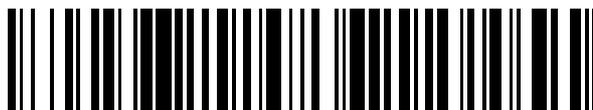


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 483 726**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.05.2008 E 08747285 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.05.2014 EP 2148880**

54 Título: **Inhibidores de la P70 S6 quinasa**

30 Prioridad:

11.05.2007 US 917331 P

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

07.08.2014

73 Titular/es:

**ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
LILLY CORPORATE CENTER
INDIANAPOLIS, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**DALLY, ROBERT, DEAN;
HUANG, JIANPING;
JOSEPH, SAJAN;
SHEPHERD, TIMOTHY, ALAN y
HOLST, CHRISTIAN L.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 483 726 T3

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

DESCRIPCIÓN

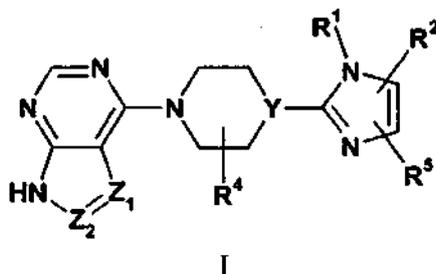
Inhibidores de la P70 S6 quinasa

Antecedentes de la invención

5 La p70 S6 quinasa es un efector corriente abajo de la fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K)/AKT/ diana en mamíferos de la ruta de señalización de la rapamicina (mTOR) y la p70 S6 quinasa se activa normalmente en muchos tumores sólidos humanos. La actividad de la p70 S6 quinasa regula la biogénesis del ribosoma, el crecimiento celular y la progresión del ciclo celular como respuesta a la estimulación mitogénica. Como tal, la supresión de la actividad de la p70 S6 quinasa bloqueará la biogénesis del ribosoma, la síntesis de proteínas exclusivas, el crecimiento celular, y la progresión del ciclo celular. Por lo tanto, existe una función para la p70 S6 quinasa en la proliferación de células tumorales y en la protección de células frente a la apoptosis. Además, inhibidores de la p70 S6 quinasa se describen como útiles en el tratamiento de infecciones, inflamación y formación de tumores, así como en enfermedades y trastornos metabólicos. (Documento WO 2005/117909, documento WO 2006/071819, documento WO 2006/046024, documento WO 2007/125321 y documento WO 2008/012635). La presente invención proporciona compuestos sorprendentemente potentes que inhiben la actividad de la p70 S6 quinasa. Además, los compuestos de la presente invención en particular están altamente biodisponibles.

Breve sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I:



en la que:

- 20 Y es CR⁶;
 Z₁ y Z₂ son independientemente CR³ o N, con la condición de que Z₁ y Z₂ no sean ambos N;
 R¹ es H o CH₃;
 R² es fenilo sustituido con un primer sustituyente seleccionado entre halo y trifluorometilo y además
 opcionalmente sustituido con un segundo sustituyente en el que dicho segundo sustituyente es halo;
 25 R³ es hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, o alquinilo C₂-C₆, en el que alquinilo C₂-C₆ está
 opcionalmente sustituido con hidroxilo;
 R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄;
 R⁶ es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 La invención también proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 En el presente documento se describe el uso de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para la inhibición de la p70 S6 quinasa. Además, en el presente documento se describe un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la inhibición de la p70 S6 quinasa en mamíferos. Además, en el presente documento se describe una composición farmacéutica adaptada para la inhibición de la p70 S6 quinasa que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más excipientes, vehículos, o diluyentes farmacéuticamente aceptables del mismo.

40 La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para la inhibición de la angiogénesis. Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la inhibición de la angiogénesis en mamíferos. Además, en el presente documento se describe una composición farmacéutica adaptada para la inhibición de la angiogénesis que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más excipientes, vehículos, o diluyentes farmacéuticamente aceptables del mismo.

la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de linfangioleiomiomatosis en mamíferos. Además, en el presente documento se describe una composición farmacéutica adaptada para el tratamiento de linfangioleiomiomatosis que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más excipientes, vehículos, o diluyentes farmacéuticamente aceptables del mismo.

