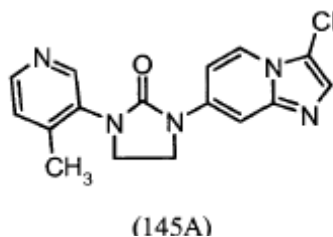
pureza LCMS: 75.15%, m/z = 293.0 (M+1)

HPLC: 85.90%

Ejemplo 145

Preparación de 1-(3-Cloro-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (145A):

5



10 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 165 mg, 0.932 mmol) se hace reaccionar con 7-bromo-3-cloro-imidazo[1,2-a]piridina (278 mg, 1.21 mmol), 1, 4-dioxano (6 mL), yoduro de cobre (17.71 mg, 0.093 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (32.01 mg, 0.279 mmol) y fosfato de potasio (493.96 mg, 2.33 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃), seguida por HPLC preparativo proporciona 20 mg del producto (6.57% de rendimiento).

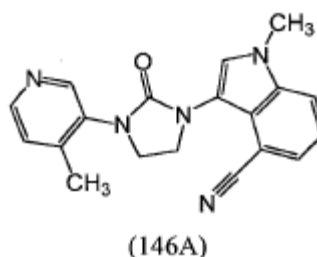
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9.1-8.9 (m, 2H), 8.6-8.3 (m, 2H), 8.0-7.6 (m, 3H), 4.4-4.1 (m, 4H), 2.6 (s, 3H)

pureza LCMS: 83.31 %, m/z = 328.0 (M+1)

15 HPLC: 89.12%

Ejemplo de Referencia 146

Preparación de 1-Metil-3-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1H-indol-4-carbonitrilo (146A):



20 Etapa 1: Preparación del Intermedio 3-Bromo-1H-indol-4-carbonitrilo (I-146a):

Bromo en DMF (0.796 g, 4.975 mmol) se agrega a una solución agitada de 1H-indol-4-carbonitrilo (700 mg, 4.9295 mmol) en DMF (15 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se monitorea por TLC (10% de acetato de etilo en hexano). La mezcla de reacción se vierte en agua helada que contiene 0.5% de amoníaco y 0.5% de metabisulfito de sodio. El precipitado se recolecta, se lava con agua fría y se seca para proporcionar 850 mg de 3-Bromo-1H-indol-4-carbonitrilo (78.41 % de rendimiento).

25

¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 12.1 (s, 1H), 8.02-7.49 (m, 3H), 7.42-7.2 (m, 1H)

Etapa 2: Preparación del Intermedio 3-Bromo-1-metil-1H-indol-4-carbonitrilo (I-146b):

3-Bromo-1H-indol-4-carbonitrilo (I-146a: 500 mg, 2.272 mmol) se agrega en forma de gotas a una mezcla agitada de NaH (0.218 g, 9.0833 mmol) en DFM seco (15 mL) a 0° C durante un periodo de 10 minutos. Esto se sigue por la

adición de yoduro de metilo y la mezcla resultante se agita a 0° C durante 2 horas. La reacción se monitorea por TLC (10% de acetato de etilo en hexano). La mezcla de reacción se detiene con agua helada; el precipitado formado se recolecta y se seca para proporcionar 0.400 g del producto crudo. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.8-7.0 (m, 4H), 3.82 (s, 3H)

- 5 Etapa Final: Preparación del Intermedio 1-Metil-3-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1H-indol-4-carbonitrilo (146A):

10 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 110 mg, 0.621 mmol) se hace reaccionar con 3-bromo-1-metil-1H-indol-4-carbonitrilo (I-146b: 175 mg, 0.744 mmol), 1,4-dioxano (15 mL), yoduro de cobre (11mg, 0.0573 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (21 mg, 0.1843 mmol) y carbonato de potasio (171 mg, 1.239 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (3% de MeOH en CHCl_3) proporciona 49 mg de 1-Metil-3-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1H-indol-4-carbonitrilo (23.90% de rendimiento).

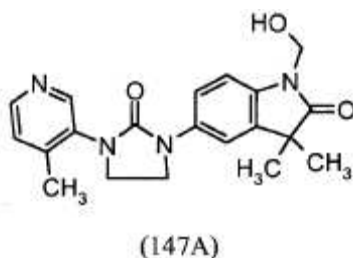
^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.6 (s, 1H), 8.5-8.3 (m, 1H), 7.7-7.1 (m, 4H), 4.18-3.95 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)

- 15 pureza LCMS: 99.70%, m/z = 331.9 (M+1)

HPLC: 95.81%

Ejemplo de Referencia 147

Preparación de 1-Hidroximetil-3,3-dimetil-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona (147A):



20

Etapa 1: Preparación del Intermedio 3,3-Dimetil-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (I-147a):

25 Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 0.123 g, 0.0007 mol) se hace reaccionar con 5-yodo-3,3-dimetil-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (0.29 g, 0.0007 mol), 1, 4-dioxano (20 mL), yoduro de cobre (0.013 g, 0.00007 mol), trans-1,2-diamino ciclohexano (0.028 g, 0.00025 mol) y fosfato de potasio (356 mg, 0.00168 mol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (80% de acetato de etilo en hexano) proporciona 170 mg de 3,3-Dimetil-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (52.14% de rendimiento).

- 30 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.6-8.4 (m, 2H), 7.5-7.0 (m, 4H), 5.2 (s, 2H), 4.2-3.9 (m, 4H), 3.6-3.4 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.4 (s, 6H), 1.1-0.7 (m, 2H), 0.2-0.2 (s, 9H)

pureza LCMS: 88.56%, m/z = 467.2 (M+1)

Etapa Final: Preparación de 1-Hidroximetil-3,3-dimetil-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona (147A):

- 35 Dioxano HCl (4 mL) se agrega a 3,3-dimetil-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1-(2-triEP 2 445 903 B1 metilsilanil-etoximetil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (I-147a: 50 mg) y la mezcla resultante se agita temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en CHCl_3). La mezcla de reacción se hace básica con solución de bicarbonato y se extrae con DCM. La capa orgánica se concentra; el concentrado se recrystaliza con DCM y hexano y se seca para proporcionar 37 mg del producto (94.87% de rendimiento).

- 40 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 8.7-8.3 (m, 2H), 7.7-7.1 (m, 4H), 5.2 (s, 2H), 4.3-3.9 (m, 4H), 2.4 (s, 3H), 1.4 (s, 6H)

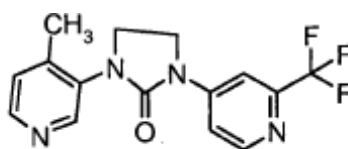
pureza LCMS: 79.51%, m/z = 367.1 (M+1)

HPLC: 82.25%

Ejemplo 148

Preparación de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona (163A):

5



(148A)

10

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 15, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.847 mmol) se hace reaccionar con 4-bromo-2-trifluorometil-piridina (229 mg, 1.017 mmol), 1, 4-dioxano (10 mL), yoduro de cobre (16.13 mg, 0.0847 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (29.09 mg, 0.254 mmol) y fosfato de potasio (44.89 mg, 2.117 mmol). La mezcla resultante se calienta a 120° C durante 6 horas. El estudio diagnóstico reacción proporciona 200 mg del producto (73.52% de rendimiento).

¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.8-8.5 (m, 2H), 8.5-8.35 (m, 1H), 8.35-8.1 (br s, 1H), 7.8-7.6 (m, 1H), 7.5-7.25 (m, 1H), 4.3-3.8 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

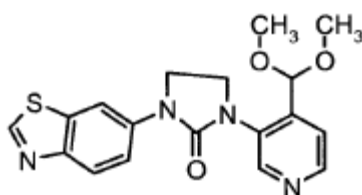
pureza LCMS: 98.05%, m/z = 323.0 (M+1)

15

HPLC: 98.13%

Ejemplo 149

Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-dimetoximetil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (149A):



(149A)

20

Etapla 1: Preparación del Intermedio 3-Bromo-4-dimetoximetil-piridina (I-149a):

25

PTSA (834 mg, 4.384 mmol) se agrega a una solución de 3-bromo-piridina-4-carbaldehído (600 mg, 3.2256 mmol) en metanol (20 mL). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 4 horas. La reacción se monitorea por TLC (20% de acetato de etilo en hexano). La mezcla de reacción se concentra y se hace básica con solución de NaHCO₃. La mezcla de reacción se divide en partes entre agua y DCM. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y el filtrado se concentra para proporcionar 700 mg de 3-Bromo-4-dimetoximetil-piridina (93.5% de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.8-8.4 (m, 2H), 7.5 (s, 1H), 5.5 (s, 1H), 3.4 (s, 6H)

Etapla Final: Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-dimetoximetil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (149A):

30

Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 590 mg, 2.7 mmol) se hace reaccionar con 3-bromo-4-dimetoximetil-piridina (I-149a: 690 mg, 2.97 mmol), 1, 4-

dioxano (50 mL), yoduro de cobre (51.46 mg, 0.27 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (93 mg, 0.81 mmol) y fosfato de potasio (1.72 g, 8.1 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en CHCl₃) proporciona 510 mg del producto (51.2% de rendimiento).

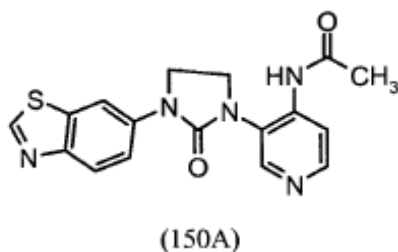
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 9.28 (s, 1H), 8.8-8.5 (m, 2H), 8.3 (s, 1H), 8.18-7.82 (m, 2H), 7.68-7.42 (br s, 1H), 5.6 (s, 1H), 4.25-3.85 (m, 4H), 3.3 (s, 6H)

pureza LCMS: 98.35%, m/z = 371.2 (M+1)

HPLC: 96.82%

Ejemplo 150

Preparación de N-[3-(3-Benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-piridin-4-il]-acetamida (150A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 200 mg, 0.912 mmol) se hace reaccionar con N-(3-yodo-piridin-4-il)-acetamida (262 mg, 1.003 mmol), 1, 4-dioxano (10 mL), yoduro de cobre (17.3 mg, 0.09 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (31.4 mg, 0.273 mmol) y fosfato de potasio (581 mg, 2.73 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃) proporciona 75 mg del producto (23.36% de rendimiento).

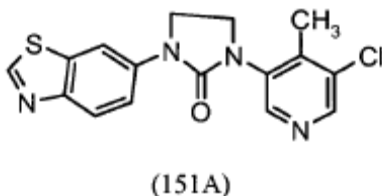
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 9.75 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45-7.9 (m, 5H), 4.3-4.0 (m, 2H), 3.95-3.8 (m, 2H), 2.2 (s, 3H)

pureza LCMS: 78.28%, m/z = 354.0 (M+1)

HPLC: 90.16%

Ejemplo 151

Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-3-(5-cloro-4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (151A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como en el Ejemplo 14, 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 100 mg, 0.456 mmol) se hace reaccionar con 3-bromo-5-cloro-4-metil-piridina (94 mg, 0.456 mmol), 1, 4-dioxano (5 mL), yoduro de cobre (8.68 mg, 0.0456 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (15.66 mg, 0.1368 mmol) y fosfato de potasio (290.38 mg, 1.368 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante HPLC preparativo proporciona 52 mg del producto (34.21 % de rendimiento).

¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 9.15 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.15-7.8 (m, 2H), 4.31-4.2 (m, 2H), 4.1-3.98 (m, 2H), 2.41 (s, 3H)

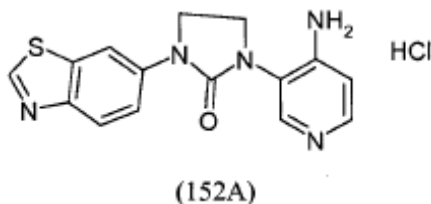
pureza LCMS: 99.33%, m/z = 344.9 (M+1)

HPLC: 97.28%

Ejemplo 152

Preparación de sal de clorhidrato de 1-(4-Amino-piridin-3-il)-3-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (152A):

5



6N HCl (3 mL) se agrega a una solución de N-[3-(3-benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-piridin-4-il]-acetamida (150A: 70 mg, 0.198 mmol) en etanol (3 mL) y la mezcla resultante se somete a reflujo a 65° C durante la noche. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se concentra y el concentrado se lava con éter de dietilo y se seca para proporcionar 20 mg del producto (29.02% de rendimiento).

10

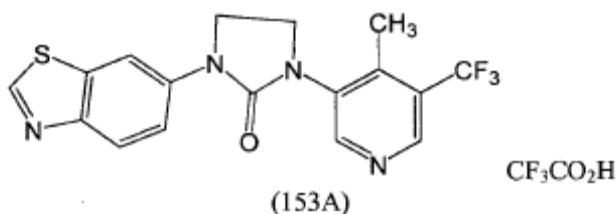
¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 9.6 (s, 1H), 8.6-8.3 (m, 2H), 8.1 (s, 3H), 7.1-6.9 (m, 1H), 4.4-4.2 (m, 2H), 4.05-3.85 (m, 2H)

pureza LCMS: 98.71%, m/z = 312.1 (M+1)

HPLC: 95.01%

15 Ejemplo 153

Preparación de sal de ácido 1-(benzo[d]tiazol-6-il)-3-(4-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)imidazolidin-2-ona, trifluoroacético (153A):



20 Preparación de Material de partida 3-Bromo-4-metil-5-trifluorometil-piridina (SM-153a):

Butil Litio (1.9 mL, 3.044 mmol) se agrega a una solución de DIPA (335.7 mg, 3.318 mmol) en THF (6 mL) a -78° C. La mezcla de reacción se agita a -10° C durante 10 minutos. Esto se sigue por la adición de 3-bromo-5-trifluorometil-piridina (500 mg, 2.212 mmol) en THF (3 mL) a -100° C. La mezcla de reacción se agita durante unos 15 minutos adicionales a -90° C y se sigue por la adición de yoduro de metilo (557.0 mg, 3.924 mmol) en THF (2 mL) a -78° C con agitación durante un periodo de 30 minutos. La reacción se monitorea por TLC (5% de acetato de etilo en hexano). La mezcla de reacción se detiene con solución de NaHCO₃ acuosa y se extrae con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de acetato de etilo en hexano) proporciona 95 mg del producto (17.92% de rendimiento). LCMS: m/z = 239.8 (M+1)

25

30 Etapa Final Preparación de sal de ácido 1-(benzo[d]tiazol-6-il)-3-(4-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)imidazolidin-2-ona, trifluoroacético (153A):

Utilizando las mismas condiciones de reacción como se describe en el Ejemplo 14, 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 80 mg, 0.365 mmol) se hace reaccionar con 3-bromo-4-metil-5-trifluorometil-piridina (SM-153a: 90 mg,

0.365 mmol), 1, 4-dioxano (5 mL), yoduro de cobre (6.95 mg, 0.0365 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (12.5 mg, 0.1095 mmol) y fosfato de potasio (232.4 mg, 1.095 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante HPLC preparativo proporciona 5 mg del producto (3.6% de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9.05-8.65 (m, 3H), 8.35 (s, 1H), 8.25-8.05 (m, 1H), 7.78-7.58 (m, 1H), 4.32-4.12 (m, 2H), 4.12-3.91 (m, 2H), 2.49 (s, 3H)

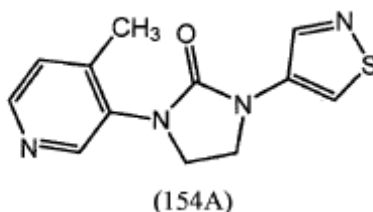
pureza LCMS: 100%, m/z = 378.9 (M+1)

HPLC: 93.5%

Ejemplo 154

Preparación de 1-(isotiazol-4-il)-3-(4-metilpiridin-3-il)imidazolidin-2-ona (154A):

10



Utilizando las mismas condiciones de reacción como se describe en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.847 mmol) se hace reaccionar con 4-bromo-isotiazol (166 mg, 1.016 mmol), 1,4-dioxano (15 mL), yoduro de cobre (16.09 mg, 0.0847 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (29 mg, 0.254 mmol) y fosfato de potasio (540 mg, 2.541 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃) proporciona 120 mg del producto (54.54% de rendimiento).

15

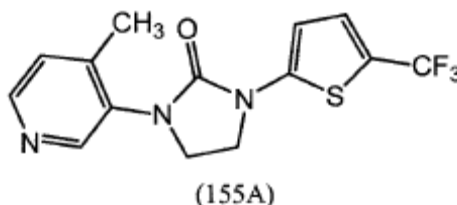
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.82 (s, 1H), 8.65-8.25 (m, 3H), 7.4-7.1 (m, 1H), 4.20-3.95 (m, 4H), 2.19 (s, 3H)

pureza LCMS: 97.95%, m/z = 261.0 (M+1)

20 HPLC: 96.08%

Ejemplo 155

Preparación de 1-(4-Metilpiridin-3-il)-3-(5-(trifluorometil)tiofen-2-il)-imidazolidin-2-ona (155A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como se describe en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 100 mg, 0.5643 mmol) se hace reaccionar con 2-bromo-5-trifluorometil-tiofeno (136.9 mg, 0.5925 mmol), 1, 4- dioxano (10 mL), yoduro de cobre (10.75 mg, 0.0564 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (20.4 mL, 0.1693 mmol) y fosfato de potasio (360 mg, 1.693 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃) proporciona 120 mg del producto (65% de rendimiento).

25

30

¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.66-8.3 (m, 2H), 7.65-7.23 (m, 2H), 6.55 (d, 1H), 4.24-3.90 (m, 4H), 2.26 (s, 3H)

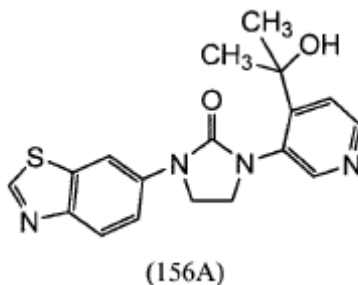
pureza LCMS: 96.35%, m/z = 327.9 (M+1)

HPLC: 95.04%

Ejemplo 156

Preparación de 1-(benzo[d]tiazol-6-il)-3-(4-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)imidazolidin-2-ona (156A):

5



Preparación de Material de partida 2-(3-Bromo-piridin-4-il)-propan-2-ol (SM-156a):

10 Butil Litio (10.28 mL, 16.455 mmol) se agrega a una solución de DIPA (2.66 mL, 18.98 mmol) en THF (25 mL) a -78° C. La mezcla de reacción se agita a -10° C durante 10 minutos, seguido por la adición de 3-bromo-piridina (500 mg, 2.212 mmol) en THF (10 mL) a -100° C. La mezcla de reacción se agita durante unos 15 minutos adicionales a -90° C y se sigue por la adición de acetona (1.675 mL, 22.78 mmol) en THF (10 mL) a -78° C con agitación durante un periodo de 1 hora. La reacción se monitorea por TLC (5% de acetato de etilo en hexano). La mezcla de reacción se detiene con solución de NaHCO₃ acuoso y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (15% de acetato de etilo en hexano) proporciona 200 mg de 2-(3-bromo-piridin-4-il)-propan-2-ol (11% de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.7 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 1.7 (s, 6H)

pureza LCMS: 89.57%, m/z = 215.9 (M+1)

Etapla Final: Preparación de 1-(benzo[d]tiazol-6-il)-3-(4-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)imidazolidin-2-ona (156A):

20 Utilizando las mismas condiciones de reacción como se describe en el Ejemplo 14, 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 125 mg, 0.57 mmol) se hace reaccionar con 2-(3-bromo-piridin-4-il)-propan-2-ol (SM-156a: 122.7 mg, 0.57 mmol), 1, 4- dioxano (5 mL), yoduro de cobre (10.85 mg, 0.057mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (19.57mg, 0.171mmol) y fosfato de potasio (362.9 mg, 1.71 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante HPLC preparativo proporciona 38 mg del producto (19% de rendimiento).

25 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.68 (s, 1H), 8.50-8.32 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.18-7.02 (m, 2H), 6.82 (dd, 1H), 4.55-4.42 (m, 1H), 4.32 (t, 2H), 3.7-3.6 (m, 2H), 1.74-1.58 (m, 6H)

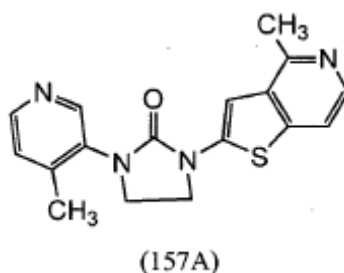
pureza LCMS: 97.84%, m/z = 354.9 (M+1)

HPLC: 95.61 %

Ejemplo 157

Preparación de 1-(4-Metilpiridin-3-il)-3-(4-metiltieno [3,2-c] piridin-2-il)imidazolidin-2-ona (157A):

30



Tetrakis (trifenilfosfina) paladio (33mg, 0.0288mmol) se agrega a carbonato de potasio (120 mg, 0.8649mmol) previamente se purga con argón (30 minutos). La mezcla de reacción se purga con argón durante 15 minutos, seguido por la adición de 1-(4-cloro-tieno [3,2-c] piridin-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (98A: 100 mg, 0.2883 mmol) y ácido metil borónico (21 mg, 0.3459 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 6 horas. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se concentra para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (3-4% de MeOH en CHCl₃), seguida por HPLC preparativo proporciona 10 mg del producto (16.39% de rendimiento).