Además, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso en terapia.

Descripción detallada de la invención

Los términos químicos generales usados en la fórmula mencionada anteriormente tienen sus significados habituales. Por ejemplo, el término "alquilo C₁-C₄" se refiere a una cadena alifática saturada, monovalente, lineal o ramificada de uno a cuatro átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, y t-butilo y similares. De forma análoga, el término "alquilo C₁-C₃" incluye metilo, etilo, e isopropilo y similares.

Tal como se usa en el presente documento, el término "alcoxi C₁-C₄" se refiere a una cadena de alquilo lineal o ramificada que tiene de uno a cuatro átomos de carbono unidos a un átomo de oxígeno. Los grupos alcoxi C₁-C₄ habituales incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc-butoxi y similares.

Tal como se usa en el presente documento, el término "Halo" se refiere a un átomo de cloro, bromo, yodo, o flúor, a menos que se indique de otro modo en el presente documento.

Tal como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo C₃-C₆" se refiere a un anillo totalmente saturado que comprende átomos de carbono y de hidrógeno e incluye ciclopropilo y ciclobutilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "alquinilo C₂-C₆" es una cadena de alquinilo lineal o ramificada que tiene de dos a seis átomos de carbono y un triple enlace, que incluye, pero no se limita, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, y similares.

Los compuestos de la presente invención son bases, y reaccionan en consecuencia con cualquiera de un número de ácidos orgánicos e inorgánicos para formar sales farmacéuticamente aceptables y la presente invención incluye las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a sales de los compuestos de Fórmula I que básicamente no son tóxicas para los organismos vivos. Dichas sales incluyen las sales farmacéuticamente aceptables que se enumeran en Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977), que son conocidas por el experto en la materia. Las sales de clorhidrato, mesilato, y tosilato (también conocido como p-tolueno sulfonato) son sales preferentes. Las sales de clorhidrato y de tosilato son las más preferentes.

Algunos de los compuestos de la presente invención tienen uno o más centros quirales y pueden existir en una diversidad de configuraciones estereoisoméricas. Como una consecuencia de estos centros quirales, los compuestos de la presente invención se presentan como racematos, mezclas de enantiómeros y como enantiómeros individuales, así como diastereómeros y mezclas de diastereómeros. Todos los racematos, enantiómeros, y diastereómeros mencionados están dentro del alcance de la presente invención. Los estereoisómeros y enantiómeros específicos de los compuestos de Fórmula I los puede preparar un experto habitual en la materia usando técnicas y procedimientos bien conocidos, tales como los que se desvelan en J. Jacques, y col., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley e Hijos, Inc., 1981, y en E.L. Eliel y S.H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", (Wiley-Interscience 1994), y en la Solicitud de Patente Europea N° EP-A-838448, publicada el 29 de abril de 1998. Ejemplos de resoluciones incluyen técnicas de recristalización o de cromatografía quiral.

El experto en la materia también observará que los compuestos de Fórmula I, en la que R¹ es hidrógeno o en la que Z₁ o Z₂ son N, existen como tautómeros. Aunque los tautómeros son estructuralmente distintos, el experto en la materia observará que existen en equilibrio y que se pueden interesar convertir fácil y rápidamente en condiciones habituales. (Véase, March, Advanced Organic Chemistry, Tercera Edición, Wiley Interscience, Nueva York, Nueva York (1985), páginas 66-70; y Allinger, Organic Chemistry, Segunda Edición, Worth Publishers, Nueva York, Nueva York, (1976), página 173). Como tal, la representación de un compuesto de Fórmula I en una sola forma tautomérica contempla ambas formas tautoméricas individualmente y mezclas de las mismas. De forma análoga, la nomenclatura de un compuesto de Fórmula I en la que, por ejemplo, R¹ es hidrógeno bien como 1H-imidazol o un 3H-imidazol contempla ambas formas tautoméricas.