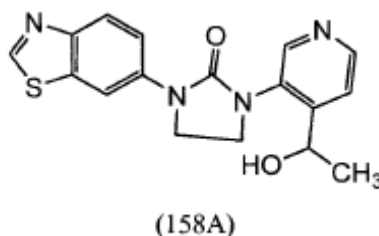
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.7-8.35 (m, 2H), 8.35-8.2 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.4-3.9 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)

pureza LCMS: 96.01 %, m/z = 324.9 (M+1)

HPLC: 96.32%

Ejemplo 158

Preparación de 1-(benzo[d]tiazol-6-il)-3-(4-(1-hidroxietil)piridin-3-il)imidazolidin-2-ona (158A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como se describe en el Ejemplo 14, 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 150 mg, 0.6849mmol) se hace reaccionar con 1-(3-bromo-piridin-4-il)-etanol (137.6 mg, 0.6849 mmol), 1, 4-dioxano (5 mL), yoduro de cobre (13.04 mg, 0.06849 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (23.52 mg, 0.205 mmol) y fosfato de potasio (435.1 mg, 2.05 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃), seguida por HPLC preparativo proporciona 9 mg del producto (3.9% de rendimiento).

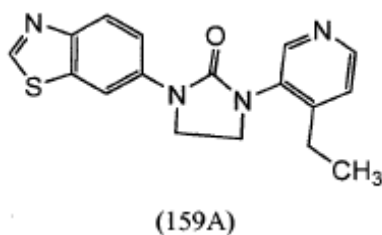
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.92 (s, 1H), 8.65-8.54 (m, 2H), 8.32 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.70-7.62 (dd, 1H), 7.6 (d, 1H), 5.10-4.96 (m, 1H), 4.30-4.12 (m, 3H), 4.02-3.85 (m, 1H), 3.75-3.66 (br s, 1H), 1.60-1.45 (d, 3H)

pureza LCMS: 98.20%, m/z = 340.9 (M+1)

HPLC: 91.15%

Ejemplo 159

Preparación de 1-(benzo[d]tiazol-6-il)-3-(4-etilpiridin-3-il)imidazolidin-2-ona (159A):



5 Utilizando las mismas condiciones de reacción como se describe en el Ejemplo 14, 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 600 mg, 2.739 mmol) se hace reaccionar con 3-bromo-4-etilpiridina (512 mg, 2.739 mmol), 1,4-dioxano (10 mL), yoduro de cobre (52 mg, 0.2739 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (94.08 mg, 0.82 mmol) y fosfato de potasio (1.74 mg, 8.2 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃), seguida por HPLC preparativo proporciona 30 mg del producto (3.75% de rendimiento).

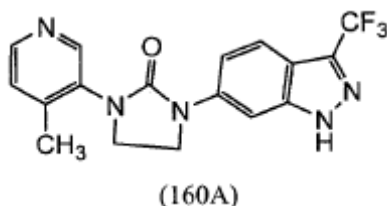
¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 9.15 (s, 1H), 8.60-8.35 (m, 3H), 8.15-7.95 (m, 1H), 7.95-7.70 (m, 1H), 7.5 (d, 1H), 4.3-3.9 (m, 4H), 2.85-2.65 (q, 2H), 1.4-1.2 (t, 3H)

10 pureza LCMS: 99.77%, m/z = 325.1 (M+1)

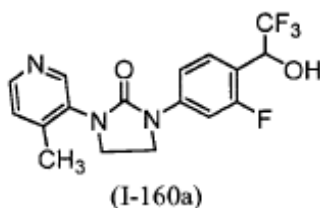
HPLC: 95.03%

Ejemplo 160

Preparación de 1-(4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(trifluorometil)-1H-indazol-6-il)imidazolidin-2-ona (160A):



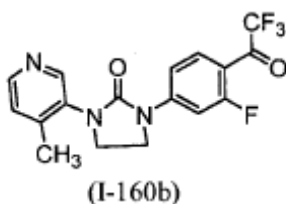
15 Etapa 1: Preparación del Intermedio 1-[3-Fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-160a):



20 Una solución 0.5 M de trimetil-trifluorometil-silano en THF (6.68mL, 3.344mmol) y K₂CO₃ (250 mg, 10.82 mmol) se agrega a 2-fluoro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzaldehído (I-121a: 400 mg, 1.337 mmol) en DFM seco (5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se monitorea por cromatografía de capa fina (5% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se detiene con solución salina y la capa de THF se concentra. La capa acuosa se extrae con cloroformo. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra para conseguir el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2.5% de MeOH en CHCl₃), seguido por lavado con hexano, proporciona 325 mg del producto (65.92% de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.56-8.00 (m, 2H), 7.75-7.45 (m, 2H), 7.36-7.08 (m, 2H), 5.38 (q, 1H), 4.55-4.24 (br s, 1H), 4.20-3.76 (m, 4H), 2.32 (s, 3H)

Etapa 2: Preparación del Intermedio 1-[3-Fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-fenil]-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-160b):



MnO₂ (536mg, 6.165 mmol) se agrega a 1-[3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-3-(4-metilpiridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-160a: 325 mg, 0.880 mmol) en DCM (20 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agita a 50° C durante la noche. La reacción se monitorea por TLC (5% de MeOH en DCM). La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de almohadilla de celita. El filtrado se lava con CHCl₃, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El concentrado se lava con hexano y se seca para proporcionar 240 mg del producto (74.53% de rendimiento).

¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.8-8.2 (m, 2H), 7.98 (t, 1H), 7.86-7.50 (m, 2H), 7.46-7.25 (m, 1H), 4.40-3.75 (m, 4H), 2.28 (s, 3H).

Etapa Final: Preparación de 1-(4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(trifluorometil)-1H-indazol-6-il)imidazolidin-2-ona (160A):

Ácido Acético (0.1 mL, 1.36 mmol) y hidrazina 1M en THF (4 mL, 2.72 mmol) se agregan a 1-[3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-fenil]-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona I-160b: 100 mg, 0.272 mmol) en THF seco (2 mL). La mezcla resultante se agita a 150° C durante la noche. La reacción se monitorea por TLC (5% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se divide en partes entre agua y cloroformo. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (4% de MeOH en CHCl₃), seguida por HPLC preparativo proporciona 23 mg del producto (23.46% de rendimiento).

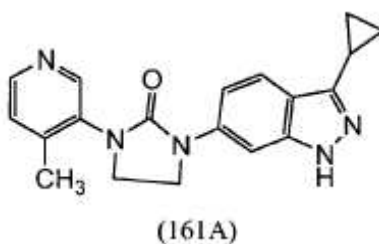
¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.57-8.48 (br s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.86-7.70 (m, 2H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 4.34-4.12 (m, 2H), 4.12-3.90 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).

pureza LCMS: 96.14%, m/z = 362.0 (M+1)

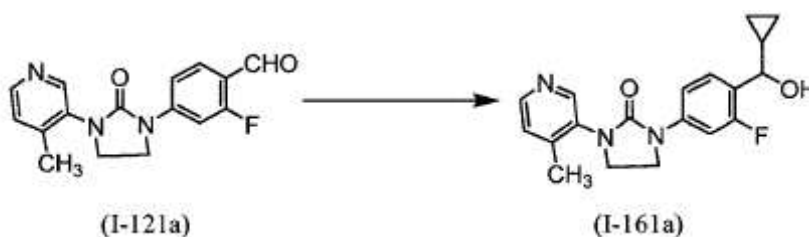
HPLC: 94.33%

Ejemplo 161

Preparación de 1-(3-ciclopropil-1H-indazol-6-il)-3-(4-metilpiridin-3-il)imidazolidin-2-ona (161A):



Etapa 1: Preparación del Intermedio 1-[4-(Ciclopropil-hidroxi-metil)-3-fluorofenil]-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-161a):



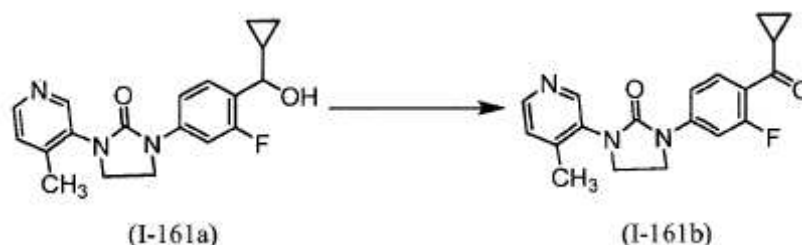
Una solución 0.5 M de bromuro de ciclopropil magnesio en THF (2.4 mL, 1.170 mmol) se agrega en forma de gotas a 2-fluoro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzaldehído (I-121a: 175 mg, 0.585 mmol) en THF seco

(10 mL) a 0° C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se monitorea por TLC (5% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se detiene con solución de NH₄Cl acuosa y la capa de THF se concentra. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (3% de MeOH en CHCl₃), seguido por lavado con hexano, proporciona 200 mg del producto (99.41% de rendimiento).

¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.72-8.28 (m, 2H), 7.70-7.48 (m, 2H), 7.42-7.25 (m, 2H), 5.30 (d, 1H), 4.48-4.20 (m, 1H), 4.18-3.82 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.2-1.0 (m, 1H), 0.7-0.1 (m, 4H)

pureza LCMS: 97.58%, m/z = 342.3 (M+1)

- 10 Etapa 2: Preparación del Intermedio 1-(4-Ciclopropanocarbonil-3-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-161b):



- 15 MnO₂ (357 mg, 41.055 mmol) se agrega a 1-[4-(ciclopropil-hidroxi-metil)-3-fluoro-fenil]-3-(4-metilpiridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-161a: 200 mg, 8.586 mmol) en DCM (20 mL) bajo atmósfera de nitrógeno y se trabaja en una forma similar a la que se ha descrito previamente por ejemplo 160 (Etapa 2) para proporcionar 175 mg del producto (60.13% de rendimiento).

¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.56 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.76-7.65 (m, 1H), 7.60-7.47 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.22-3.82 (m, 4H), 2.80-2.60 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.18-0.93 (m, 4H)

- 20 pureza LCMS: 98.34%, m/z = 339.7 (M+1)

Etapa Final: Preparación de 1-(3-Ciclopropil-1H-indazol-6-il)-3-(4-metilpiridin-3-il)imidazolidin-2-ona (161A):

- 25 1-(4-Ciclopropanocarbonil-3-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-161b: 175 mg, 0.516 mmol) en solución de hidrato de hidrazina (10 mL) se toma en un matraz de reacción. El matraz se somete a reflujo a 120° C durante la noche. La reacción se monitorea por TLC (5% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se divide en partes entre agua helada y cloroformo. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (4% de MeOH en CHCl₃), seguido por lavado de hexano y éter, proporciona 55 mg del producto (31.97% de rendimiento).

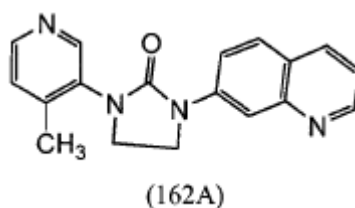
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 12.42 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.85-7.28 (m, 4H), 4.28-3.80 (m, 4H), 2.6-2.1 (m, 4H), 1.04 a 0.80 (m, 4H)

- 30 pureza LCMS: 100.00%, m/z = 333.8 (M+1)

HPLC: 94.27%

Ejemplo de Referencia 162

Preparación de 1-(4-metilpiridin-3-il)-3-(quinolin-7-il)imidazolidin-2-ona (162A):



Utilizando las mismas condiciones de reacción como se describe en el Ejemplo 14, 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 116 mg, 0.6554 mmol) se hace reaccionar con 7-bromo-quinolina (150 mg, 0.72098 mmol), 1, 4-dioxano (50 mL), yoduro de cobre (12.4 mg, 0.06554 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (22.5 mg, 0.19638 mmol) y fosfato de potasio (347.3 g, 1.6365 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃) proporciona 130 mg del producto (65.3% de rendimiento).

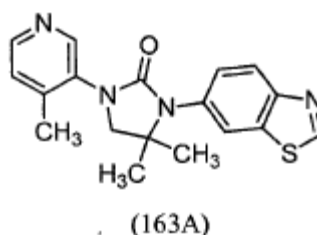
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.95-8.76 (m, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.48-8.22 (m, 3H), 8.06-7.82 (m, 2H), 7.50-7.32 (m, 2H), 4.32-4.12 (m, 2H), 4.10-3.90 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)

pureza LCMS: 99.57%, m/z = 305.0 (M+1)

HPLC: 93.16%

Ejemplo 163

Preparación de 3-Benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (163A):

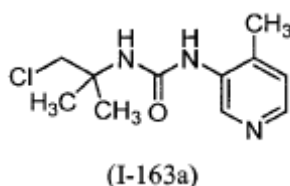


Preparación de material de partida 1-Cloro-2-isocianato-2-metil-propano:

SOC₂ (5.22 g, 44.23 mmol) se agrega en forma de gotas a una solución agitada de ácido 3-cloro-2,2-dimetil-propiónico (5 g, 36.76 mmol) en DCM (50 mL) a 0° C durante un periodo de 5 mins. Esto se sigue por la adición de DMF (0.1 mL) y la mezcla resultante se calienta a 60° C durante 3 horas. La reacción se monitorea por TLC (5% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se concentra y el producto crudo (6 g) se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Azida de sodio (4.64 g, 71.38 mmol) se agrega a una solución de cloruro de 3-cloro-2,2-dimetil-propionilo (6 g, 35.71 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) y agua (15 mL). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se monitorea por TLC (5% de acetato de etilo en hexano). La mezcla de reacción se extrae con éter de dietilo y la capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ para proporcionar 3.5 g del producto (61.40% de rendimiento).

1-Cloro-2-isocianato-2-metil-propano (3.5 g, 20 mmol) en tolueno (35 mL) se toma en un matraz de reacción y el matraz se calienta a 85° C durante 1.30 hora. La reacción se monitorea por TLC (5% de acetato de etilo en hexano). El producto crudo (3 g) se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. Preparación del Intermedio 1-(2-Cloro-1,1-dimetil-etil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-urea (I-163a):

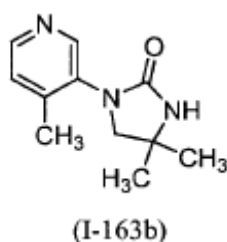


4-Metil-piridin-3-ilamina (1.98 g, 18.33 mmol) se agrega una solución de 1-cloro-2-isocianato-2-metilpropano (3 g, 20.40 mmol) en tolueno (30 mL). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se monitorea por TLC (5% de MeOH en CHCl_3). La mezcla de reacción se filtra y el residuo se seca para proporcionar 4.3 g del producto (87.75% de rendimiento).

- 5 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.70 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.9 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.4 (s, 6H)

pureza LCMS: 76.36%, m/z = 242.0 (M+1)

Preparación del Intermedio 4,4-Dimetil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-163b):



- 10 1-(2-Cloro-1,1-dimetil-etil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-urea (I-163a: 1 g, 4.149 mmol) en THF seco (5 mL) se agrega en forma de gotas a una mezcla agitada de NaH (298 mg, 6.208 mmol) en THF seco (10 mL) bajo atmósfera de argón durante un periodo de 10 minutos a 0°C . La mezcla de reacción resultante se agita durante 2 horas. La reacción se monitorea por TLC (5% de MeOH en CHCl_3). La mezcla de reacción se divide en partes entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra para proporcionar 800 mg del producto (94.33% de rendimiento).
- 15

^1H RMN (DMSO , 300 MHz): δ 8.4 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.3 (s, 6H)

pureza LCMS: 100%, m/z = 205.7 (M+1)

Etapas Finales: Preparación de 3-Benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (163A):

- 20 Utilizando las mismas condiciones de reacción como se describe en el Ejemplo 14, 4,4-dimetil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-163b: 150 mg, 0.731 mmol) se hace reaccionar con 6-yodo-benzotiazol (248 mg, 0.950 mmol), 1,4-dioxano (10 mL), yoduro de cobre (13 mg, 0.0682 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (31 mg, 0.218 mmol) y fosfato de potasio (387 mg, 1.825 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en CHCl_3) proporciona 30 mg del producto (12.14% de rendimiento).

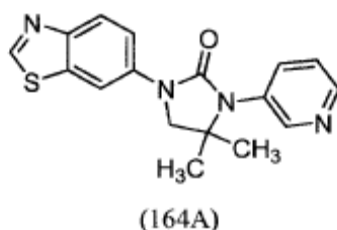
- 25 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 9.32 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.0-8.2 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.5 (s, 6H)

pureza LCMS: 94.09%, m/z = 339.1 (M+1)

HPLC: 89.11%

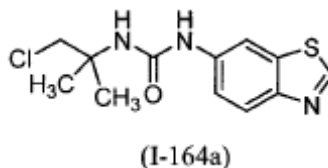
Ejemplo 164

Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (164A):



- 30

Preparación del Intermedio 1-Benzotiazol-6-il-3-(2-cloro-1,1-dimetil-etil)-urea (I-164a):

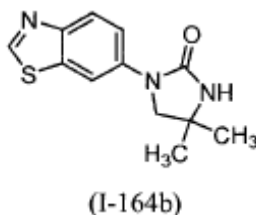


5 Benzotiazol-6-ilamina (1.8 g, 12.00 mmol) se agrega en forma de porción a una solución de 1-cloro-2-isocianato-2-metil-propano (2 g, 13.60 mmol) en tolueno (20 mL) durante un periodo de 5 minutos. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 1/2 días. La reacción se monitorea por TLC (5% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se concentra y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en CHCl₃) proporciona 630 mg del producto (16.57% de rendimiento).

10 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.85 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.20-7.15 (dd, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 1.49 (s, 6H)

pureza LCMS: 98.84%, m/z = 283.9 (M+1)

Preparación del Intermedio 1-Benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (I-64b):



15 1-Benzotiazol-6-il-3-(2-cloro-1,1-dimetil-etil)-urea (I-164a: 620 mg, 2.18 mmol) en THF seco (5 mL) se agrega en forma de gotas a una mezcla agitada de NaH (78 mg, 3.25 mmol) en THF seco (5 mL) bajo atmósfera de argón durante un periodo de 10 mins a 0° C. La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. La reacción se monitorea por TLC (5% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se divide en partes entre agua congelada y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra para proporcionar 410 mg del producto (77.35% de rendimiento).

20 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.90 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.69-7.58 (dd, 1H), 5.0 (br s, 1H), 3.73 (s, 2H), 1.49 (s, 6H)

pureza LCMS: 99.16%, m/z = 247.8 (M+1)

Etapla Final: Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (164A):

25 Utilizando las mismas condiciones de reacción como se describe en el Ejemplo 14, 1-benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (I-164b: 100 mg, 0.4048 mmol) se hace reaccionar con 3-bromo-piridina (83 mg, 0.525 mmol), 1, 4-dioxano (10 mL), yoduro de cobre (7 mg, 0.036 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (17 mg, 0.119 mmol) y fosfato de potasio (214 mg, 1.009 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en CHCl₃) proporciona 15 mg del producto (11.45% de rendimiento).

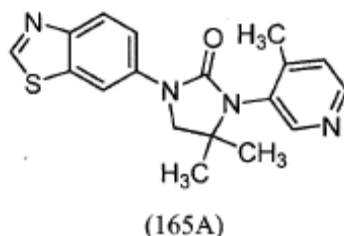
30 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.90 (s, 1H), 8.7-8.5 (br s, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.77-7.60 (m, 2H), 7.5-7.4 (m, 1H), 3.9 (s, 2H), 1.49 (s, 6H)

pureza LCMS: 100%, m/z = 325.1 (M+1)

HPLC: 95.40%

35 Ejemplo 165

Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (165A):



5 Utilizando las mismas condiciones de reacción como se describe en el Ejemplo 14, 1-benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (I-164b: 100 mg, 0.4048 mmol) se hace reaccionar con 3-yodo-4-metil-piridina (115 mg, 0.525 mmol), 1,4-dioxano (10 mL), yoduro de cobre (7 mg, 0.0368 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (18 mg, 0.1197 mmol) y fosfato de potasio (214 mg, 1.0094 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en CHCl₃) proporciona 6 mg del producto (4.8% de rendimiento).

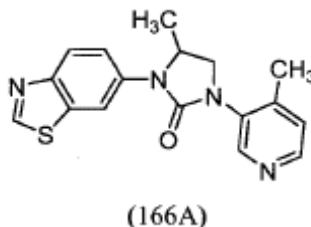
10 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.30 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.7-7.6 (dd, 1H), 3.8 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.49 (s, 6H)

pureza LCMS: 94.22%, m/z = 339.1 (M+1)

HPLC: 86.98%

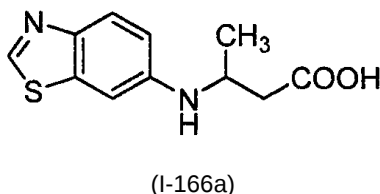
Ejemplo 166

Preparación de 3-Benzotiazol-6-il-4-metil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona 166A:



15

Preparación del Intermedio ácido 3-(Benzotiazol-6-ilamino)-butírico (I-166a):



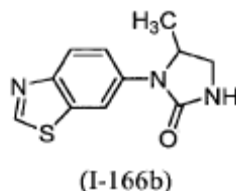
20 Éster de metilo de ácido 3-Amino-butírico (2 g, 15.27 mmol), 6-yodo-benzotiazol (3.98 g, 15.27 mmol) y carbonato de potasio (5.27 g, 38.18 mmol) se disuelve en DMF (50 mL) y la mezcla de reacción se purga con argón durante 10 minutos. Esto se sigue por la adición de yoduro de cobre (290 mg, 1.527 mmol) y la mezcla resultante se calienta a 110 ° C durante la noche. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en CHCl₃) que muestra la presencia de material de partida. La mezcla de reacción se calienta a 120° C durante unas 24 horas adicionales. La mezcla de reacción se concentra y se ajusta el pH a 5 utilizando ácido acético. La mezcla de reacción se divide en partes entre

25 agua y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en CHCl₃) proporciona 800 mg del producto (22.22% de rendimiento).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz): δ 12.2 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 5.90-5.80 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.25-2.35 (m, 1H), 1.20 (d, 3H)

pureza LCMS: 61.65%, m/z = 237.0 (M+1)

Preparación del Intermedio 1-Benzotiazol-6-il-5-metil-imidazolidin-2-ona (I-166b):



5 Trietilamina (1.129 g, 11.18 mmol) se agrega a una mezcla de ácido 3-(benzotiazol-6-ilamino)-butírico I-166a: 800 mg, 3.39 mmol) en tolueno (30 mL) y la mezcla de reacción se purga con argón durante 10 minutos. Esto se sigue por la adición de DPPA (2.796 g, 10.17 mmol) y la mezcla resultante se calienta a 100° C durante la noche. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en CHCl₃) que muestra la presencia de material de partida. La mezcla de reacción se calienta a 120° C durante las siguientes 24 horas. La mezcla de reacción se divide en partes entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃) proporciona 600 mg del producto (75.95% de rendimiento).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz): δ 9.25 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.0 (s, 1H), 4.6-4.5 (m, 1H), 3.6 (t, 1H), 3.0 (m, 1H), 1.2 (d, 3H)

pureza LCMS: 81.90%, m/z = 234.0 (M+1)

15 Etapa Final: Preparación de 3-Benzotiazol-6-il-4-metil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (166A):

Utilizando las mismas condiciones de reacción como se describe en el Ejemplo 14, 1-benzotiazol-6-il-5-metil-imidazolidin-2-ona (I-166b: 150 mg, 0.644 mmol) se hace reaccionar con 3-yodo-4-metil-piridina (140.99 mg, 0.644 mmol), 1, 4-dioxano (10 mL), yoduro de cobre (12.27 mg, 0.0644 mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (27.43 mg, 0.193 mmol) y fosfato de potasio (341 mg, 1.61 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1.5% de MeOH en DCM) proporciona 50 mg del producto (24.15% de rendimiento).

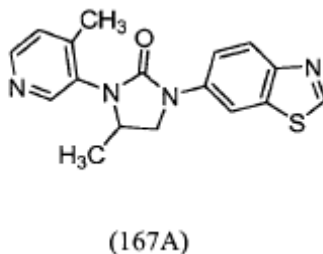
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.7-4.6 (m, 1H), 4.2-4.1 (m, 1H), 3.6-3.5 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.5 (d, 3H)

pureza LCMS: 95.66%, m/z = 325.0 (M+1)

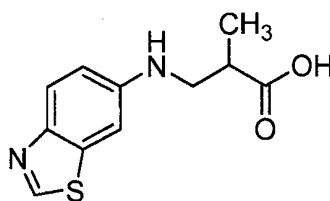
25 HPLC: 96.32%

Ejemplo 167

Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-4-metil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (167A):



Etapa 1: Síntesis del intermedio ácido 3-(Benzotiazol-6-ilamino)-2-metil-propiónico (I-167a):

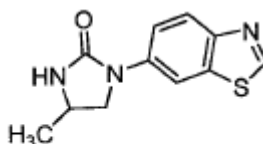


(I-167a)

Ácido 2-Metil-acrílico (0.63g, 0.00732 mol) y Benceno-1,4-diol (0.029g, 0.000266mol) se agregan a una solución agitada de Benzotiazol-6-ilamina (1g, 0.00665mol) en tolueno (6mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La masa de reacción resultante se calienta a 70° C durante 72 horas y adicionalmente a 100° C durante 48 horas. La reacción se monitorea por TLC (5% metanol en cloroformo). La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se divide en partes entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (0.75% metanol en cloroformo) proporciona 0.43g del producto (26.87% de rendimiento).

¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ 12.25 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.20-6.05 (bs, 1H), 3.45-3.3 (m, 1H), 3.15-3.0 (m, 1H), 2.7 (q, 1H), 1.15 (d, 3H) LCMS: 100%, m/z = 237.3 (M+1)

Etapla 2: Síntesis del intermedio 1-Benzotiazol-6-il-4-metil-imidazolidin-2-ona (I-167b):



(I-167b)

Ácido 3-(Benzotiazol-6-ilamino)-2-metil-propiónico (I-167a: 500 mg, 2.118mmol) se somete a reflujo con trietilamina (1mL, 6.989mmol), DPPA (1.75 g, 6.35 mmol) y tolueno (10 ml) a 120° C en un tubo sellado para proporcionar el producto crudo. La reacción se monitorea por TLC (5% metanol en cloroformo). La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% metanol en cloroformo) proporciona 350 mg del producto (71.42% de rendimiento).

¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ 9.25(s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.9 -7.8 (dd, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.05 (t, 1H), 3.9-3.8 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 1.2 (d, 3H) LCMS: 100%, m/z = 233.8 (M+H)

Etapla Final: Síntesis de 1-Benzotiazol-6-il-4-metil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (167A):

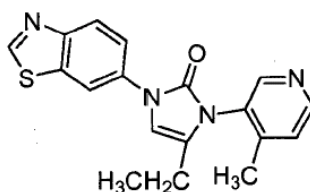
Utilizando las mismas condiciones de reacción y trabajo como se describe en el Ejemplo 1, etapa-3, 1-benzotiazol-6-il-4- metil-imidazolidin-2-ona (I-167b: 150 mg, 0.643mmol) se somete a reflujo con 3-yodo-4-metil-piridina (155 mg, 0.708mmol), yoduro de cobre (12.21mg, 0.0643mmol), N,N'-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (27.39mg, 0.192mmol), fosfato de potasio (341.5 mg, 1.607mmol) y 1, 4-dioxano (5mL) at 120° C durante 12 horas para proporcionar el producto crudo. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en cloroformo). La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (3% metanol en cloroformo) seguida por HPLC preparativo proporciona 34mg del producto (16.66% de rendimiento).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.9 (s, 1H), 8.5-8.4 (bs, 2H), 8.35(d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.65(dd, 1H) 7.26 (s, 1H), 4.45-4.2 (m, 2H), 3.75 (t, 1H), 2.35(s, 3H), 1.34(d, 3H). LCMS: 98.01%, m/z = 325 (M+1)

HPLC: 96.28%

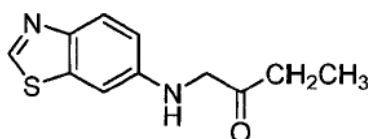
Ejemplo 168

Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-4-etil-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-ona (168A):



(168A)

Etapa 1: Síntesis del Intermedio 1-(Benzotiazol-6-ilamino)-butan-2-ona (I-168a):



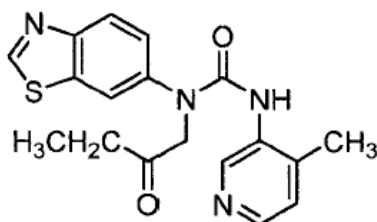
(I-168a)

Se agregan acetato de sodio (300 mg, 3.66mmol) y 1-bromo-butan-2-ona (0.373mL, 3.66mmol) a una solución agitada de benzotiazol-6-ilamina (500 mg, 3.328mmol) en metanol (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La masa de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se monitorea por TLC (20% de acetato de etilo en hexano). La mezcla de reacción se filtra y el sólido recolectado se seca bajo presión reducida para proporcionar 250 mg del producto (32% de rendimiento).

^1H RMN (DMSO- D_6 , 300MHz) δ : 8.9 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 6.9 (m, 1H), 6.3 (t, 1H), 4.1 (d, 2H), 2.5 (q, 2H), 1.0 (t, 3H)

LCMS: 50.40%, m/z = 221.0 (M+1).

Etapa-2: Síntesis del Intermedio 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-1-(2-oxo-butil)-urea (I-168b):



(I-168b)

Se ponen en reflujo fenil éster de ácido (4-Metil-piridin-3-il)-carbámico (165 mg, 0.727mmol) y 1-(benzotiazol-6-ilamino)-butan-2-ona (I-168a: 160 mg, 0.727mmol) en tolueno (10 ml) a 120° C bajo atmósfera de nitrógeno durante 48 horas. La reacción se monitorea por TLC (5% de MeOH en cloroformo). La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y se divide en partes entre agua y cloroformo. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de metanol en cloroformo) proporciona 185 mg del producto (71.98% de rendimiento).

LCMS: 99.81%, m/z = 355.2 (M+1)

Etapa Final: Síntesis de 1-Benzotiazol-6-il-4-etil-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona (168A):

Se somete a reflujo 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-1-(2-oxo-butil)-urea (I-168b: 185 mg, 0.522mmol) en tolueno (15mL) a 120° C durante 20 horas. La reacción se monitorea por TLC (5% de MeOH en cloroformo). La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo crudo se purifica mediante cromatografía de

columna sobre gel de sílice (2.5% de metanol en cloroformo) para proporcionar 50 mg del producto (28.57% de rendimiento).

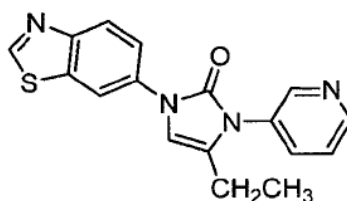
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9.0 (s, 1H), 8.58-8.45(m, 3H), 8.2 (d, 1H) 7.75(dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 6.6 (s, 1H), 2.4-2.1 (m, 5H), 1.1(t, 3H).

5 LCMS: 100%, m/z = 337 (M+1)

HPLC: 98.76%

Ejemplo 169

Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-4-etil-3-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazol-2-ona (169A):



(169A)

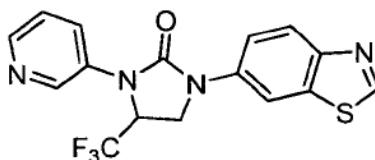
10 Se agregan trietilamina (0.2mL, 1.219mmol) y DPPA (0.3mL, 1.219mmol) a una solución de ácido nicotínico (150 mg, 1.219mmol) en tolueno (12mL) bajo atmósfera de nitrógeno y se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se somete a reflujo a 70° C durante 1.5 horas. La reacción se monitorea por TLC (5% de MeOH en DCM). Esto se sigue por la adición de 1-(benzotiazol-6-ilamino)-butan-2-ona (I-168a: 241mg, 1.097mmol) a temperatura ambiente. La masa de reacción resultante se calienta a 100° C durante la noche. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se concentra bajo presión reducida y el residuo crudo se divide en partes entre agua y DCM. La capa orgánica se lava con agua, solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1.5% de metanol en cloroformo) seguida por HPLC preparativo proporciona 5 mg del producto (1.5% de rendimiento).

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9.0 (s, 1H), 8.7 - 8.6 (m, 2H), 8.44 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.85 - 7.68 (m, 2H), 7.5 - 7.44 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 2.46 - 2.35 (q, 2H), 1.15 (t, 3H).

LCMS: 90.98%, m/z = 323.1 (M+1) HPLC: 94.09%

Ejemplo 170

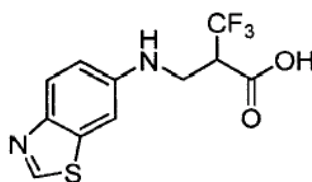
Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-3-piridin-3-il-4-trifluorometil-imidazolidin-2-ona (170A):



(170A)

25

Etapas: Síntesis del Intermedio de ácido 2-(Benzotiazol-6-ilaminometil)-3,3,3-trifluoropropiónico (I-170a):



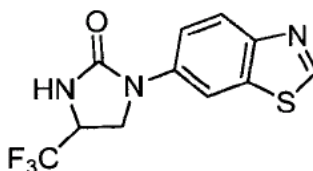
(I-170a)

Se hace reaccionar benzotiazol-6-ilamina (1g, 6.66mmol) con ácido 2-trifluorometil-acrílico (1.39g, 9.99mmol), benceno- 1,4-diol (51.3mg, 0.46mmol) y tolueno (10 ml) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (30% de acetato de etilo en hexano) proporciona 380 mg del producto (19.67% de rendimiento).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- D_6): δ 13.8-13.0 (bs, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.95-6.85 (dd, 1H), 3.75-3.50 (m, 3H)

LCMS: 100%, m/z = 291.1 (M+1)

Etapa-2: Síntesis del Intermedio 1-Benzotiazol-6-il-4-trifluorometil-imidazolidin-2-ona (I-170b):



(I-170b)

Se pone en reflujo ácido 2-(Benzotiazol-6-ilaminometil)-3,3,3-trifluoro-propiónico (I-170a: 380 mg, 1.3mmol) con trietilamina (433.29mg, 4.29mmol), DPPA (1.08g, 3.9mmol) y tolueno (8mL) a 110° C durante 72 horas para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1.5% de metanol en cloroformo) proporciona 40 mg del producto (10.72% de rendimiento).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.93 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 5.68-5.58 (bs, 1H), 4.42-4.22 (m, 2H), 4.12-4.04 (m, 1H)

Etapa Final: Síntesis de 1-Benzotiazol-6-il-3-piridin-3-il-4-trifluorometil-imidazolidin-2-ona (170A)

Utilizando las mismas condiciones de reacción y trabajo como se describe en el Ejemplo 1, etapa-3, 1-Benzotiazol-6-il-4- trifluorometil-imidazolidin-2-ona (I-170b: 50 mg, 0.174mmol) se pone en reflujo con 3-Bromo-piridina (33mg, 0.209mmol), yoduro de cobre (3.3mg, 0.0174mmol), ciclohexano-1,2-diamina (6mg, 0.0522mmol), fosfato de potasio (110 mg, 0.522mmol) y 1, 4-Dioxano (2mL) a 120° C durante 12 horas para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de metanol en cloroformo) seguido por lavado con n-pentano proporciona 15 mg del producto (23.8% de rendimiento).

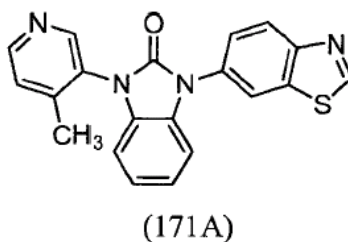
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.95(s, 1H), 8.92-8.4 (m, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.5 - 7.35 (bs, 1H), 5.1 - 4.9 (m, 1H), 4.4 (t, 1H), 4.25 (dd, 1H).

LCMS: 98.0%, m/z = 364.7 (M+1)

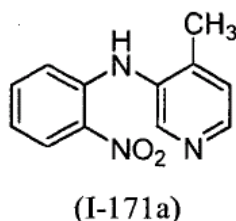
HPLC: 90.04%

Ejemplo de Referencia 171

Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (171A):



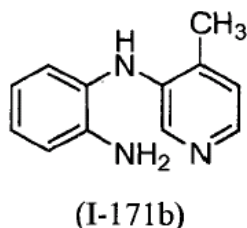
Etapa-1: Síntesis del Intermedio (4-Metil-piridin-3-il)-(2-nitro-fenil)-amina (I-171a):



5 Se agrega en forma de gotas solución LiHMDS 1M (9.25mL, 9.25 mmol) en THF a una solución fría de 4-Metil-piridin-3-ilamina (1g, 9.25 mmol) en THF (10 ml) a 0° C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agrega en forma de gotas a una solución de 1-fluoro-2-nitro-benceno (0.98mL, 9.25 mmol) en THF a 0° C. La masa de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se monitorea por TLC (50% de acetato de etilo en hexano). La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se concentra bajo presión reducida. El residuo crudo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (50% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 600 mg del producto (28.32% de rendimiento).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.3 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.40-7.25 (m, 2H), 6.85-6.75 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

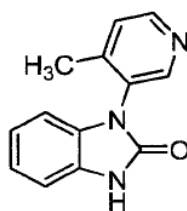
Etapa-2: Síntesis del Intermedio N-(4-Metil-piridin-3-il)-benceno-1,2-diamina (I 171b):



15 Se carga 10% de Pd/C (100 mg) en forma de porción a una solución de (4-metil-piridin-3-il)-(2-nitro-fenil)-amina (I-171a: 600 mg, 2.62mmol) en metanol (15mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La reacción se monitorea por TLC (80% de acetato de etilo en hexano). La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra bajo presión reducida para proporcionar 525 mg del producto (98.91 % de rendimiento).

¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ 7.82 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.9-6.7 (m, 3H), 6.65-6.50 (m, 2H), 5.0-4.7 (bs, 2H), 2.2 (s, 3H)

Etapa-3: Síntesis del Intermedio 1-(4-Metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (I-171c):



(I-171c)

Se agrega trietilamina (0.76mL, 5.276mmol) a una solución de N-(4-Metil-piridin-3-il)-benceno-1,2-diamina (525 mg, 2.638mmol) en THF (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Esto se sigue por la adición en forma de gota de trifosgeno (313mg, 1.055 mmol) en THF (10 ml) a 0° C. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La reacción se monitorea por TLC (50% de acetato de etilo en hexano). La mezcla de reacción se detiene con hielo y se divide en partes entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, solución salina, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (50% de acetato de etilo en hexano) proporciona 270 mg del producto (46.37% de rendimiento).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.9 (s, 1H), 8.15-8.05 (m, 2H), 7.80-7.65 (m, 3H), 6.7 (dd, 1H), 5.8 (dd, 1H), 1.9 (s, 3H)

Etapas Final: Síntesis de -1-Benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro benzoimidazol-2-ona (I71A):

Utilizando las mismas condiciones de reacción y trabajo como se describe en el Ejemplo 1, etapa-3, 1-(4-metil-piridin-3-il)- 1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (I-171c: 120 mg, 0.53mmol) se pone en reflujo con 6-yodo-benzotiazol (167mg, 0.639mmol), yoduro de cobre (10.13mg, 0.0533mmol), N,N'-Dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (22.7mg, 0.159mmol), fosfato de potasio (339mg, 0.015 mmol) y 1, 4-Dioxano (5mL) a 120° C durante 12 horas para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de metanol en cloroformo) seguido por lavado con hexano que proporciona 20 mg del producto (10.5% de rendimiento).

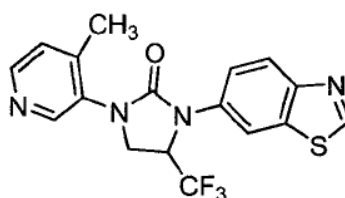
¹H RMN (300 MHz, DMSO δ 9.55(s, 1H), 8.7-8.6 (m,2H), 8.54 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.3 - 7.1 (m, 3H), 6.9 - 6.8 (m, 1H), 2.2 (s, 3H).

LCMS: 97.32%, m/z = 359.1 (M+1)

HPLC: 95.78%

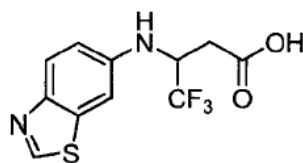
Ejemplo 172

Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-4-metil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (172A):



(172A)

Etapas-1: Síntesis del Intermedio de ácido 3-(Benzotiazol-6-ilamino)-4,4,4-trifluoro-butírico (I-172a):

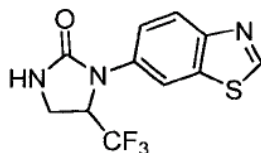


(I-172a)

Se hace reaccionar benzotiazol-6-ilamina (1g, 0.006mol) con ácido 4,4,4-trifluoro-but-2-enoico (1.39g, 0.009mol), benceno-1,4-diol (0.05 g, 0.00046mol) y tolueno (50 ml) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (15% de acetato de etilo en hexano) proporciona 1.02g del producto (53.68% de rendimiento).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- D_6): δ 12.6 (bs, 1H), 9.0 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.0 (dd, 1H), 6.6 (d, 1H), 4.8-4.6 (m, 1H), 2.9 (dd, 1H), 2.7-2.55 (m, 1H)

Etapla-2: Síntesis del Intermedio 1-Benzotiazol-6-il-5-trifluorometil-imidazolidin-2-ona (I-172b):



(I-172b)

Se pone en reflujo ácido 3-(Benzotiazol-6-ilamino)-4,4,4-trifluoro-butírico (I-172a: 1g, 0.003mol) con trietilamina (0.4g, 0.0041 mol), DPPA (1.1 g, 0.004mol) y tolueno (510 ml) a 120° C para proporcionar el producto crudo. La reacción se monitorea por TLC (80% de acetato de etilo en hexano). La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (40% de acetato de etilo en hexano) proporciona 0.62g del producto (63.2% de rendimiento).

^1H RMN (300MHz, DMSO- D_6): δ 9.4(s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.5 (s, 1H), 5.65-5.5 (m, 1H), 3.85 (t, 1H), 3.5 (dd, 1H)

LCMS: 100.0%, (m/z) = 288.2 (M+1)

Etapla Final: Síntesis de 1-Benzotiazol-6-il-4-metil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (172A)

Utilizando las mismas condiciones de reacción y trabajo como se describe en el Ejemplo 1, etapa-3, 1-benzotiazol-6-il-5- trifluorometil-imidazolidin-2-ona (I-172b: 0.15 g, 0.0005mol) se pone en reflujo con 3-yodo-4-metil-piridina (0.168g, 0.0007mol), yoduro de cobre (0.01g, 0.00005mol), N,N'-Dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (0.01g, 0.000015mol), fosfato de potasio (0.3g, 0.001mol) y 1, 4-dioxano (20 ml) a 120° C durante 12 horas para proporcionar el producto crudo. La reacción se monitorea por TLC (100% de acetato de etilo). La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de metanol en DCM) proporciona 75 mg del producto (39.47% de rendimiento).