Determinadas clases de compuestos de Fórmula I son inhibidores de la p70 S6 quinasa preferentes. Los siguientes párrafos describen dichas clases preferentes:

- a) Y es CR⁶;
- b) Y es CH;
- c) R¹ es H;
- d) R¹ es CH₃;
- e) Z₁ es CR³;

f) Z_1 es CH;

g) Z_2 es N;

h) R^2 es fenilo sustituido con un primer sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo y trifluorometilo, y además opcionalmente sustituido con un segundo sustituyente que es halo;

5 i) R^2 es fenilo sustituido con un primer sustituyente seleccionado entre halo y trifluorometilo y además sustituido con un segundo sustituyente que es halo;

j) R^2 es fenilo sustituido en la posición 3 o 4 con un primer sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo y trifluorometilo, y además opcionalmente sustituido con un segundo sustituyente que es halo.

10 k) R^2 es fenilo sustituido en la posición 3 o 4 con un primer sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo y trifluorometilo, y además sustituido con un segundo sustituyente que es halo.

l) R^2 es fenilo sustituido en la posición 3 con un primer sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo y trifluorometilo, y además opcionalmente sustituido la posición 4 con un segundo sustituyente que es halo;

m) R^5 es H;

15 n) El compuesto de Fórmula I es una base libre;

o) El compuesto de Fórmula I es una sal;

p) El compuesto de Fórmula I es la sal de clorhidrato;

q) El compuesto de Fórmula I es la sal de tosilato.

Otros compuestos preferentes de Fórmula I son aquellos en los que Y es CR^6 y R^1 es H o CH_3 . Compuestos adicionales preferentes de Fórmula I son aquellos en los que Y es CR^6 y R^1 es H o CH_3 ; y R^2 es fenilo sustituido con un primer sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo y trifluorometilo, y además opcionalmente sustituido con un segundo sustituyente que es halo.

20

Los compuestos preferentes de Fórmula I también incluyen aquellos en los que Y es CR^6 y R^1 es H o CH_3 ; R^2 es fenilo sustituido con un primer sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo y trifluorometilo, y además opcionalmente sustituido con un segundo sustituyente que es halo; R^5 es H; Z_1 es CR^3 y Z_2 es N.

25 Además, son preferentes los compuestos de Fórmula I en la que Y es CH; R^1 es H o CH_3 ; R^2 es fenilo sustituido con un primer sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo y trifluorometilo, y además opcionalmente sustituido con un segundo sustituyente que es halo; R^5 es H; Z_1 es CH; y Z_2 es N.

Además, son preferentes los compuestos de Fórmula I en la que Y es CH; R^1 es H o CH_3 ; R^2 es fenilo sustituido con un primer sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo y trifluorometilo, y además sustituido con un segundo sustituyente que es halo; R^5 es H; Z_1 es CH; y Z_2 es N.

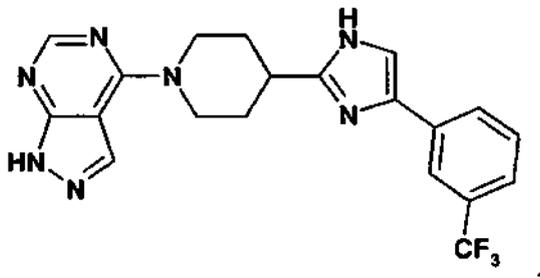
30

Los compuestos más preferentes de Fórmula I son aquellos en los que Y es CH; R^1 es H o CH_3 ; R^2 es fenilo sustituido en la posición 3 con un primer sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo y trifluorometilo, y además opcionalmente sustituido en la posición 4 con un segundo sustituyente que es halo; R^5 es H; Z_1 es CH; y Z_2 es N.