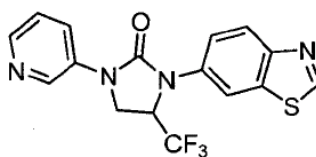
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9.04 (s, 1H), 8.82 - 8.6 (bs, 1H), 8.5 - 8.3 (bs, 1H), 8.28 - 8.12 (m, 3H), 7.52 (dd, 1H), 7.4 - 7.28 (bs, 1H), 5.05 - 4.9 (m, 1H), 4.35 (t, 1H), 3.96 (dd, 1H), 2.4 (s, 3H).

LCMS: 98.43%, m/z = 378.7 (M+1)

HPLC: 96.49%

Ejemplo 173

Preparación de 3-Benzotiazol-6-il-1-piridin-3-il-4-trifluorometil-imidazolidin-2-ona (173A):



(173A)

Utilizando las mismas condiciones de reacción y trabajo como se describe en el Ejemplo 1, etapa-3, 1-benzotiazol-6-il-5- trifluorometil-imidazolidin-2-ona (I-172b: 0.1g, 0.0004mol) se pone en reflujo con 3-bromo-piridina (0.085 g, 0.0005mol), yoduro de cobre (0.0076g, 0.00004mol), N,N'-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (0.017g, 0.00012 mol), fosfato de potasio (0.22g, 0.0012 mol) y 1, 4-dioxano (20 ml) a 120° C durante 12 horas para proporcionar el producto crudo. La reacción se monitorea por TLC (100% de acetato de etilo). La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de metanol en DCM) proporciona 54mg del producto (45.2% de rendimiento).

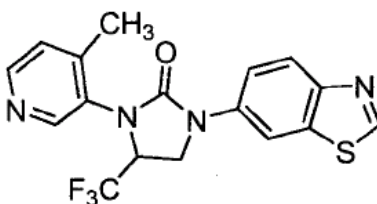
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.04 (s, 1H), 8.82 - 8.6 (bs, 1H), 8.5 - 8.36 (bs, 1H), 8.28 - 8.12 (m, 3H), 7.52 (dd, 1H), 7.4 - 7.28 (bs, 1H), 5.05 - 4.9 (m, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.1 (dd, 1H).

LCMS: 99.42%, m/z = 364.7 (M+1)

HPLC: 96.05%

Ejemplo 174

Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-4-trifluorometil-imidazolidin-2-ona (174A):



(174A)

Se hace reaccionar 1-Benzotiazol-6-il-4-trifluorometil-imidazolidin-2-ona (I-170b: 100 mg, 0.348mmol) con 3-yodo- 4-metil-piridina (83.9mg, 0.383mmol), Pd₂(dba)₃ (15.9mg, 0.0174mmol), Xantphos (30.2mg, 0.0528mmol), carbonato de cesio (170 mg, 0.152mmol) y 1,4-dioxano (10 ml) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de metanol en cloroformo) seguida por HPLC preparativo proporciona 10 mg del producto (7.5% de rendimiento).

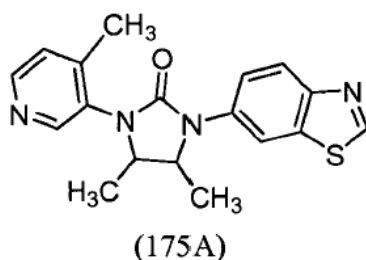
¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 9.2-9.05 (bs, 1H), 8.74-8.58 (bs, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.1-8.03 (m, 1H), 7.96 - 7.7 (m, 2H), 4.65 - 4.1 (m, 3H), 2.86 (s, 3H).

LCMS: 95.13%, m/z = 379 (M+1)

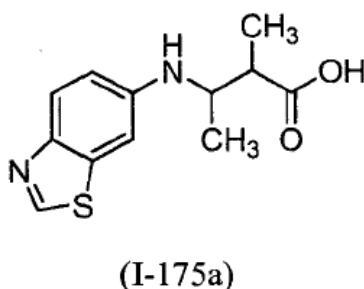
HPLC: 76.33%

Ejemplo 175

Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-4,5-dimetil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (175A):



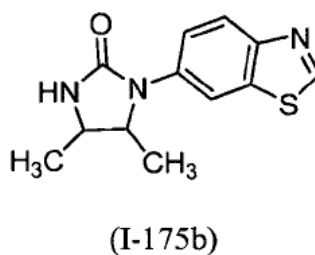
Etapa-1: Síntesis del Intermedio de ácido 3-(Benzotiazol-6-ilamino)-2-metil-butírico (I-175a):



5 Se hace reaccionar benzotiazol-6-ilamina (1g, 6.667mmol) con ácido 2-metil-but-2-enoico (1g, 9.99mmol), benceno-1,4-diol (51.38mg, 0.467mmol) y tolueno (6mL) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (50% de acetato de etilo en hexano) proporciona 100 mg del producto (6.02% de rendimiento).

LCMS: 59.05%, m/z = 251 (M+1)

Etapa-2: Síntesis del Intermedio 1-Benzotiazol-6-il-4,5-dimetil-imidazolidin-2-ona (I-175b):



10

15 Se pone en reflujo de ácido 3-(Benzotiazol-6-ilamino)-2-metil-butírico (I-175a: 100 mg, 0.4mmol) con trietilamina (0.067mL, 0.48mmol), DPPA (0.107mLg, 6.35 mmol) y tolueno (3mL) a 120° C en un tubo sellado para proporcionar el producto crudo. La reacción se monitorea por TLC (80% de acetato de etilo en hexano). La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (40% de acetato de etilo en hexano) proporciona 50 mg del producto (50.6% de rendimiento).

LCMS: 79.64%, m/z = 248 (M+1)

Etapa Final: Síntesis de 1-Benzotiazol-6-il-4,5-dimetil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (175A):

20 Utilizando las mismas condiciones de reacción y trabajo como se describe en el Ejemplo 1, etapa-3, 1-benzotiazol-6-il-4,5- dimetil-imidazolidin-2-ona (I-175b: 50 mg, 0.202mmol) se pone en reflujo con 3-yodo-4-metil-piridina (44.33mg, 0.202mmol), yoduro de cobre (3.85 mg, 0.0202mmol), N,N'-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (0.0095mL, 0.061mmol), fosfato de potasio (107.2mg, 0.506mmol) y 1, 4-dioxano (5mL) a 120° C durante 16 horas para proporcionar el producto crudo. La reacción se monitorea por TLC (100% de acetato de etilo). La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (60% de acetato de etilo en hexano) seguida por HPLC preparativo proporciona 6mg del producto (8.76% de rendimiento).

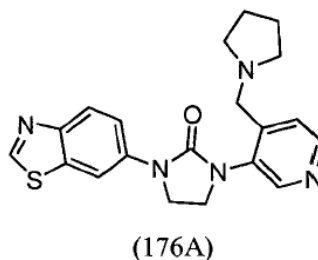
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.95 (s, 1H), 8.5 - 8.4 (m, 2H), 8.16 - 8.1 (m, 2H), 7.59-7.5 (dd, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.2 - 4.1 (m, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.46 (d, 3H), 1.3 (d, 3H).

LCMS: 100.00%, m/z = 339 (M+1)

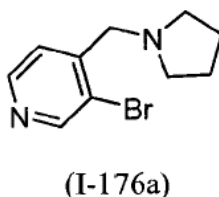
HPLC: 95.46%

5 Ejemplo de Referencia 176

Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (176A):



Etapas 1: Síntesis del Intermedio 3-Bromo-4-pirrolidin-1-ilmetil-piridina (I-176a):



- 10 Se agrega ácido acético (0.1mL) a una solución agitada de 3-bromo-piridina-4-carbaldehído (220 mg, 1.8mmol) y pirrolidina (0.11mL, 1.34mmol) en DCE (15mL) bajo atmósfera de nitrógeno y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Esto se sigue mediante la adición de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (342mg, 1.612mmol) a 0° C durante un periodo de 10 minutos. La masa de reacción resultante se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se monitorea por TLC (30% de acetato de etilo en hexano). La mezcla de reacción se lava con solución de NaHCO_3 y se extrae utilizando acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra para proporcionar 275 mg del producto (98.2% de rendimiento).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.63 (s, 1H), 8.46 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.6 (m, 4H), 1.84 (m, 4H)

Etapas Final: Síntesis de 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (176A):

- 20 Utilizando las mismas condiciones de reacción y trabajo como se describe en el Ejemplo 1, etapa-3, 3-bromo-4-pirrolidin-1-ilmetil-piridina (I-176a: 290 mg, 1.205 mmol) se pone en reflujo con 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 220 mg, 1.004mmol), yoduro de cobre (19mg, 0.1004mmol), N,N'-Dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (42.7mg, 0.301mmol), fosfato de potasio (640 mg, 3.012mmol) y 1, 4-dioxano (15mL) a 120° C durante 12 horas para proporcionar el producto crudo. La reacción se monitorea por TLC (5% de MeOH en DCM). La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (5% de MeOH en cloroformo) seguida por HPLC preparativo proporciona 72mg del producto (18.9% de rendimiento).

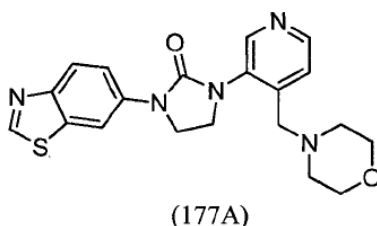
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.9 (s, 1H), 8.6-8.5 (m, 2H), 8.38 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H) 7.54(d, 1H), 4.2-3.95 (m, 4H), 3.7 (s, 2H), 2.5 (bs, 4H), 1.8(m, 4H).

LCMS: 98.39%, m/z = 380.1 (M+1)

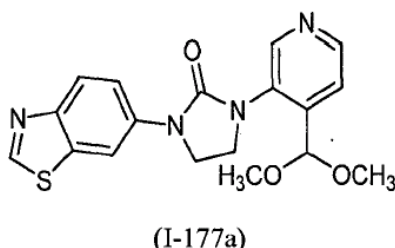
- 30 HPLC: 99.11 %

Ejemplo de Referencia 177

Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (177A):



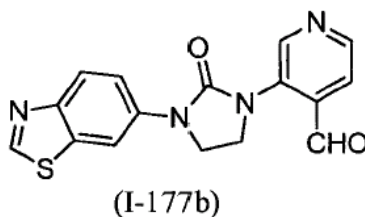
Etapa 1: Síntesis del Intermedio 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-dimetoximetil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-177a):



- 5 Utilizando las mismas condiciones de reacción y trabajo como se describe en el Ejemplo 1, etapa-3, 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 515 mg, 2.35 mmol) se pone en reflujo con 3-bromo-4-dimetoximetil-piridina (600 mg, 2.584mmol), yoduro de cobre (44.7mg, 0.2312mmol), N,N'-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (80.8mg, 0.7405 mmol), fosfato de potasio (1.4g, 7.046mmol) y 1, 4-dioxano (20 ml) a 110° C durante 12 horas para proporcionar el producto
10 crudo. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en cloroformo). La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de metanol en cloroformo) proporciona 460 mg del producto (52.9% de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.9 (s, 1H), 8.6 (bs, 2H), 8.4 (d, 1H), 8.14-8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.64-7.6 (bs, 1H), 5.7 (s, 1H), 4.2-4.12 (m, 2H), 4.0-3.95 (m, 2H), 3.35 (s, 6H)

Etapa 2: Síntesis de 3-(3-Benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-piridina-4-carbaldehído (I-177b):



- 15 Se agrega PTSA (2.2g, 11.672mmol) a una solución agitada de 1-benzotiazol-6-il-3-(4-dimetoximetil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-177a: 460 mg, 1.2418mmol) en acetona (20 ml) y agua (20 ml). La masa de reacción resultante se agita durante 48 horas a temperatura ambiente. La reacción se monitorea por TLC (5% de metanol en cloroformo). La mezcla de reacción se concentra, el residuo se diluye con hielo-agua, se hace básica con solución
20 saturada de NaHCO₃ y se extrae utilizando acetato de etilo. La capa acuosa se filtra y el sólido recolectado se seca bajo presión reducida. El sólido se disuelve en metanol y cloroformo, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 400 mg del producto (99.5% de rendimiento).

¹H RMN (300 MHz, DMSO): δ 9.9 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 4.3-4.15 (m, 4H)

- 25 Etapa Final: Síntesis de 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (177A):

Se agrega morfolino (0.032mL, 0.3699mmol) a una solución agitada de 3-(3-Benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-piridina-4-carbaldehído (I-177b: 100 mg, 0.3082mmol) en ácido acético (2mL) y se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Esto se sigue por la adición de NaBH(OAc)₃ (98mg, 0.4624mmol). La masa de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se monitorea por TLC (10% de metanol en

cloroformo). La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida, se agrega hielo, se hace básica utilizando solución saturada de NaHCO_3 y se extrae utilizando acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de metanol en cloroformo) seguida por HPLC preparativo proporciona 25 mg del producto (20.6% de rendimiento).

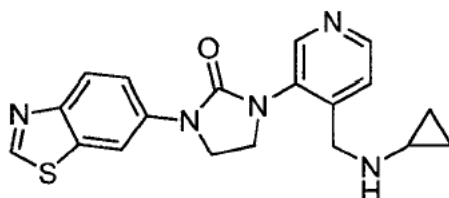
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.9 (s, 1H), 8.58-8.5 (m, 2H), 8.34(d, 1H), 8.12(d, 1H) 7.7 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 4.2-4.14(m, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.7 (t, 4H), 3.6 (s, 2H), 2.44(t, 4H).

LCMS: 99.10%, m/z = 396.1 (M+1)

HPLC: 95.64%

10 Ejemplo de Referencia 178

Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-ciclopropilaminometil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (178A):



(178A)

Se hace reaccionar 3-(3-Benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-piridina-4-carbaldehído (I-177b: 100 mg, 0.3083mmol) con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (98mg, 0.4624mmol), ciclopropilamina (0.032mL, 0.462mmol) y ácido acético (5mL) a temperatura ambiente durante 12 horas para proporcionar el producto crudo. La reacción se monitorea por TLC (5% de metanol en cloroformo). La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de metanol en cloroformo) seguida por HPLC preparativo proporciona 13mg del producto (11.6% de rendimiento).

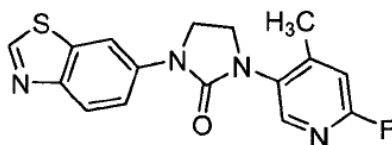
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.9 (s, 1H), 8.6-8.5 (m, 2H), 8.35(s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H) 7.5 (d, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.05(m, 2H), 3.9 (s, 2H), 2.25-2.15 (m, 1H), 0.5-0.3 (m, 4H).

LCMS: 98.17%, m/z = 366.1 (M+1)

HPLC: 93.36%

Ejemplo 179

Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-3-(6-fluoro-4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (179A):



(179A)

Se hace reaccionar 1-Benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 150 mg, 0.6849mmol) con 5-bromo-2-fluoro-4-metil-piridina (130 mg, 0.6849mmol), 1,4-dioxano (5mL), yoduro de cobre (13mg, 0.06849mmol), trans -N,N'-dimetil-ciclohexano- 1,2-diamina (32.3mL, 0.2054mmol) y fosfato de potasio (362.9mg, 1.7122mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (60% de acetato de etilo en hexano) proporciona 65 mg del producto (28.9% de rendimiento).

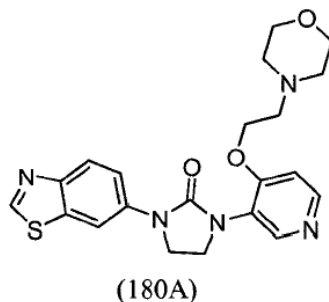
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.9 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.16-8.1 (m, 2H), 7.68 (dd, 1H), 6.9 (d, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 2.4 (s, 3H).

LCMS: 98.93%, m/z = 328.9 (M+1)

HPLC: 98.02%

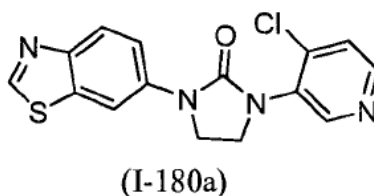
Ejemplo de Referencia 180

Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona (180A):



5

Etapas 1: Preparación del Intermedio 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-cloropiridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-180a):



Utilizando las mismas condiciones de reacción y trabajo como se describe en el Ejemplo 1, etapa-3, 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 800 mg, 3.653mmol) se pone en reflujo con 3-bromo-4-cloro-piridina (879mg, 4.566mmol), yoduro de cobre (70 mg, 0.365 mmol), ciclohexano-1,2-diamina (125 mg, 1.0958mmol), fosfato de potasio (2.32g, 10.958mmol) y 1,4-Dioxano (50 ml) a 110° C durante 12 horas para proporcionar el producto crudo. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en cloroformo). La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1.5% de metanol en cloroformo) proporciona 715 mg del producto (60% de rendimiento).

10

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.9 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 2H), 4.06 - 4.0 (m, 2H).

15

LCMS: 96.70%, m/z = 331 (M+1)

HPLC: 95.64%.

Etapas Final: Síntesis de 1-Benzotiazol-6-il-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona (180A):

Se pone en reflujo 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-cloro-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-180a: 100 mg, 0.3023mmol) con 2-morfolin-4-il-etanol (60 mg, 0.4534mmol), hidróxido de potasio (68mg, 1.2092mmol), carbonato de potasio (42mg, 0.3023mmol), 18-crown-eter (8mg, 0.0302mmol) y tolueno (3mL) a 120° C para proporcionar el producto crudo. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en cloroformo). La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (3.5% de metanol en cloroformo) seguido por lavado con hexano y lavado de éter proporciona 8.5 mg del producto (6.6% de rendimiento).

20

25

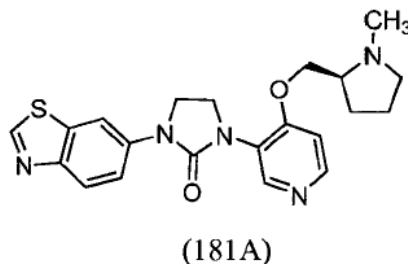
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.9 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.54(d, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.1 (d, 1H) 7.7 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.24(t, 2H), 4.32- 3.94(m, 4H), 3.64 (t, 4H), 2.82(t, 2H), 2.58-2.48 (m, 4H)

LCMS: 94.37%, m/z = 426 (M+1)

HPLC: 91.83%

30 Ejemplo de Referencia 181

Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-3-[4-(1-metilpirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona (181A):



Se agrega 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-cloro-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-180a: 100 mg, 0.3023mmol) a una mezcla agitada de KOH (68mg, 1.2092mmol), K₂CO₃ (42mg, 0.3023mmol) y tolueno (3mL) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5mins. Esto se sigue por la adición de (1-metil-pirrolidin-2-il)-metanol (52mg, 0.4534mmol) y 18 crown éter (8mg, 0.0302mmol) y la mezcla resultante se somete a reflujo durante 24hrs. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se concentra y el concentrado se divide en partes entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lava con agua, solución salina, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. La purificación mediante HPLC preparativo proporciona 6mg del producto (5% de rendimiento).

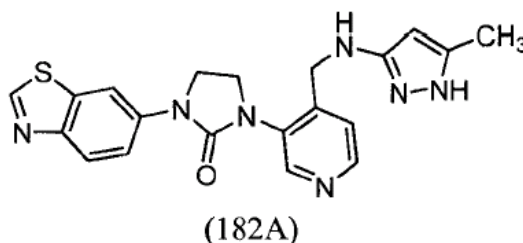
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.9 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.1 (d, 1H) 7.7 (dd, 1H), 6.9 (d, 1H), 4.2-3.9 (m, 7H), 3.1 (t, 1H), 2.7 (bs, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.35-2.2 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.85-1.7 (m, 2H).

LCMS: 100%, m/z = 410 (M+1)

HPLC: 96.12%

Ejemplo de Referencia 182

Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-3-[4-[(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-metil]-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona (182A):



Se hace reaccionar 3-(3-benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-piridina-4-carbaldehído (I-177b: 100 mg, 0.308mmol) con NaBH(OAc)₃ (131mg, 0.616mmol), 5-metil-1H-pirazol-3-ilamina (40 mg, 0.370 mmol) y ácido acético (10 ml) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (5% de MeOH en CHCl₃), seguida por HPLC preparativo proporciona 4mg del producto (7.7% de rendimiento).

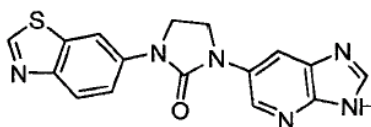
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 9.18 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.6 (d, 1H), 5.5(s, 1H), 4.5 (s, 2H), 4.3-4.05 (m, 4H), 2.15 (s, 3H).