35 Además, los compuestos de Fórmula I más preferentes son aquellos en los que Y es CH; R^1 es H o CH_3 ; R^2 es fenilo sustituido en la posición 3 con un primer sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo y trifluorometilo, y además sustituido en la posición 4 con un segundo sustituyente que es halo; R^5 es H; Z_1 es CH; y Z_2 es N.

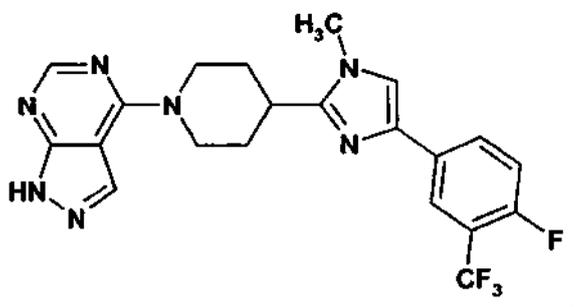
Son particularmente preferentes los compuestos de Fórmula I en la que Y es CH, Z_1 es CH y Z_2 en N.

40 El siguiente compuesto, 4-{4-[4-(3-(Trifluorometil)-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es especialmente el más preferente.

Además, el compuesto 4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina:

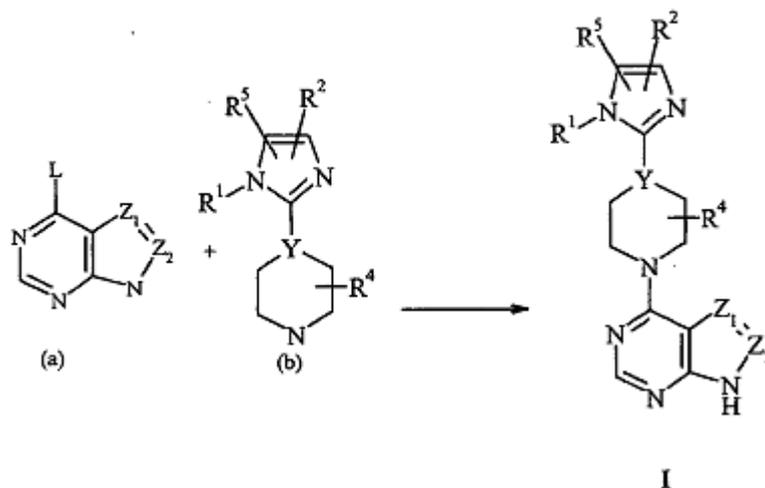


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es además especialmente el más preferente.

- 5 Los compuestos de Fórmula I son inhibidores de la p70 S6 quinasa y por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos metabólicos tales como obesidad, diabetes, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperaminoacidemia, e hiperlipidemia, y trastornos proliferativos, en particular glioblastoma multiforme, cáncer colorrectal, cáncer hepatocelular, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovarios, y carcinoma de células renales en mamíferos. Además, se ha encontrado que la ruta de la p70 S6 quinasa se activan
- 10 células de tumores benignos, tales como las asociadas con la linfangioleiomiomatosis (LAM). Véase el Journal of Biological Chemistry, 277: 34, 30958-30967 (2002), y Modern Pathology 19, 839-846 (2006). Por lo tanto, los inhibidores de la p70 S6 quinasa también pueden ser útiles en el tratamiento de LAM. Los inhibidores de la p70 S6 quinasa también son inhibidores útiles de la angiogénesis en mamíferos. Es preferente que el mamífero a tratar sea un ser humano.
- 15 Los compuestos de Fórmula I los puede preparar un experto habitual en la materia siguiendo técnicas y procedimientos conocidos en la técnica. Más específicamente, los compuestos de Fórmula I se pueden preparar tal como se establece en los esquemas, procedimientos, y ejemplos que se exponen a continuación. Un experto en la materia reconocerá que las etapas individuales en los siguientes esquemas se pueden variar para proporcionar los compuestos de Fórmula I. Los reactivos y los materiales de partida están fácilmente disponibles para alguien con una experiencia habitual en la materia. Todos los sustituyentes, a menos que se indique de otro modo, son tal como se han definido anteriormente. Algunos sustituyentes se han eliminado en los siguientes esquemas en beneficio de
- 20 la claridad y no se pretende que limiten las enseñanzas de los esquemas en modo alguno.

Los compuestos de Fórmula I se pueden reparar tal como se ilustra en el siguiente esquema en el que as R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , Z_1 , Z_2 e Y son como se han definido anteriormente, y L es un grupo saliente adecuado tal como halo.

ESQUEMA 1



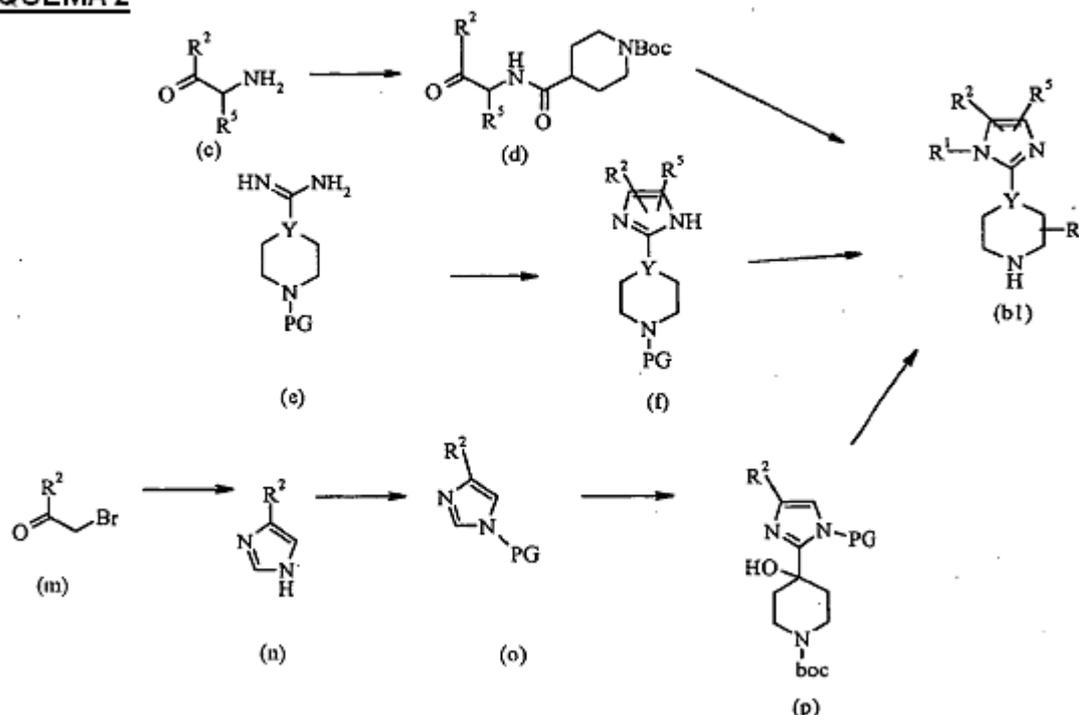
- 25 Un compuesto de pirazolopirimidina sustituida (o purina o pirrolopirimidina) de fórmula (a) se hace reaccionar con una piperidina sustituida de fórmula (b) para formar compuestos de Fórmula I. Por ejemplo, una solución de un compuesto de fórmula (a), la piperidina (b) y una base adecuada tal como trietilamina, diisopropiletilamina, o N-metilmorfolina, en un disolvente adecuado, tal como propanol o alcohol isopropílico se calientan a aproximadamente
- 30 70 °C-100 °C para proporcionar compuestos de Fórmula I, que a continuación se pueden aislar y, si fuera necesario

si se desea, se pueden purificar usando técnicas bien conocidas en la técnica, tales como cromatografía.