LCMS: 100%, m/z = 405.9 (M+1)

HPLC: 80.60%

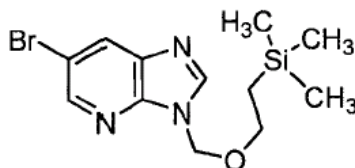
Ejemplo de Referencia 183

Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-imidazolidin-2-ona (183A):



(183A)

Etapa 1: Síntesis del Intermedio 6-Bromo-3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (I-183a):

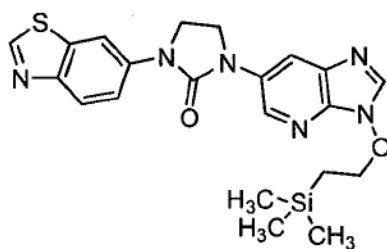


(I-183a)

5 Se agregan (2-Clorometoxi-etil)-trimetil-silano (508.6mg, 3.0456mmol), cantidad catalítica de cloruro de bencil trietil-amonio y NaOH (203.04mg, 5.076mmol) a una solución de 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridina (500 mg, 2.538mmol) en DCM (10 ml) a 0° C. La mezcla resultante se agita temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción se monitorea por TLC (80% de acetato de etilo en hexano). La mezcla de reacción se divide en partes entre DCM y agua. La capa orgánica se lava con agua, solución salina, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (20% de acetato de etilo en hexano) proporciona 120 mg del
10 producto (14.4% de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8.48 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.7-3.5 (t, 2H), 1.0-0.9 (t, 2H), -0.09-0.00 (m, 9H).

Etapa 2: Síntesis del Intermedio 1-Benzotiazol-6-il-3-[3-(2-trimetilsilanil-etoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il]-imidazolidin-2-ona (I-183b):



(I-183b)

15 Se hace reaccionar 1-Benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 80.3mg, 0.3669mmol) con 6-bromo-3-(2-trimetilsilanil- etoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (I-183a: 120 mg, 0.3669mmol), 1, 4-dioxano (5mL), yoduro de cobre (6.9mg, 0.03669mmol), trans N,N'-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (17.3mL, 0.1100 mmol) y fosfato de potasio (194.4mg, 0.9172mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en DCM) proporciona 100 mg del producto (58.4% de rendimiento).
20

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9.0-8.8 (m, 2H), 8.5-8.1 (m, 4H), 7.7 (d, 1H), 5.7 (bs, 2H), 4.2 (bs, 4H), 3.6 (t, 2H), 0.95 (t, 2H), -0.09-0.00 (m, 9H).

Etapa Final: Síntesis de 1-Benzotiazol-6-il-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-imidazolidin-2-ona (183A):

25 Se agrega 1,4-Dioxano HCl (5ml) a 1-benzotiazol-6-il-3-[3-(2-trimetilsilanil-etoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin- 6-il]-imidazolidin-2-ona (I-183b: 100 mg, 0.2145 mmol) y la mezcla resultante se agita temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en DCM). La mezcla de reacción se concentra y se lava con éter de dietilo. La purificación mediante HPLC preparativo proporciona 20 mg del producto (25.4% de rendimiento).

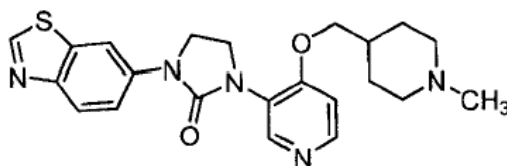
^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6): δ 13.2 (s, 0.5H), 12.6 (s, 0.5H), 9.3 (s, 1H), 8.7 (dd, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.3 (dd, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.0 (dd, 1H), 4.2 (s, 4H).

LCMS: 75.25%, m/z = 337 (M+1)

HPLC: 95.02%

5 Ejemplo de Referencia 184

Síntesis de 1-Benzotiazol-6-il-3-[4-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona (184A):



(184)

Se hace reaccionar 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-cloro-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-180a: 150 mg, 0.4534mmol) con (1-metil-piperidin-4-il)-metanol (88mg, 0.6801mmol), KOH (101mg, 1.8138mmol), K_2CO_3 (63mg, 0.4534mmol) y tolueno (6mL) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (10% de MeOH en CHCl_3), seguida por HPLC preparativo proporciona 10 mg del producto (5% de rendimiento).

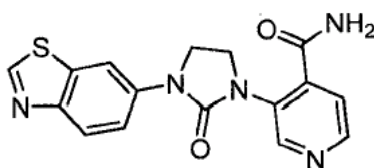
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.9 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 6.9 (d, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 4H), 2.9 (d, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.0-1.75 (m, 5H), 1.5 (t, 2H).

LCMS: 100%, m/z = 424.2 (M+1)

HPLC: 98.88%

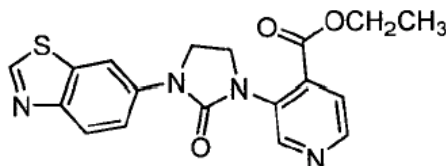
Ejemplo 185

Preparación de 3-(3-Benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida (185A):



(185A)

Etapa 1: Síntesis de etil éster de ácido 3-(3-Benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotínico (I-185a):



(I-185a)

Se hace reaccionar 1-Benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 0.25 g, 1.1mmol) con etil éster de ácido 3-bromo-isonicotínico (0.28g, 1.2mmol), 1, 4-dioxano (30 ml), yoduro de cobre (0.065 g, 0.3mmol), trans N,N'-dimetil-ciclohexano-1,2- diamina (0.048g, 0.3mmol) y fosfato de potasio (0.81 g, 2.8mmol) para proporcionar el producto

crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (100% de CHCl_3) proporciona 160 mg del producto (38.2% de rendimiento).

LC-MS (m/z), 61.53%, 369.0 (m+1)

Etapla Final: Síntesis de 3-(3-Benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida (185A):

- 5 Se toma en un matraz de reacción etil éster de ácido 3-(3-Benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotínico (I-185a: 0.16g, 0.4mmol) en amoníaco metanólico (20 ml) y el matraz se calienta a 40° C durante la noche. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en CHCl_3). La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra. El concentrado se divide en partes entre DCM y agua. La capa orgánica se lava con agua, solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (10% de MeOH en CHCl_3) proporciona 40 mg del producto (28.57% de rendimiento).

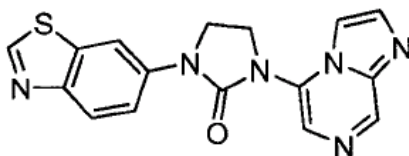
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.3 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.1- 7.9 (m, 3H) 7.6 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 4.1 (s, 4H).

LCMS: 100%, m/z = 339.9 (M+1)

HPLC: 88.41%

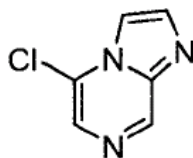
15 Ejemplo de Referencia 186

Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-3-imidazo[1,2-a]pirazin-5-il-imidazolidin-2-ona (186A):



(186)

Síntesis del Intermedio 5-Cloro-imidazo[1,2-a]pirazina (I-186a):



(I-186a)

- 20 Se agregan NaHCO_3 (4.215 g, 50.1736mmol) y IPA (40 ml) a una mezcla de 2-bromo-1,1-dimetoxi-etano (6.37mL, 10.8066mmol), 40% de HBr (475mL, 2.3157mmol) y se ponen en reflujo previamente 2 gotas de agua durante 1hr. La mezcla de reacción se agita durante 5mins y se filtra. Al filtrado se agrega 6-cloro-pirazin-2-ilamina (1g, 7.7190 mmol) y la mezcla resultante se somete a reflujo durante la noche. La reacción se monitorea por TLC (50% de acetato de etilo en hexano). La mezcla de reacción se neutraliza con Na_2CO_3 y se divide en partes entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lava con agua, solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1-2% de MeOH en CHCl_3) proporciona 300 mg del producto (25.31 % de rendimiento).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9.05 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92-7.85 (m, 2H).

LCMS: 97.85%, m/z = 154.0 (M+1)

- 30 Etapla Final: Síntesis de 1-Benzotiazol-6-il-3-imidazo[1,2-a]pirazin-5-il-imidazolidin-2-ona (186A):

Se hace reaccionar 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 240 mg, 1.0945 mmol) con 5-cloro-imidazo[1,2-a]pirazina (I-186a: 202mg, 1.3135 mmol), 1,4-dioxano (3mL), yoduro de cobre (24mg), trans N,N'-dimetil-

ciclohexano- 1,2-diamina (48mg) y fosfato de potasio (581mg, 2.7364mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃), seguida por HPLC preparativo proporciona 13mg del producto (3.53% de rendimiento).

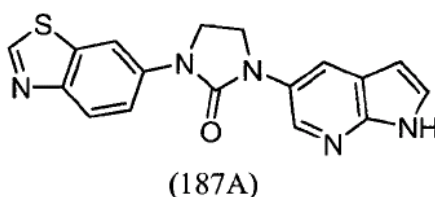
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.9 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85 (d, 1H) 7.75-7.7 (m, 3H), 4.5 (t, 2H), 4.1 (t, 2H).

LCMS: 100%, m/z = 337 (M+1)

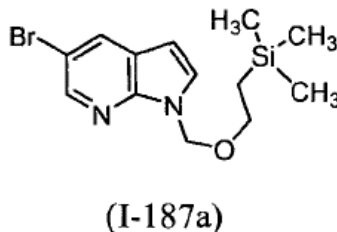
HPLC: 91.78%

Ejemplo de Referencia 187

Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-imidazolidin-2-ona (187A):



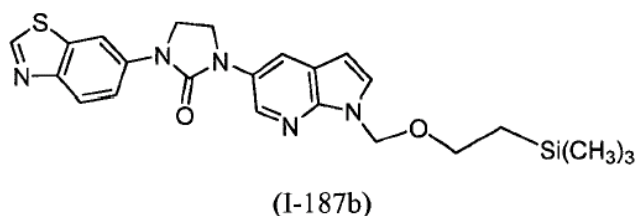
Etapas 1: Síntesis de 5-Bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (I-187a):



Se hace reaccionar 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0.3g, 1.6mmol) con (2-clorometoxi-etil)-trimetil-silano (0.35 g, 2.1mmol), cantidad catalítica de cloruro bencil trietil-amonio y NaOH (0.2g, 5.2mmol) y DCM (20 ml) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (20% de acetato de etilo en hexano) proporciona 0.32g del producto (64.2% de rendimiento).

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ: 8.36 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 5.6 (s, 2H), 3.5 (t, 2H), 0.9 (t, 2H), -0.95 (m, 9H)

Etapas 2: Síntesis del Intermedio 1-(benzotiazol-6-il)-3-(1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)imidazolidin-2-ona (I-187b):



Se hace reaccionar 1-Benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 0.2g, 0.9mmol) con 5-bromo-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)- 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (I-187a: 0.32g, 1.0 mmol), 1,4-dioxano (15mL), yoduro de cobre (0.052g, 0.2mmol), trans N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0.038g, 0.27mmol) y fosfato de potasio (0.65 g, 2.2mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1.5% de metanol en DCM) proporciona 0.22g del producto (52.3% de rendimiento).

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ: 8.9 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.5 (s, 1H), 5.7 (s, 2H), 4.1 (s, 4H), 3.55 (t, 2H), 0.9 (t, 2H), -0.95 (s, 9H)

Etapla Final: Síntesis de 1-Benzotiazol-6-il-3-(1H-pirrol-2-il)-imidazolidin-2-ona (187A):

Se agrega 1,4-Dioxano HCl (10 ml) a 1-(benzotiazol-6-il)-3-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1H-pirrol-2-il-imidazolidin-2-ona (I-187b: 0.07g, 0.19mmol) y la mezcla resultante se calienta a 110° C durante 2 días. La reacción se monitorea por TLC (20% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se hace básica con solución de Na₂CO₃ (pH~8), se enfría a temperatura ambiente, se concentra y el concentrado se lava con éter de dietilo. La purificación mediante HPLC preparativo proporciona 1.7mg del producto (25.6% de rendimiento).

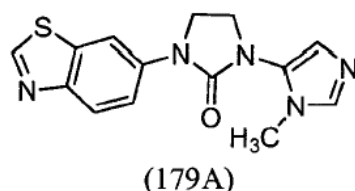
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.9 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.1 (d, 1 H) 7.7 (dd, 1H), 7.35 (t, 1H), 6.55 (m, 1H), 4.2 (s, 4H).

LCMS: 97.14%, m/z = 336 (M+1)

HPLC: 87.78%

Ejemplo de Referencia 188

Síntesis de 3-Benzotiazol-6-il-3'-metil-4,5-dihidro-3H,3'H-[1,4']biimidazolil-2-ona (179A):



Se hace reaccionar 1-Benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 150 mg, 0.6849mmol) con 5-bromo-1-metil-1Himidazol (121.3mg, 0.753mmol), 1, 4-dioxano (5mL), yoduro de cobre (12.99mg, 0.0684mmol), trans N,N'-dimetil-ciclohexano- 1,2-diamina (29.176mg, 0.205 mmol) y fosfato de potasio (435.01mg, 2.05 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃) proporciona 85 mg del producto (41.64% de rendimiento).

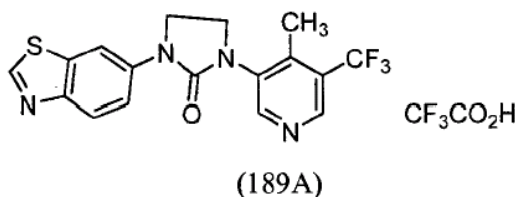
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.9 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.5-7.4 (brs, 1H), 7.0 (brs, 1H), 4.1 (t, 2H), 3.9 (t, 2H), 3.6 (s, 3H).

LCMS: 100%, m/z = 299.8 (M+1)

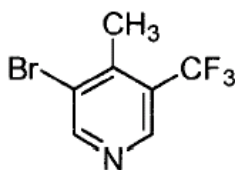
HPLC: 98.52%

Ejemplo 189

Preparación de ácido 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-metil-5-trifluorometil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona trifluoro-acético (189A):



Etapla 1: Síntesis de 3-Bromo-4-metil-5-trifluorometil-piridina (I-189a):



(I-189a)

Se agrega n-Butil Litio (1.9mL, 3.044mmol) a una solución de DIPA (335.7mg, 3.318mmol) en THF (6mL) a -78° C. La mezcla de reacción se agita a -10° C durante 10 minutos. Esto se sigue por la adición de 3-bromo-5-trifluorometil-piridina (500 mg, 2.212mmol) en THF (3mL) a -100° C. La mezcla de reacción se agita durante unos 15 minutos adicionales a -90° C y se sigue por la adición de yoduro de metilo (557.0 mg, 3.924mmol) en THF (2mL) a -78° C con agitación durante un periodo de 30 minutos. La reacción se monitorea por TLC (5% de acetato de etilo en hexano). La mezcla de reacción se detiene con solución acuosa de NaHCO₃ y se extrae con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de acetato de etilo en hexano) proporciona 95 mg del producto (17.92% de rendimiento).

LCMS: m/z = 239.8 (M+1)

Etapas Finales: Síntesis de ácido 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-metil-5-trifluorometil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona trifluoroacético (189A):

Se hace reaccionar 1-Benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 80 mg, 0.365 mmol) con 3-bromo-4-metil-5-trifluorometil-piridina (I-189a: 90 mg, 0.365 mmol), 1, 4-dioxano (5mL), yoduro de cobre (6.95 mg, 0.0365 mmol), trans-1,2- diamino ciclohexano (12.5 mg, 0.1095 mmol) y fosfato de potasio (232.4mg, 1.095 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante HPLC preparativo proporciona 5 mg del producto (3.6% de rendimiento).

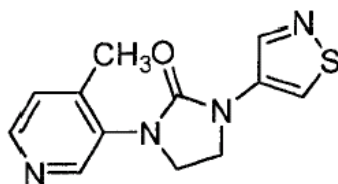
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9.05-8.65 (m, 3H), 8.35 (s, 1H), 8.25-8.05 (m, 1H), 7.78-7.58 (m, 1H), 4.32-4.12 (m, 2H), 4.12-3.91 (m, 2H), 2.49 (s, 3H)

pureza LCMS: 100%, m/z = 378.9 (M+1)

HPLC: 93.5%

Ejemplo 190

Preparación de 1-Isotiazol-4-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (190A):



(190A)

Se hace reaccionar 1-(4-Metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 mg, 0.847mmol) con 4-bromo-isotiazol (166mg, 1.016mmol), 1,4-dioxano (15mL), yoduro de cobre (16.09mg, 0.0847mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (29mg, 0.254mmol) y fosfato de potasio (540 mg, 2.541mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃) proporciona 120 mg del producto (54.54% de rendimiento).

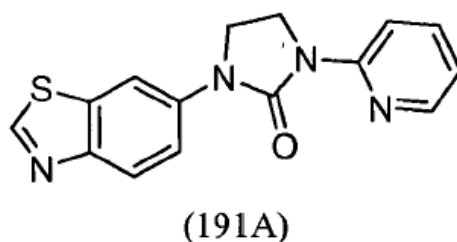
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.82 (s, 1H), 8.65-8.25 (m, 3H), 7.4-7.1 (m, 1H), 4.20-3.95 (m, 4H), 2.19 (s, 3H)

pureza LCMS: 97.95%, m/z = 261.0 (M+1)

HPLC: 96.08%

Ejemplo de Referencia 191

Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-3-piridin-2-il-imidazolidin-2-ona (191A):



5

Se hace reaccionar 1-Benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 150 mg, 0.6904mmol) con 2-bromo-piridina (99mL, 1.0356mmol), 1, 4-dioxano (10 ml), yoduro de cobre (16mg), trans-1,2-diamino ciclohexano (32mg) y fosfato de potasio (440 mg, 2.0713mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (10% de acetato de etilo en hexano), seguida por HPLC preparativo proporciona 37mg del producto (18.13% de rendimiento).

10

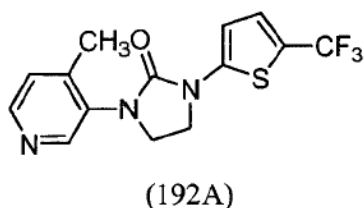
^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 9.3 (s, 1H), 8.5-8.3 (m, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.18-8.02 (m, 1H), 8.02-7.9 (m, 1H), 7.88-7.70 (m, 1H), 7.18-7.00 (m, 1H), 4.2-4.0 (m, 4H)

pureza LCMS: 97.44%, m/z = 297.1 (M+1)

HPLC: 95.28%

15 Ejemplo 192

Preparación de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(5-trifluorometil-tiofen-2-il)-imidazolidin-2-ona (192A):



Se hace reaccionar 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 100 mg, 0.5643mmol) con 2-bromo-5-trifluorometil- tiofeno (136.9mg, 0.5925 mmol), 1, 4-dioxano (10 ml), yoduro de cobre (10.75 mg, 0.0564mmol), trans-1,2- diamino ciclohexano (20.4mL, 0.1693mmol) y fosfato de potasio (360 mg, 1.693mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl_3) proporciona 120 mg del producto (65% de rendimiento).

20

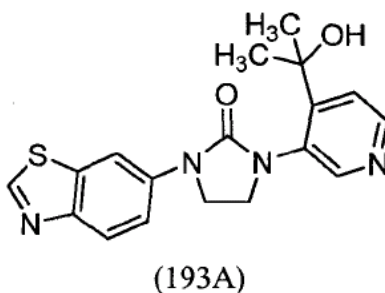
^1H RMN (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ 8.66-8.3 (m, 2H), 7.65-7.23 (m, 2H), 6.55 (d, 1H), 4.24-3.90 (m, 4H), 2.26 (s, 3H)

pureza LCMS: 96.35%, m/z = 327.9 (M+1)

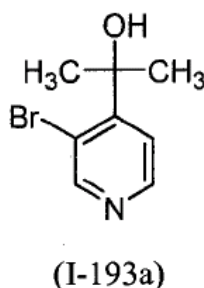
25 HPLC: 95.04%

Ejemplo 193

Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona (193A):



Etapla 1: Síntesis del Intermedio 2-(3-Bromo-piridin-4-il)-propan-2-ol (I-193a):



5 Se agrega n-Butil Litio (10.28mL, 16.455 mmol) a una solución de DIPA (2.66mL, 18.98mmol) en THF (25mL) a -78° C. La mezcla de reacción se agita a -10° C durante 10mins, seguido por la adición de 3-bromo-piridina (500 mg, 2.212mmol) en THF (10 ml) a -100° C. La mezcla de reacción se agita durante unos 15 minutos adicionales a -90° C y se sigue por la adición de acetona (1.675mL, 22.78mmol) en THF (10 ml) a -78° C con agitación durante un periodo de 1hr. La reacción se monitorea por TLC (5% de acetato de etilo en hexano). La mezcla de reacción se detiene con solución acuosa de NaHCO₃ y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (15% de acetato de etilo en hexano) proporciona 200 mg del producto (11% de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.7 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 1.7 (s, 6H)

pureza LCMS: 89.57%, m/z = 215.9 (M+1)

Etapla Final: Síntesis de 1-Benzotiazol-6-il-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona (193A):

15 Se hace reaccionar 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 125 mg, 0.57mmol) con 2-(3-bromo-piridin-4- il)-propan-2-ol (122.7mg, 0.57mmol), 1,4-dioxano (5mL), yoduro de cobre (10.85 mg, 0.057mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (19.57mg, 0.171mmol) y fosfato de potasio (362.9mg, 1.71mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante HPLC preparativo proporciona 38mg del producto (19% de rendimiento).

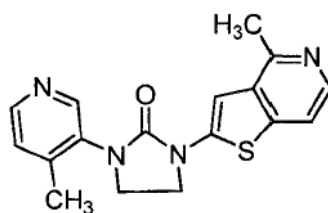
20 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.68 (s, 1H), 8.50-8.32 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.18-7.02 (m, 2H), 6.82 (dd, 1H), 4.55-4.42 (m, 1H), 4.32 (t, 2H), 3.7-3.6 (m, 2H), 1.74-1.58 (m, 6H)

pureza LCMS: 97.84%, m/z = 354.9 (M+1)

HPLC: 95.61 %

Ejemplo 194

Preparación de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(4-metil-tieno [3,2-c] piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona (194A):



(194A)

Se agrega tetrakis (trifenilfosfina) paladio (33mg, 0.0288mmol) a carbonato de potasio (120 mg, 0.8649mmol) previamente se purga con argón (30 minutos). La mezcla de reacción se purga con argón durante 15 minutos, seguido por la adición de 1-(4-cloro-tieno [3,2-c] piridin-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (98A: 100 mg, 0.2883mmol) y ácido metil borónico (21mg, 0.3459mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 6 horas. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se concentra para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (3-4% de MeOH en CHCl₃), seguida por HPLC preparativo proporciona 10 mg del producto (16.39% de rendimiento).

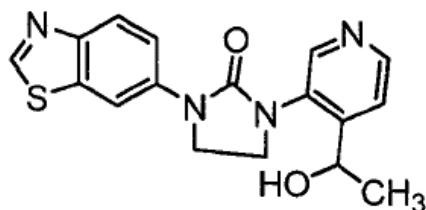
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.7-8.35 (m, 2H), 8.35-8.2 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.4-3.9 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)

pureza LCMS: 96.01%, m/z = 324.9 (M+1)

HPLC: 96.32%

Ejemplo 195

Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-3-[4-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona (195A):



(195A)

Se hace reaccionar 1-Benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 150 mg, 0.6849mmol) con 1-(3-bromo-piridin-4-il)-etanol (137.6mg, 0.6849mmol), 1,4-dioxano (5mL), yoduro de cobre (13.04mg, 0.06849mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (23.52mg, 0.205 mmol) y fosfato de potasio (435.1mg, 2.05 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃), seguida por HPLC preparativo proporciona 9mg del producto (3.9% de rendimiento).

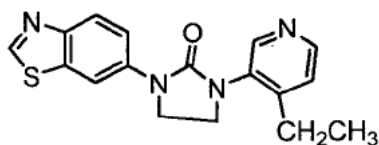
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.92 (s, 1H), 8.65-8.54 (m, 2H), 8.32 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.70-7.62 (dd, 1H), 7.6 (d, 1H), 5.10-4.96 (m, 1H), 4.30-4.12 (m, 3H), 4.02-3.85 (m, 1H), 3.75-3.66 (br s, 1H), 1.60-1.45 (d, 3H)

pureza LCMS: 98.20%, m/z = 340.9 (M+1)

HPLC: 91.15%

Ejemplo 196

Síntesis de 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-etil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (196A):



(196A)

Se hace reaccionar 1-Benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 600 mg, 2.739mmol) con 3-bromo-4-etil-piridina (512mg, 2.739mmol), 1, 4-dioxano (10 ml), yoduro de cobre (52mg, 0.2739mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (94.08mg, 0.82mmol) y fosfato de potasio (1.74mg, 8.2mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃), seguida por HPLC preparativo proporciona 30 mg del producto (3.75% de rendimiento).

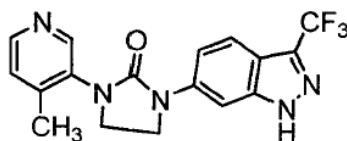
¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 9.15 (s, 1H), 8.60-8.35 (m, 3H), 8.15-7.95 (m, 1H), 7.95-7.70 (m, 1H), 7.5 (d, 1H), 4.3-3.9 (m, 4H), 2.85-2.65 (q, 2H), 1.4-1.2 (t, 3H)

pureza LCMS: 99.77%, m/z = 325.1 (M+1)

HPLC: 95.03%

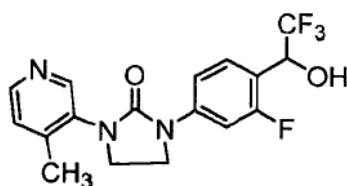
Ejemplo 197

Preparación de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(3-trifluorometil-1H-indazol-6-il)-imidazolidin-2-ona (197A):



(197A)

Etapa 1: Síntesis de 1-[3-Fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-197a):

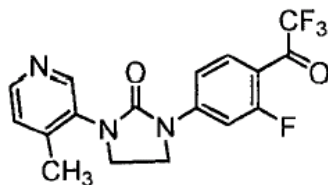


(I-197a)

Se agregan solución 0.5M de trimetil-trifluorometil-silano en THF (6.68mL, 3.344mmol) y K₂CO₃ (250 mg, 10.82mmol) a 2-fluoro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzaldehído (I-121a: 400 mg, 1.337mmol) en DFM seco (5mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se monitorea por TLC (5% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se detiene con solución salina y se concentra la capa de THF. La capa acuosa se extrae con cloroformo. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra para conseguir el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2.5% de MeOH en CHCl₃), seguido por lavado con hexano, proporciona 325 mg del producto (65.92% de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.56-8.00 (m, 2H), 7.75-7.45 (m, 2H), 7.36-7.08 (m, 2H), 5.38 (q, 1H), 4.55-4.24 (br s, 1H), 4.20-3.76 (m, 4H), 2.32 (s, 3H)

Etapa 2: Síntesis de 1-[3-Fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-fenil]-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-197b):



(I-197b)

Se agrega MnO_2 (536mg, 6.165 mmol) a 1-[3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-3-(4-metilpiridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-197a: 325 mg, 0.880 mmol) en DCM (20 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agita a 50° C durante la noche. La reacción se monitorea por TLC (5% de MeOH en DCM). La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de almohadilla de celita. El filtrado se lava con CHCl_3 , se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. El concentrado se lava con hexano y se seca para proporcionar 240 mg del producto (74.53% de rendimiento).

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 8.8-8.2 (m, 2H), 7.98 (t, 1H), 7.86-7.50 (m, 2H), 7.46-7.25 (m, 1H), 4.40-3.75 (m, 4H), 2.28 (s, 3H)

Etapa Final: Síntesis de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(3-trifluorometil-1H-indazol-6-il)-imidazolidin-2-ona (197A):

Se agregan ácido acético (0.1mL, 1.36mmol) y 1M hidrazina en THF (4mL, 2.72mmol) a 1-[3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-fenil]-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-197b: 100 mg, 0.272mmol) en THF seco (2mL). La mezcla resultante se agita a 150° C durante la noche. La reacción se monitorea por TLC (5% de MeOH en CHCl_3). La mezcla de reacción se divide en partes entre agua y cloroformo. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (4% de MeOH en CHCl_3), seguida por HPLC preparativo proporciona 23mg del producto (23.46% de rendimiento).

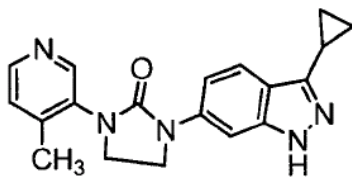
^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 8.57-8.48 (br s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.86-7.70 (m, 2H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 4.34-4.12 (m, 2H), 4.12-3.90 (m, 2H), 2.41 (s, 3H)

pureza LCMS: 96.14%, m/z = 362.0 (M+1)

HPLC: 94.33%

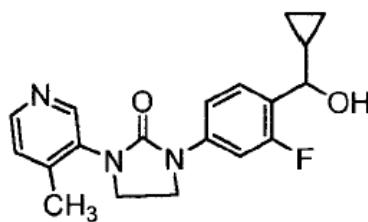
Ejemplo 198

Preparación de 1-(3-Ciclopropil-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (198A):



(198A)

Etapa 1: Síntesis de 1-[4-(Ciclopropil-hidroxi-metil)-3-fluoro-fenil]-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I- 198a):



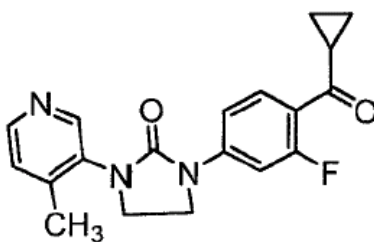
(I-198a)

Se agrega en forma de gotas solución 0.5M de bromuro de ciclopropil magnesio en THF (2.4mL, 1.170 mmol) a 2-fluoro- 4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzaldehído (I-121a: 175 mg, 0.585 mmol) en THF seco (10 ml) a 0° C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se monitorea por TLC (5% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se detiene con solución de NH₄Cl acuosa y se concentra la capa de THF. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (3% de MeOH en CHCl₃), seguido por lavado con hexano, proporciona 200 mg del producto (99.41% de rendimiento).

¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.72-8.28 (m, 2H), 7.70-7.48 (m, 2H), 7.42-7.25 (m, 2H), 5.30 (d, 1H), 4.48-4.20 (m, 1H), 4.18-3.82 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.2-1.0 (m, 1H), 0.7-0.1 (m, 4H)

pureza LCMS: 97.58%, m/z = 342.3 (M+1)

Etapas 2: Síntesis de 1-(4-Ciclopropanocarbonil-3-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-198b):



(I-198b)

Se agrega MnO₂ (357mg, 41.055 mmol) a 1-[4-(ciclopropil-hidroxi-metil)-3-fluoro-fenil]-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-198a: 200 mg, 8.586mmol) en DCM (20 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y se trabaja en una forma similar aquella descrita por el ejemplo 197 para proporcionar 175 mg del producto (60.13% de rendimiento).

¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.56 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.76-7.65 (m, 1H), 7.60-7.47 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.22-3.82 (m, 4H), 2.80-2.60 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.18-0.93 (m, 4H)

pureza LCMS: 98.34%, m/z = 339.7 (M+1)

Etapas Final: Síntesis de 1-(3-Ciclopropil-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (198A):

Se toma en un matraz de reacción 1-(4-Ciclopropanocarbonil-3-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-198b: 175 mg, 0.516mmol) en solución de hidrato de hidrazina (10 ml). El matraz se somete a reflujo a 120° C durante la noche. La reacción se monitorea por TLC (5% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se divide en partes entre agua helada y cloroformo. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (4% de MeOH en CHCl₃), seguido por lavado de hexano y éter, proporciona 55 mg del producto (31.97% de rendimiento).

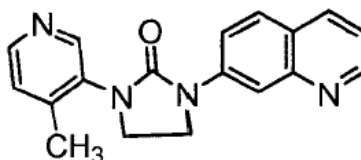
¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 12.42 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.85-7.28 (m, 4H), 4.28-3.80 (m, 4H), 2.6-2.1 (m, 4H), 1.04 a 0.80 (m, 4H)

pureza LCMS: 100.00%, m/z = 333.8 (M+1)

HPLC: 94.27%

Ejemplo de Referencia 199

Preparación de 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-quinolin-7-il-imidazolidin-2-ona (199A):



(199A)

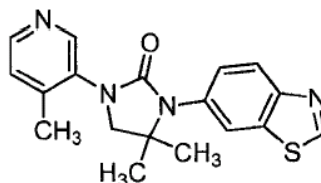
- 5 Se hace reaccionar 1-(4-Metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 116mg, 0.6554mmol) con 7-bromo-quinolina (150 mg, 0.72098mmol), 1,4-dioxano (50 ml), yoduro de cobre (12.4mg, 0.06554mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (22.5 mg, 0.19638mmol) y fosfato de potasio (347.3g, 1.6365 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl_3) proporciona 130 mg del producto (65.3% de rendimiento).
- 10 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 8.95-8.76 (m, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.48-8.22 (m, 3H), 8.06-7.82 (m, 2H), 7.50-7.32 (m, 2H), 4.32-4.12 (m, 2H), 4.10-3.90 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)

pureza LCMS: 99.57%, m/z = 305.0 (M+1)

HPLC: 93.16%

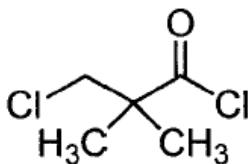
Ejemplo 200

- 15 Síntesis de 3-Benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (200A):



(200A)

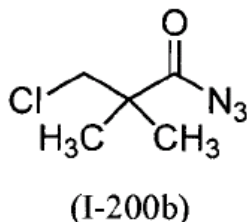
Etapas 1: Síntesis del Intermedio de cloruro 3-Cloro-2,2-dimetil-propionil (I-200a):



(I-200a)

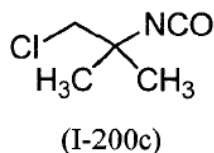
- 20 Se agrega en forma de gotas SOCl_2 (5.22g, 44.23mmol) a una solución agitada de ácido 3-cloro-2,2-dimetil-propiónico (5 g, 36.76mmol) en DCM (50 ml) a 0°C durante un periodo de 5mins. Esto se sigue por la adición de DMF (0.1mL) y la mezcla resultante se calienta a 60°C durante 3 horas. La reacción se monitorea por TLC (5% de MeOH en CHCl_3). La mezcla de reacción se concentra y el producto crudo (6g) se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 2: Síntesis del Intermedio 3-Cloro-2,2-dimetil-propionil azida (I-200b):



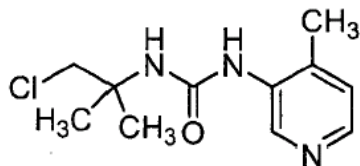
- 5 Se agrega azida de sodio (4.64g, 71.38mmol) a una solución de cloruro de 3-cloro-2,2-dimetil-propionilo (I-200a: 6g, 35.71mmol) en 1,4-dioxano (15mL) y agua (15mL). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se monitorea por TLC (5% de acetato de etilo en hexano). La mezcla de reacción se extrae con éter de dietilo y la capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ para proporcionar 3.5 g del producto (61.40% de rendimiento).

Etapas 3: Síntesis de 1-Cloro-2-isocianato-2-metil-propano (I-200c):



- 10 Se toma en un matraz de reacción 1-Cloro-2-isocianato-2-metil-propano (I-200b: 3.5 g, 20 mmol) en tolueno (35mL) y el matraz se calienta a 85° C durante 1.30hr. La reacción se monitorea por TLC (5% de acetato de etilo en hexano). El producto crudo (3gm) se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 4: Síntesis de 1-(2-Cloro-1,1-dimetil-etil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-urea (I-200d):



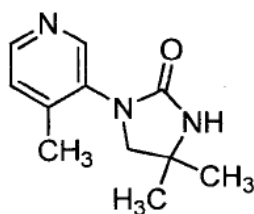
- 15 (I-200d)

Se agrega a 4-Metil-piridin-3-ilamina (1.98g, 18.33mmol) una solución de 1-cloro-2-isocianato-2-metil-propano (I-200c: 3g, 20.40 mmol) en tolueno (30 ml). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se monitorea por TLC (5% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se filtra y el residuo se seca para proporcionar 4.3g del producto (87.75% de rendimiento).

- 20 ¹H RMN (CDCl₃ 300 MHz): δ 8.70 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.9 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.4 (s, 6H)

pureza LCMS: 76.36%, m/z = 242.0 (M+1)

Etapas 5: Síntesis del Intermedio 4,4-Dimetil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-200e):



(I-200e)

Se agrega en forma de gotas 1-(2-Cloro-1,1-dimetil-etil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-urea (I-200d: 1g, 4.149 mmol) en THF seco (5mL) a una mezcla agitada de NaH (298mg, 6.208mmol) en THF seco (10 ml) bajo atmósfera de argón durante un periodo de 10 minutos a 0° C. La mezcla de reacción resultante se agita durante 2hrs. La reacción se monitorea por TLC (5% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se divide en partes entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra para proporcionar 800 mg del producto (94.33% de rendimiento).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz): δ 8.4 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.3 (s, 6H)

pureza LCMS: 100%, m/z = 205.7 (M+1)

10 Etapa Final: Síntesis de 3-Benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (200A):

Se hace reaccionar 4,4-Dimetil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-163b: 150 mg, 0.731mmol) con 6-yodobenzotiazol (I-200e: 248mg, 0.950 mmol), 1, 4-dioxano (10 ml), yoduro de cobre (13mg, 0.0682mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (31mg, 0.218mmol) y fosfato de potasio (387mg, 1.825 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en CHCl₃) proporciona 30 mg del producto (12.14% de rendimiento).

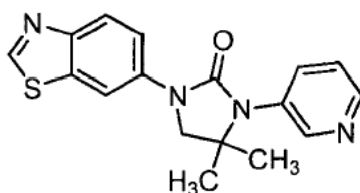
¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 9.32 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.0-8.2 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.5 (s, 6H)

pureza LCMS: 94.09%, m/z = 339.1 (M+1)

HPLC: 89.11 %

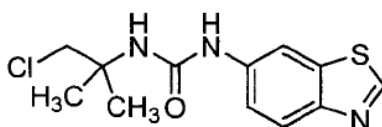
20 Ejemplo 201

Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (201A):



(201A)

Etapa 1: Síntesis del Intermedio 1-Benzotiazol-6-il-3-(2-cloro-1,1-dimetil-etil)-urea (I-201a):



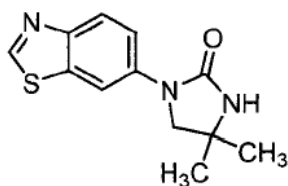
(I-201a)

- 5 Se agrega en forma benzotiazol-6-ilamina (1.8g, 12.00 mmol) de porción a una solución de 1-cloro-2-isocianato-2-metil- propano (2g, 13.60 mmol) en tolueno (20 ml) durante un periodo de 5 minutos. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 ½ días. La reacción se monitorea por TLC (5% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se concentra y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en CHCl₃) proporciona 630 mg del producto (16.57% de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.85 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.20-7.15 (dd, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 1.49 (s, 6H)

pureza LCMS: 98.84%, m/z = 283.9 (M+1)

- 10 Etapa 2: Síntesis del Intermedio 1-Benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (I-201b):



(I-201b)

- 15 Se agrega en forma de gotas 1-Benzotiazol-6-il-3-(2-cloro-1,1-dimetil-etil)-urea (I-201a: 620 mg, 2.18mmol) en THF seco (5mL) a una mezcla agitada de NaH (78mg, 3.25 mmol) en THF seco (5mL) bajo atmósfera de argón durante un periodo de 10 minutos a 0° C. La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. La reacción se monitorea por TLC (5% de MeOH en CHCl₃). La mezcla de reacción se divide en partes entre agua congelada y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra para proporcionar 410 mg del producto (77.35% de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.90 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.69-7.58 (dd, 1H), 5.0 (br s, 1H), 3.73 (s, 2H), 1.49 (s, 6H)

- 20 pureza LCMS: 99.16%, m/z = 247.8 (M+1)

Etapa Final: Síntesis de 1-Benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (201A):

- 25 Se hace reaccionar 1-Benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (I-201b: 100 mg, 0.4048mmol) con 3-bromopiridina (83mg, 0.525 mmol), 1, 4-dioxano (10 ml), yoduro de cobre (7mg, 0.036mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (17mg, 0.119 mmol) y fosfato de potasio (214mg, 1.009 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en CHCl₃) proporciona 15 mg del producto (11.45% de rendimiento).

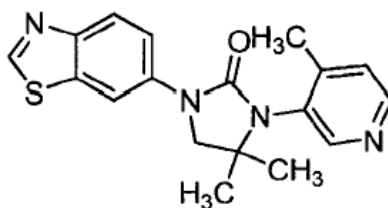
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.90 (s, 1H), 8.7-8.5 (br s, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.77-7.60 (m, 2H), 7.5-7.4 (m, 1H), 3.9 (s, 2H), 1.49 (s, 6H)

pureza LCMS: 100%, m/z = 325.1 (M+1)

- 30 HPLC: 95.40%

Ejemplo 202

Preparación de 1-Benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (202A):



(202A)

Se hace reaccionar 1-Benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (I-201b: 100 mg, 0.4048mmol) con 3-yodo-4-metil-piridina (115 mg, 0.525 mmol), 1, 4-dioxano (10 ml), yoduro de cobre (7mg, 0.0368mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (18mg, 0.1197mmol) y fosfato de potasio (214mg, 1.0094mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en CHCl₃) proporciona 6mg del producto (4.8% de rendimiento).

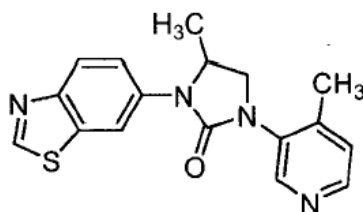
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.30 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.7-7.6 (dd, 1H), 3.8 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.49 (s, 6H)

pureza LCMS: 94.22%, m/z = 339.1 (M+1)

HPLC: 86.98%

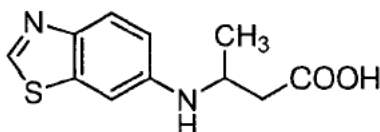
10 Ejemplo 203

Síntesis de 3-Benzotiazol-6-il-4-metil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (203A):



(203A)

Etapas 1: Síntesis del Intermedio de ácido 3-(Benzotiazol-6-ilamino)-butírico (I-203a):



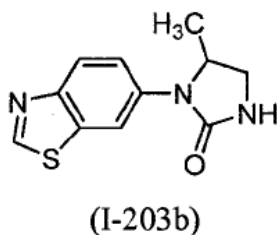
(I-203a)

Se disuelven etil éster de ácido 3-Amino-butírico (2g, 15.27mmol), 6-yodo-benzotiazol (3.98g, 15.27mmol) y carbonato de potasio (5.27g, 38.18mmol) en DMF (50 ml) y la mezcla de reacción se purga con argón durante 10 minutos. Esto se sigue por la adición de yoduro de cobre (290 mg, 1.527mmol) y la mezcla resultante se calienta a 110° C durante la noche. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en CHCl₃) que muestra la presencia de material de partida. La mezcla de reacción se calienta a 120° C durante 24 horas adicionales. La mezcla de reacción se concentra y se ajusta el pH a 5 utilizando ácido acético. La mezcla de reacción se divide en partes entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1% de MeOH en CHCl₃) proporciona 800 mg del producto (22.22% de rendimiento).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz): δ 12.2 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 5.90-5.80 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.25-2.35 (m, 1H), 1.20 (d, 3H)

pureza LCMS: 61.65%, m/z = 237.0 (M+1)

Etapla 2: Síntesis de 1-Benzotiazol-6-il-5-metil-imidazolidin-2-ona (I-203b):



Se agrega trietilamina (1.129g, 11.18mmol) a una mezcla de ácido 3-(benzotiazol-6-ilamino)-butírico (I-203a: 800 mg, 3.39 mmol) en tolueno (30 ml) y la mezcla de reacción se purga con argón durante 10 minutos. Esto se sigue por la adición de DPPA (2.796g, 10.17mmol) y la mezcla resultante se calienta a 100° C durante la noche. La reacción se monitorea por TLC (10% de MeOH en CHCl₃) que muestra la presencia de material de partida. La mezcla de reacción se calienta a 120° C durante las siguientes 24 horas. La mezcla de reacción se divide en partes entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (2% de MeOH en CHCl₃) proporciona 600 mg del producto (75.95% de rendimiento).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz): δ 9.25 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.0 (s, 1H), 4.6-4.5 (m, 1H), 3.6 (t, 1H), 3.0 (m, 1H), 1.2 (d, 3H)

pureza LCMS: 81.90%, m/z = 234.0 (M+1)

Etapla Final: Síntesis de 3-Benzotiazol-6-il-4-metil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (203A):

Se hace reaccionar 1-Benzotiazol-6-il-5-metil-imidazolidin-2-ona (I-203b: 150 mg, 0.644mmol) con 3-yodo-4-metil-piridina (140.99 mg, 0.644mmol), 1,4-dioxano (10 ml), yoduro de cobre (12.27mg, 0.0644mmol), trans-1,2-diamino ciclohexano (27.43mg, 0.193mmol) y fosfato de potasio (341 mg, 1.61 mmol) para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (1.5% de MeOH en DCM) proporciona 50 mg del producto (24.15% de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.7-4.6 (m, 1H), 4.2-4.1 (m, 1H), 3.6-3.5 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.5 (d, 3H)

pureza LCMS: 95.66%, m/z = 325.0 (M+1)

HPLC: 96.32%

PRUEBAS FARMACOLÓGICAS

Las abreviaturas enumeradas adelante y utilizadas en las preparaciones abajo tienen los significados correspondientes.

CYP citocromo P450

CPM cuentas por minuto

Cyt b5 citocromo b5

DMSO sulfóxido de Dimetilo

DHEA deshidroepiandrosterona

NADPH fosfato dinucleótido nicotinamida adenina

Citocromo de humano y de rata P450, 17-20 liasa

1) Ensayo de desarrollo de Citocromo P450, 17-20 liasa (CYP17-liasa) utilizando enzima CYP17 humana recombinante y 17 - α-hidroxi pregnenolona [21-3H] como el sustrato.

El citocromo P450, 17- α -hidroxilasa, 17-20 liasa (CYP17) es una enzima multifuncional que cumple una función clave en la biosíntesis de las hormonas esteroides. Se cataliza hidroxilación convencional y también las reacciones de división del enlace carbono-carbono (Peter Lee-Robichaud et al, Biochem, (1997) 321, 857-63). En la reacción de hidroxilación, se convierte pregnenolona y progesterona a los productos hidroxilados correspondientes de 17- α -hidroxi progesterona y 17- α -hidroxi pregnenolona. En la reacción de liasa, cataliza la conversión de estos sustratos hidroxilados a Androstenediona y Deshidroepiandrosterona (DHEA), respectivamente. En el ensayo de liasa CYP17 descrito aquí, se monitorea la conversión de 17- α -hidroxi pregnenolona a deshidroepiandrosterona y ácido acético.

Las actividades de hidroxilación y de división son catalizadas secuencialmente en el sitio activo común de CYP17 y proceden a través de transferencia de dos electrones de NADPH a través de su socio redox, la reductasa de citocromo P450 (CPR). Se considera que el mecanismo de reacción para cada actividad implica la formación de complejos de hierro-oxígeno distintos. El Citocromo b5 estimula selectivamente la actividad liasa y no tiene ningún efecto significativo en su actividad hidroxilasa. La actividad liasa se estimulada por el citocromo b5 hasta 10 veces en ensayos reconstituidas con estimulación insignificante de la actividad hidroxilasa (MK Akthar et al, Journal of Endocrinology (2005) 187, 267-274 and Katagiri M et al, Biophysical Research Communications (1982) 108, 379-384).

El método de ensayo se adopta a partir de un protocolo publicado con algunas modificaciones para adaptarse a nuestros requerimientos (Dmitry N Grigoryev et al, Analytical Biochemistry, (1999) 267, 319-330). La conversión de 17- α -hidroxi pregnenolona a deshidroepiandrosterona está acompañada por la liberación de ácido acético. En el ensayo de liasa CYP17, la 17- α -hidroxi pregnenolona marcado con tritio (3H) en la posición 21 se utiliza como el sustrato. La extracción con cloroformo elimina los esteroides radiactivos y el ácido acético se toma en la capa acuosa. El ácido acético tritiado liberado en el ensayo así extraído se cuantifica para determinar la actividad de la enzima.

Las condiciones del regulador iniciales son regulador de fosfato 50 mM, pH 7,5 se utiliza como el regulador inicial para la actividad de liasa de CYP17 en base a los datos publicados en la publicación de patente Estadounidense No. US2004/0198773 A1. Se encuentra que este regulador es adecuado para el ensayo ordinario de liasa CYP17. El gen Cyp 17 humano se clona y se expresa en el sistema de expresión adenoviral en estirpes celulares A549. Las preparaciones de membrana de células purificadas se utilizan como la fuente de enzima humana CYP 17. La concentración de proteína total: 8 mg/ml.

Para identificar la concentración apropiada de la enzima requerida para el ensayo, la actividad enzimática dependiente de concentración se determina en un sustrato (17- α -hidroxipregnenolona [21-3H]) concentración de 0,5 μ M (Vincent CO Nijar, et al., J. Med. Chem., (1998) 41, 902-912). Se encuentra que la actividad de la proteína está en el rango lineal de hasta 20 μ g, la concentración más alta ensayada. Sobre la base de la curva de concentración de enzima y concentración madre, se selecciona 15 μ g para el ensayo. A esta concentración de proteínas, la relación S/N es de 30, con una buena ventana de señal ($CPM_{Pos.Ctrl} - CPM_{Blank} = 1650$)

La K_m (constante de Michaelis Menton) es una medida de la afinidad de unión de sustrato a enzima. 17- α -hidroxi pregnenolona [21-3H] es un sustrato para la enzima 17, 20 liasa. K_m para este sustrato se determina al monitorear la liberación de ácido acético tritiado como una función de la concentración de sustrato. La Concentración de 17- α -hidroxi-pregnenolona [21-3H] varía de 0.03125 17, 20 17, 20 μ M a 1 μ M. Para la determinación de K_m , Los datos se ajustan a una ecuación hiperbólica (GraphPad Prism® software IV). El K_m se estima en 0.25 μ M, cercano al valor reportado. (Dmitry N. Grigoryev et al, Analytical Biochemistry (1999) 267, 319-330)

Para la detección de rutina, el ensayo se establece con 16 μ g de enzima en un volumen de reacción de 50 μ L. La 17 α -hidroxi Pregnenolona [21-3H] se agrega a una concentración final de 0.25 μ M. El NADPH se utiliza a una concentración final de 4,2 mM. El volumen total de reacción se completa hasta 50 μ L con 50 mM de regulador de fosfato de pH 7.5. La mezcla de reacción se incuba a temperatura ambiente durante 90 minutos con agitación suave. La reacción se detiene mediante la adición de 100 μ L de regulador. 500 μ L de 5% de carbono activado recién preparado se agrega a la solución y se mezcla bien mediante agitación con vórtex. Las muestras se centrifugan a 17.568 xg durante 5 minutos. (14000 rpm). El sobrenadante se transfiere cuidadosamente a un tubo nuevo y se agrega 1.3 ml de fluido de centelleo, se mezcla mediante agitación con vórtex.

La radiactividad se mide en un contador de centelleo MicroBeta TriLux™ 1450 de Wallac-Perkin Elmer®, USA. Las mediciones se llevan a cabo en tubos Eppendorf™ de 2,0 mL. Cada tubo se cuenta durante 1 minuto. La cantidad de ácido acético tritiado liberado es proporcional a la actividad de liasa. El porcentaje de actividad de liasa en la presencia de inhibidor se calcula utilizando la fórmula dada adelante.

$$CPM_{\text{muestra}} - CPM_{\text{blanco}}$$

$$\% \text{ de actividad de liasa} = \frac{\text{CPM}_{\text{muestra}} - CPM_{\text{blanco}}}{\text{CPM}_{\text{post.ctrl}} - CPM_{\text{blanco}}} \times 100$$

$$CPM_{\text{post.ctrl}} - CPM_{\text{blanco}}$$

5 Muestra: Reacción enzimática en presencia de inhibidor. Control positivo: Reacción enzimática sin inhibidor, pero que contiene DMSO a una concentración final de 1%.

Blanco -Contiene todos los reactivos excepto enzima.

$$\% \text{ De inhibición} = 100\% - \% \text{ de actividad de Liasa}$$

10 Para la determinación de IC₅₀, el% de inhibición se representa gráficamente como una función de la concentración de inhibidor. Los datos se ajustan a la ecuación sigmoideal utilizando el software IV Graphpad Prism® para generar valores de IC₅₀.

Los estudios de dosis-respuesta por compuestos estándar de abiraterona y cetozonazol se llevan a cabo como parte de la optimización del ensayo.

Para el modelo de rata CYP 17 liasa:

15 Se utiliza el mismo procedimiento descrito anteriormente pero utilizando microsomas de testículos de rata como la fuente y con una concentración de sustrato de 0,5 μM.

Los resultados para los compuestos probados en los ejemplos anteriores utilizando el ensayo anterior se enumeran en la Tabla 1 adelante.

Tabla 1

Ejemplo No.	Compuestos Finales	Liasa IC 50 nM Humano/Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
1A	1-Naftalen-2-il-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona	34 nM/35 nM	84%
2A	1-(1-Etil-1H-indol-5-il)-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona	--/--	23%
3A	1-(6-Metoxi-naftalen-2-il)-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona	--/--	31%
4A	1-Benzotiazol-6-il-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona	77 nM/--	59%
5A	1-Etil-6-(2-oxo-3-piridin-3-il-imidazolidin-1-il)-3,4-dihidro-1Hquinolin-2-ona	--/--	51%
6A	1-(5-Fluoro-3-metil-benzo [b] tiofen-2-il)-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona	--/157	nM 51%
7A	1-Benzo [b] tiofen-5-il-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona	--/16 nM	87%
8A	1-Piridin-3-il-3-quinolin-6-il-imidazolidin-2-ona	--/--	48%
9A	1-Benzotiazol-5-il-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona	--/--	18%
10A	1-Naftalen-2-il-3-piridin-3-il-tetrahidro-pirimidin-2-ona	--/-- 11%	
11A	1-(2-Cloro-4-metil-quinolin-6-il)-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona	--/97 nM	59%

(continuación)

Ejemplo No.	Compuestos Finales	Liasa IC 50 nM Humano/Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
12A	1-(1-Hidroxiimino-indan-5-il)-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona	--/--	17%
13A	1-Benzo [b] tiofen-5-il-3-piridin-3-il-tetrahydro-pirimidin-2-ona	--/--	9%
14A	1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona	17 nM/2 nM	102%ñ
15A	1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(5-metil-tiofen-2-il)-imidazolidin-2-ona	10 nM/--	--
16A	1-Benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	6 nM/5 nM	94%
17A	1-Etil-6-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-3,4- dihidro-1H-quinolin-2-ona	--/21 nM	83%
18A	1-(4-Fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	76 nM/12 nM	88%
19A	1-Bifenil-4-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	--/11 nM	91%
20A	1-Etil-4-metil-6-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1H-quinolin-2-ona	--/56 nM	69%
21A	1-(2-Cloro-4-metil-quinolin-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	--/5 nM	98%
22A	4-Metil-6-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1Hquinolin-2-ona	--/24 nM	85%
23A	1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-quinolin-2-il-imidazolidin-2-ona	--/20 nM	85%
24A	1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-quinolin-3-il-imidazolidin-2-ona	72 nM/--	98%
25A	1-(6-Metoxi-naftalen-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	--/--	89%
26A	1-Benzo [b] tiofen-2-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	15 nM/--	100%
27A	1-Benzo [b] tiofen-5-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona 24	nM/--	101%
28A	1-(1H-Indazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	4 nM/52 nM	61%
29A	1-(3-Metil-benzofuran-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	3 nM/--	98%
30A	1-(6-Fluoro-piridin-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	--/--	76%
31A	1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-tiofen-3-il-imidazolidin-2-ona	108 nM/--	74%
32A	1-(5-Metoxi-piridin-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	--/--	73%
33A	1-(5-Fluoro-3-metil-benzo [b] tiofen-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	--/--	--
34A	1-(2-Cloro-pirimidin-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	--/--	--

(continuación)

Ejemplo No.	Compuestos Finales	Liasa IC 50 nM Humano/Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
35A	1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(1H-pirazol-4-il)-imidazolidin-2-ona	--/--	--
36A	1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-tiazol-2-il-imidazolidin-2-ona	--/--	--
37A	1-(4-Metoxi-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	--/--	--
38A	1-(4-Cloro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	70 nM/--	--
39A	4-[3-(4-Metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo --/--	--	--
40A	1-Benzooxazol-2-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	--/--	--
41A	1-(5-Cloro-tiofen-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	10 nM/3 nM	--
42A	1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-tiofen-2-il-imidazolidin-2-ona	--/--	--
43A	1-(6-Hidroxi-piridin-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	--/--	--
44A	N-Metil-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzamidA	--/--	--
45A	1-(3,4-Difluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	27 nM/--	--
46A	1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	10 nM/--	--
47A	1-Benzotiazol-2-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	--/--	--
48A	1-(1H-Indol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	--/--	--
49A	1-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	30 nM/--	--
50A	1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(4-trifluorometil-fenil)-imidazolidin-2-ona	51 nM/--	--
51A	1-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	14 nM/--	--
52A	1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-quinolin-6-il-imidazolidin-2-ona	96 nM/5 nM	97%
53A	1-(3-Fluoro-4-metoxi-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	136 nM/--	--
54A	1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	15 nM/--	--
55A	1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-m-tolil-imidazolidin-2-ona	9 nM/7 nM	--
56A	1-(3-Metoxi-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	25 nM/--	--
57A	1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona	--/--	--
58A	1-(2-Cloro-piridin-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	27 nM/--	--

(continuación)

Ejemplo No.	Compuestos Finales	Liasa IC 50 nM Humano/Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
59A	1-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	17 nM/--	--
60A	1-(5-Cloro-2-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	--/--	--
61A	1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	--/--	--
62A	1-Benzotiazol-5-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	426 nM/--	--
63A	6-[3-(4-Metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona	--/--	--
64A	1-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	35 nM/--	--
65A	7-[3-(4-Metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona	--/--	--
66A	N-{3-[3-(4-Metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-fenil}-acetamida	--/--	--
67A	1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(3-metil-tiofen-2-il)-imidazolidin-2-ona	--/--	--
68A	1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(2-metil-quinolin-6-il)-imidazolidin-2-ona	--/--	--
69A	1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-fenil-imidazolidin-2-ona	34 nM/--	--
70A	1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(3-trifluorometil-fenil)-imidazolidin-2-ona	6.5 nM/2 nM	--
71A	1-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	--/--	--
72A	1-(2-Metoxi-piridin-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	9.4 nM/10 nM	--
73A	1-Imidazo[1,2-a]piridin-7-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	109 nM/--	--
74A	1-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	76 nM/--	--
75A	N-{5-[3-(4-Metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-piridin-2-il}-acetamida	> 10 mM	--
76A	1-(2-Amino-piridin-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	192 nM/--	--
77A	1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-quinoxalin-6-il-imidazolidin-2-ona	195 nM/--	--
78A	Ácido 1-(5-Difluorometil-tiofen-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona, trifluoro-acetic	9.3 nM/--	--
79A	1-Naftalen-2-il-3-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	--/--	3.6%
80A	1-(5-Cloro-piridin-3-il)-3-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona	--/--	57%

(continuación)

Ejemplo No.	Compuestos Finales	Liasa IC 50 nM Humano/Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
81A	1-(5-Fluoro-piridin-3-il)-3-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona	--/--	82%
82A	1-(5-Metoxi-piridin-3-il)-3-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona	--/--	--
83A	Éster de metilo de ácido 5-(3-Naftalen-2-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-nicotínico	--/--	--
84A	1-Benzotiazol-6-il-3-(4-cloro-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	85 nM/--	--
85A	1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona	1,263 nM/--	--
86A	1-(3-Cloro-2-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	1,200 nM/--	--
87A	1-(4'-Fluoro-bifenil-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	255 nM/--	--
88A	1-(3-Cloro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	12 nM/--	--
89A	1-(4-Cloro-2-metil-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	326 nM/--	--
90A	1-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	5 nM/--	--
91A	1-(3-Difluorometil-4-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	4.3 nM/--	--
91B	1-(3-Difluorometil-4-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-ona	22 nM/--	--
92A	1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(5-metil-tiofen-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-ona	21 nM/--	--
92B	1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(5-metil-tiofen-3-il)-imidazolidin-2-ona	12 nM/--	--
93A	1-(2-Metil-benzooxazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	> 10 mM/--	--
94A	1-Imidazo[1,2-a]piridin-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	110 nM/--	--
95A	1-(3-Metil-1H-indazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	119 nM/--	--
96A	N-{4-[3-(4-Metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-piridin-2-il}-acetamida	> 10 mM/--	--
97A	1-(4-Metoxi-tieno [3,2-c] piridin-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	356 nM/--	--
98A	1-(4-Cloro-tieno [3,2-c] piridin-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	18 nM	/--

(continuación)

Ejemplo No.	Compuestos Finales	Liasa IC 50 nM Humano/Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
99A	1-(4-Cloro-tieno [3,2-c] piridin-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	22 nM/--	--
100A	1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(2-metil-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona 46 nM	/--	--
101A	1-(3-Metil-benzo[d]isoxazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	46 nM	/--
102A	Ácido 1-(3-Metil-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona, trifluoroacético	7.5 nM/5 nM	--
103A	2-Fluoro-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo	19 nM/--	--
104A	1-(2-Metil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	1,991 nM	/--
105A	1-(2-Metil-benzotiazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	1,469 nM	/--
106A	Ácido 3-[3-(4-Metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo, trifluoroacético	35 nM /--	--
107A	1-(1H-Indol-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	334 nM/--	--
108A	1-(1H-Benzoimidazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	363 nM	/--
109A	1-Benzo [b] tiofen-3-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona 158 nM	/--	--
110A	1-(4-Metoxi-tieno [3,2-c] piridin-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	> 10 µM/--	--
111A	1-(3-Metil-benzo[d]isoxazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	106 nM/--	--
112A	2-Cloro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo 28 nM	/--	--
113A	1-Benzo[d]isoxazol-5-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	230 nM/--	--
114A	1-(1-Metil-1H-indazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	24 nM	/--
115A	Ácido 1-(1-Metil-1H-indol-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona, trifluoroacético	173 nM /--	--
116A	Ácido 1-(1-Metil-1H-benzoimidazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona, trifluoroacético	> 10 µM/--	--
117A	5-[3-(4-Metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1,2-dihidroindazol-3-ona	94 nM	/--

(continuación)

Ejemplo No.	Compuestos Finales	Liasa IC 50 nM Humano/Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
118A	1-(3-Amino-1H-indazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	17 nM/--	--
119A	1-Imidazo[1,2-a]piridin-3-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	3,198 nM	/--
120A	1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-tieno [3,2-c] piridin-2-il-imidazolidin-2-ona	4 µM/--	--
121A	1-(1H-Indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	2.5 nM	/--
122A	Ácido 1-(3H-Imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona, trifluoroacético	383 nM/--	--
123A	1-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	10 nM	/--
124A	1-Benzotiazol-6-il-3-(4-metoxi-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	23 nM/12 nM	--
125A	1-Benzotiazol-6-il-3-(4-difluorometil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	17 nM/--	--
126A	1-Benzotiazol-6-il-3-(4-hidroximetil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	25 nM/--	--
127A	1-Benzotiazol-6-il-3-(6-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	> 10 µM /--	--
128A	1-Benzotiazol-6-il-3-(4-trifluorometil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	44 nM/--	--
129A	3-(3-Benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinonitrilo	202 nM/--	--
130A	1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona	> 10 µM/--	--
131A	1-m-Tolil-3-(4-trifluorometil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	103 nM	/--
132A	1-(2-Metil-2H-indazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	> 10 µM -	--
133A	1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-naftalen-1-il-imidazolidin-2-ona	1,970 nM/--	--
134A	1-(1-Metil-1H-indol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	950 nM/--	--
135A	6-[3-(4-Metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1,2-dihidroindazol-3-ona	15.9 nM	/--
136A	1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-tieno [3,2-c] piridin-3-il-imidazolidin-2-ona	500 nM/ -- --	--
137A	1-(5-Cloro-1-metil-1H-indol-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	1,554 nM	/--
138A	1-Indan-5-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	13 nM/--	--
139A	1-Benzo [b] tiofen-5-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-ona	83 nM/--	--
140A	2-Fluoro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo	97 nM/--	--

(continuación)

Ejemplo No.	Compuestos Finales	Liasa IC 50 nM Humano/Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
141A	Clorhidrato 1-(1H-Benzotriazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona,	13 nM/--	-
142A	1-Benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-ona	21 nM/--	--
143A	1-(3-Amino-1-metil-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	116 nM/--	--
144A	1-(1H-Indol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	174 nM/--	--
145A	1-(3-Cloro-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	31 nM/--	--
146A	1-Metil-3-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1Hindole-4-carbonitrilo	> 10 µM	--
147A	1-Hidroximetil-3,3-dimetil-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxoimidazolidin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona	346 nM/--	--
148A	1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona	25 nM/--	--
149A	1-Benzotiazol-6-il-3-(4-dimetoximetil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	37 nM/--	--
150A	N-[3-(3-Benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-piridin-4-il]-acetamida	496 nM/--	--
151A	1-Benzotiazol-6-il-3-(5-cloro-4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	13.3 nM/--	--
152A	1-(4-Amino-piridin-3-il)-3-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona	hidrochloride 7 nM/--	--
153A	Sal de ácido 1-(benzo[d]tiazol-6-il)-3-(4-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)imidazolidin-2-ona, trifluoroacético	--280 nM	--
154A	1-(isotiazol-4-il)-3-(4-metilpiridin-3-il)imidazolidin-2-ona	89 nM	--
155A	1-(4-metilpiridin-3-il)-3-(5-(trifluorometil)tiofen-2-il)imidazolidin-2-ona	2.7 nM	--
156A	1-(benzo[d]tiazol-6-il)-3-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)imidazolidin-2-ona	> 10 mM –	
157A	1-(4-metilpiridin-3-il)-3-(4-metiltieno [3,2-c] piridin-2-il)imidazolidin-2-ona	21 nM	--
158A	1-(benzo[d]tiazol-6-il)-3-(4-(1-hidroxietil)piridin-3-il)imidazolidin-2-ona	38 nM	--
159A	1-(benzo[d]tiazol-6-il)-3-(4-etilpiridin-3-il)imidazolidin-2-ona	3.4 nM	--

ES 2 475 945 T3

(continuación)

Ejemplo No.	Compuestos Finales	Liasa IC 50 nM Humano/Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
160A	1-(4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(trifluorometil)-1H-indazol-6-il)imidazolidin-2-ona	34 nM	--
161A	1-(3-ciclopropil-1H-indazol-6-il)-3-(4-metilpiridin-3-il)imidazolidin-2-ona	82 nM	--
162A	1-(4-metilpiridin-3-il)-3-(quinolin-7-il)imidazolidin-2-ona	317 nM	--
163A	3-Benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	> 10 mM –	
164A	1-Benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona	70 nM/--	--
165A	1-Benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	1,153 nM/--	--
166A	3-Benzotiazol-6-il-4-metil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	32 nM/--	--
167A	1-Benzotiazol-6-il-4-metil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	38 nM/--	--
168A	1-Benzotiazol-6-il-4-etil-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-ona	384 nM/--	--
169A	1-Benzotiazol-6-il-4-etil-3-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazol-2-ona	--/--	--
170A	1-Benzotiazol-6-il-3-piridin-3-il-4-trifluorometil-imidazolidin-2-ona	--/--	---
171A	1-Benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidrobenczoimidazol-2-ona	--/--	--
172A	1-Benzotiazol-6-il-4-metil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	326 nM/--	--
173A	3-Benzotiazol-6-il-1-piridin-3-il-4-trifluorometil-imidazolidin-2-ona	--/--	--
174A	1-Benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-4-trifluorometilimidazolidin-2-ona	--/--	--
175A	1-Benzotiazol-6-il-4,5-dimetil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	85 nM/--	--
176A	1-Benzotiazol-6-il-3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	39 nM/--	--
177A	1-Benzotiazol-6-il-3-(4-morfolin-4-ilmetil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	32 nM/--	--
178A	1-Benzotiazol-6-il-3-(4-ciclopropilaminometil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	19 nM/--	--
179A	1-Benzotiazol-6-il-3-(6-fluoro-4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	--/--	--

(continuación)

Ejemplo No.	Compuestos Finales	Liasa IC 50 nM Humano/Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
180A	1-Benzotiazol-6-il-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona	--/--	--
181A	1-Benzotiazol-6-il-3-[4-(1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona	3064 nM/--	--
182A	1-Benzotiazol-6-il-3-[4-[(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-metil]-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona	27 nM/--	--
183A	1-Benzotiazol-6-il-3-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-imidazolidin-2-ona	> 10 mM/--	--
184A	1-Benzotiazol-6-il-3-[4-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona	> 10 mM/--	--
185A	3-(3-Benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida	> 10 mM /--	--
186A	1-Benzotiazol-6-il-3-imidazo[1,2-a]pirazin-5-il-imidazolidin-2-ona	> 10 mM /--	--
187A	1-Benzotiazol-6-il-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-imidazolidin-2-ona	> 10 mM /--	--
188A	3-Benzotiazol-6-il-3'-metil-4,5-dihidro-3H,3'H-[1,4']biimidazolil-2-ona	195 nM/--	--
189A	1-Benzotiazol-6-il-3-(4-metil-5-trifluorometil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	280 nM/--	--
190A	1-Isotiazol-4-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	89 nM/--	--
191A	1-Benzotiazol-6-il-3-piridin-2-il-imidazolidin-2-ona	> 10 mM /--	--
192A	1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(5-trifluorometil-tiofen-2-il)-imidazolidin-2-ona	2.7 nM/--	--
193A	1-Benzotiazol-6-il-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona	> 10 mM /--	--
194A	1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(4-metil-tieno [3,2-c] piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona	21 nM/--	--
195A	1-Benzotiazol-6-il-3-[4-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona	38 nM/-- 8%	
196A	1-Benzotiazol-6-il-3-(4-etil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	3.4 nM/--	--
197A	1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(3-trifluorometil-1H-indazol-6-il)-imidazolidin-2-ona	34 nM/--	--
198A	1-(3-Ciclopropil-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	82 nM/--	--
199A	1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-quinolin-7-il-imidazolidin-2-ona	317 nM/--	--

(continuación)

Ejemplo No.	Compuestos Finales	Liasa IC 50 nM Humano/Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
200A	3-Benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	>10 mM/--	--
201A	1-Benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona	70 nM/--	--
202A	1-Benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	1153 nM/-	--
203A	3-Benzotiazol-6-il-4-metil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	32 nM/--	--

5 Los compuestos de presente invención en la forma libre o en forma de sal, exhiben propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo inhibición de CYP17 liasa, por ejemplo como se índice en las pruebas in vitro proporcionadas anteriormente y por lo tanto son útiles para la terapia mediada por dicha inhibición. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de inflamación y cáncer (en particular, cáncer de próstata) en un mamífero (preferiblemente, un humano).

10 Por lo tanto, como una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para uso en en terapia. En una realización adicional, la terapia se selecciona de una enfermedad mediada por la regulación de 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa.

15 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la presente invención para tratar una enfermedad que se trata por la regulación de 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa que comprende la administración de una catidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención. En una realización adicional, la enfermedad es cáncer de próstata.

Referencias Adicionales:

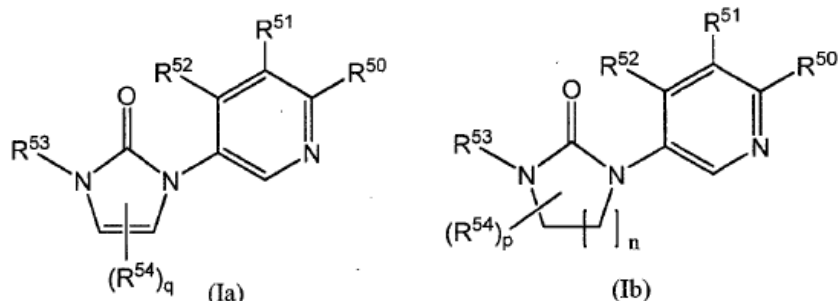
- Tsuneo Imai et al, "Expression and purification of Functional Human 17 α -Hydroxylase/17,20-Lyase (P450c17) in Escherichia coli" Journal of biological chemistry, (1993) 268, No. 26,19681-9
- 20 Peter Lee-Robichaud et al, "Interaction of human Cyp17 (P-45017 α , 17 α -hydroxylase-17,20-lyase) with cytochrome b5: importance of the orientation of the hydrophobic domain of cytochrome b5." Biochem.J, (1997) 321, 857-63
- Zuber et al, "Expression of Bovine 17-a-hydroxylase Cytochrome P-450 c-DNA in nonsteroidogenic (COS1) cells" Science (1986a) 234, 1258-1261.
- Sakaki T, "Expression of Bovine Cytochrome P-450c17 in Saccharomyces serevisiae" DNA (1989) 8, 409-418.
- 25 Barnes et al, "Expression and enzymatic activity of recombinant cytochrome P-450 17 alpha hydroxylase in Escherichia coli" Proc.Natl.Acad.Sci. U.S.A, (1991) 88, 5597-5601.
- M.K Akhtar et al, "Cytochrome b5 modulation of 17 α -hydroxylase and 17-20 lyase (Cyp17) activities in Steroidogenesis" Journal of Endocrinology (2005) 187, 267-274.
- Vincent C.O. Nijar et al, "Novel 17-Azols Steroids, Potent Inhibitors of Human Cytochrome 17 α -Hydroxylase- C17-20-lyase (P45017 α): Potestial agents for the treatment of Prostate cancer" J Med Chem (1998) 41, 902-912.
- 30 Katagiri M et al, "Role of Cytochrome b5 in the Cytochrome P-450 mediated C21-Steroid 17,20-lyase activity" Biophysical Research Communications (1982) 108, 379-384. US Patent: US 2004/0198773 A1.
- Dmitry N. Grigoryev et al, "Cytochrome P450c17-expressing Escherichia coli as a first-step screening system for 17 alpha-hydroxylase-C17,20-lyase inhibitors" Analytical Biochemistry, (1999) 267, 319-330.

Venkatesh D. Handratta et al, "Novel C-17-heteroaryl steroidal Cyp17 inhibitors/antiandrogens: synthesis, invitro biological activity, pharmacokinetics and antitumor activity in the LAP C4 human prostate cancer xenograft model" J. Med. Chem. (2005) 48, 2972-2984.

Ravi a Madan et al, "Abiraterone, Cougar biotechnology" IDrugs. (2006) 9(1), 49 - 55.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)



en donde: n es 1, 2, o 3;

5 R^{53} es

(i) un fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, difluorometilo, o ciano;

(ii) un bifenilo;

10 (iii) un fenilo fusionado seleccionado de naftalen-2-ilo, quinolin-6-ilo, 3,4-dihidro-2-oxo-quinolin-6-ilo, benzo [b] tiofen-5-ilo, benzo[d]isoxazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 1H-indazol-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, 1,2-dihidro-3-oxindazol- 6-ilo, indan-5-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, benzofuran-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 2,3-dihidro- benzofuran-5-ilo, o benzo[1,3]dioxol-5-ilo donde dicho fenilo fusionado se sustituye opcionalmente con 1 a 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de cloro, fluoro, metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciano, o amino;

15 (iv) un heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado de isotiazol-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, o piridin-4- ilo, donde dicho isotiazol-4-ilo, dicho tiofen-2-ilo, dicho tiofen-3-ilo, y dicho piridin-4-ilo se sustituyen opcionalmente con fluoro, cloro, metilo, trifluorometilo, difluorometilo, o metoxi; o

20 (v) un heteroarilo fusionado seleccionado de tieno [3,2-c] piridin-2-ilo, tieno [3,2-c] piridin-3-ilo, tieno [3,2-c] piridin- 2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-7-ilo, o benzo [b] tiofen-2-ilo, donde dicho heteroarilo fusionado se sustituye opcionalmente con 1 a 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de fluoro, cloro, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, o amino;

R^{54} es alquilo (C_1-C_4), halo-alquilo (C_1-C_4) sustituido, o $-CH_2OH$;

p es 0, 1, 2, o 3;

q es 0, 1 o 2;

25 R^{50} , R^{51} y R^{52} son cada uno independientemente H, halo, $-OH$, $-CN$, alquilo (C_1-C_4), halo-alquilo (C_1-C_4) sustituido, hidroxialquilo (C_1-C_4) sustituido, $-(CH_2)_r-O$ alquilo (C_1-C_4), $-(CH_2)_r-CH(O$ alquilo (C_1-C_4))₂, $-NH_2$, $-N$ Halquilo (C_1-C_4), $-N$ (alquilo (C_1-C_4))₂, $-NHC(O)$ -alquilo (C_1-C_4), $-C(O)NH_2$, $-C(O)-N$ Halquilo (C_1-C_4), $-C(O)-N$ (alquilo (C_1-C_4))₂, o $-C(O)-O$ alquilo (C_1-C_4);

r es 0, 1 o 2;

30 con la condición que cuando R^{50} , R^{51} , y R^{52} son H y R^{53} es fenilo, R^{53} es no sustituido o sustituido con halógeno o CF_3 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en donde dicho compuesto es un compuesto de la Fórmula (Ia); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 3. El compuesto de la reivindicación 2 donde q es 0; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 1 en donde dicho compuesto es un compuesto de la Fórmula (Ib); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. El compuesto de la reivindicación 4 en donde R^{54} es $-CH_3$ o CF_3 ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 6. El compuesto de la reivindicación 4 o 5 en donde n es 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. El compuesto de la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5 o 6 en donde R^{50} es H o metilo; R^{51} es H, halo, metilo, trifluorometilo, metoxi, o $-C(O)OCH_3$; y R^{52} es halo, $-CN$, metilo, etilo, metoxi, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxipropan-2-ilo, difluorometilo, trifluorometilo, dimetoximetilo, $-NH_2$, o $NHC(O)CH_3$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 8. El compuesto de la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, en donde R^{53} es fenilo, 4-cloro-3-fluoro-fenilo, m-tolilo, 3-metoxifenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 3-difluorometil-4-fluoro-fenilo, 3-ciano-4-fluorofenilo, 3-cianofenilo, 3-cloro-4-cianofenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 9. El compuesto de la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, en donde R^{53} es naftalen-2-ilo, benzo [b] tiofen-5-ilo, 3-metil-benzo[d]isoxazol-5-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 3-amino-1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 3-amino-1H-indazol-6-ilo, 3-metil-1H-indazol-6-ilo, 3-trifluorometil-1H-indazol-6-ilo, benzotiazol-6-ilo, 1,2-dihidro-3-oxindazol-6-ilo, indan-5-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 3-metil-benzofuran-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, o 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 10. El compuesto de la reivindicación 9 en donde R^{53} es benzotiazol-6-ilo, 3-metil-benzofuran-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 3-metil-1H-indazol-6-ilo, o 3-trifluorometil-1H-indazol-6-ilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, en donde R^{53} es 5-metil-tiofen-2-ilo, 5-cloro-tiofen-2-ilo, 5-trifluorometil-tiofen-2-ilo, 5-difluorometil-tiofen-3-ilo, 5-metil-tiofen-3-ilo, 2-metil-piridin-4-ilo, 2-trifluorometil-piridin-4-ilo, 2-cloro-piridin-4-ilo, o 2-metoxi-piridin-4-ilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 12. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, en donde R^{53} es 4-cloro-tieno [3,2-c] piridin-2-ilo, 4-cloro-tieno[3,2-c]piridin-3-ilo, tieno [3,2-c] piridin-2-ilo, 3-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-7-ilo, benzo [b] tiofen-2-ilo, o 4-metiltieno [3,2-c] piridin-2-ilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
13. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste de
1-Benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
1-(2-Cloro-piridin-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
30 1-(4-Cloro-tieno [3,2-c] piridin-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
1-(1H-Indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
1-(3-Difluorometil-4-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona;
1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(5-metil-tiofen-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona;
1-(3-Metil-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
35 1-Benzotiazol-6-il-4-metil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
1-Benzo [b] tiofen-5-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona;
y 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
14. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de
40 1-Naftalen-2-il-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona;

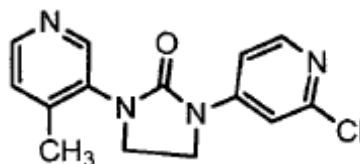
- 1-Benzo [b] tiofen-5-il-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(5-metil-tiofen-2-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 5 1-Benzo [b] tiofen-5-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(1H-Indazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(3-Metil-benzofuran-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(5-Cloro-tiofen-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(3,4-Difluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 10 1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-m-tolil-imidazolidin-2-ona;
- 15 1-(3-Metoxi-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(2-Cloro-piridin-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-fenil-imidazolidin-2-ona;
- 20 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(3-trifluorometil-fenil)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(2-Metoxi-piridin-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(5-Difluorometil-tiofen-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(3-Cloro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 25 1-(3-Difluorometil-4-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(5-metil-tiofen-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-Cloro-tieno [3,2-c] piridin-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-Cloro-tieno [3,2-c] piridin-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(2-metil-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona;
- 30 1-(3-Metil-benzo[d]isoxazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(3-Metil-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

- 2-Fluoro-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo;
- 3-[3-(4-Metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo;
- 2-Cloro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo;
- 1-(1-Metil-1H-indazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 5 1-(3-Amino-1H-indazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-tieno [3,2-c] piridin-2-il-imidazolidin-2-ona;
- 1-(1H-Indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-metoxi-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 10 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-difluorometil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-hidroximetil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-trifluorometil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-Indan-5-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(1H-Benzotriazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 15 1-(3-Cloro-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-dimetoximetil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-Benzotiazol-6-il-3-(5-cloro-4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-Metilpiridin-3-il)-3-(5-(trifluorometil)tiofen-2-il)imidazolidin-2-ona;
- 20 1-(4-Metilpiridin-3-il)-3-(4-metiltieno [3,2-c] piridin-2-il)imidazolidin-2-ona;
- 1-(Benzo[d]tiazol-6-il)-3-(4-(1-hidroxietil)piridin-3-il)imidazolidin-2-ona;
- 1-(Benzo[d]tiazol-6-il)-3-(4-etilpiridin-3-il)imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-Metilpiridin-3-il)-3-(3-(trifluorometil)-1H-indazol-6-il)imidazolidin-2-ona;
- 1-Benzotiazol-6-il-4-metil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 25 1-Benzotiazol-6-il-4-etil-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona;
- 1-Benzotiazol-6-il-4-etil-3-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazol-2-ona;
- 1-Benzotiazol-6-il-3-piridin-3-il-4-trifluorometil-imidazolidin-2-ona;
- 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;
- 1-Benzotiazol-6-il-4-metil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 30 3-Benzotiazol-6-il-1-piridin-3-il-4-trifluorometil-imidazolidin-2-ona;
- 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-4-trifluorometil-imidazolidin-2-ona;

- 1-Benzotiazol-6-il-4,5-dimetil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-Benzotiazol-6-il-3-(6-fluoro-4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 3-(3-Benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida;
- 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-metil-5-trifluorometil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 5 1-Isotiazol-4-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(5-trifluorometil-tiofen-2-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-Benzotiazol-6-il-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(4-metil-tieno [3,2-c] piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-Benzotiazol-6-il-3-[4-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona;
- 10 1-Benzotiazol-6-il-3-(4-etil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(4-Metil-piridin-3-il)-3-(3-trifluorometil-1H-indazol-6-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-(3-Ciclopropil-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 3-Benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-Benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona;
- 15 1-Benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 3-Benzotiazol-6-il-4-metil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-Benzotiazol-6-il-4-metil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-Benzotiazol-6-il-4,5-dimetil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 1-Benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona; y
- 20 3-Benzotiazol-6-il-4-metil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Un compuesto de la reivindicación 1 que es 1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona que tiene la estructura:



- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 16 que comprende adicionalmente por lo menos un agente farmacéutico adicional en donde dicho por lo menos un agente farmacéutico adicional es un agente anticáncerígeno, agente quimioterapéutico, o compuesto antiproliferativo.
- 30

18. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o síndrome mediado por inhibición de Cyp17.

19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para uso en medicina.

5 20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19 para uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o síndrome mediado por inhibición de Cyp17.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, o uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la enfermedad, trastorno, o síndrome mediado por inhibición de Cyp17 es inflamación o cáncer.

10 22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, o uso de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el cáncer es cáncer de próstata.

23. La composición farmacéutica de la reivindicación 17 para uso en el tratamiento de cáncer, en donde el agente farmacéutico adicional que es un agente anticáncerígeno, agente quimioterapéutico, o compuesto antiproliferativo, se administra de forma simultánea con el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o el agente farmacéutico adicional que es un agente anticáncerígeno, agente quimioterapéutico, o compuesto antiproliferativo y el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 se administran de forma secuencial en cualquier orden.

15