Los compuestos de fórmula (a) están disponibles en el mercado, o se pueden sintetizar con procedimientos conocidos por el experto en la materia. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (a) en la que Z_1 es CR^3 y Z_2 es N se pueden preparar a partir de alopurinol por reacción con un agente de cloración tal como cloruro de fosforilo y calentando a aproximadamente 80 °C-90 °C. Además, los compuestos de fórmula (a) se pueden sustituir, si se desea, en condiciones bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (a) en la que Z_1 o Z_2 es CR^3 se flaura después de la exposición a un agente de fluoración apropiado, tal como [1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octanobis(tetrafluoroborato)] en un disolvente adecuado o mezcla de disolventes adecuados, tales como acetonitrilo y ácido acético. Además, los compuestos de fórmula (a) en la que R^3 es alquilo o cicloalquilo se sintetizan con procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la dicloropirimidina se hace reaccionar con ciclopropano carbaldehído en presencia de una base fuerte tal como LDA, en un disolvente tal como THF, a temperaturas de enfriamiento para producir el alcohol necesario. La oxidación en presencia de óxido de cromo (VI) a 0 °C en un disolvente adecuado tal como acetona proporciona la cetona necesaria, que a continuación se hace reaccionar con hidrato de hidrazina en un disolvente adecuado tal como THF a temperatura ambiente para proporcionar compuestos de pirazolopirimidina sustituida con cicloalquilo de fórmula (a). Además, los procedimientos para producir compuestos en los que R^3 es alquínilo son conocidos por el experto en la materia. Por ejemplo, un compuesto clorado de fórmula (a), trimetilsililacetileno, en trietilamina y un disolvente adecuado tal como DMF y/o THF usando tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) ($Pd(Ph_3P)_4$) como catalizador para proporcionar el compuesto sustituido con etinilo de fórmula (a).

Los compuestos de piperidina (b) necesarios se pueden preparar tal como se ilustra en el siguiente esquema, en el que R^1 , R^2 , R^4 , R^5 e Y son tal como se han descrito previamente, y PG es un grupo protector adecuado.

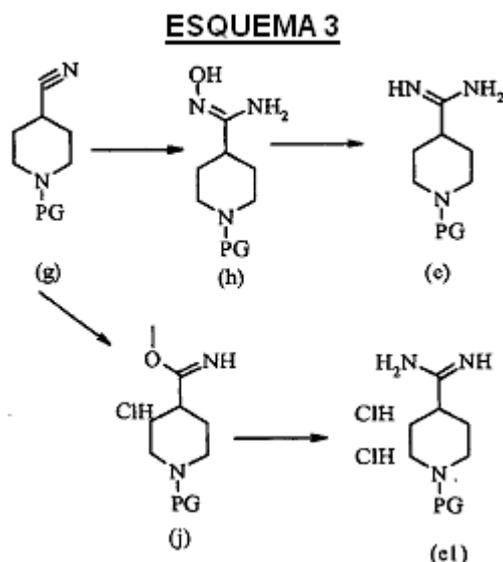
ESQUEMA 2



La amina (c) se hace reaccionar con una piperidina protegida en presencia de agentes de acoplamiento adecuados tales como cloroformiato de isobutilo, clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]-carbodiimida (EDC), o anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (PPA) y una base apropiada tal como N-metilmorfolina o trietilamina, en un disolvente adecuado tal como THF, cloruro de metileno, o N,N-dimetilformamida (DMF) a temperaturas reducidas para formar los compuestos de amida de fórmula (d). La imidazol piperidina (b) posterior, en la que Y es CR^5 se forma después de la exposición del compuesto (d) a acetato amónico o a cloruro de amonio en un recipiente cerrado herméticamente, o para los compuestos en los que R^5 es H, después de la exposición al calor con microondas a presión. Como alternativa, los compuestos de fórmula (b1) se pueden formar haciendo reaccionar la amidina (e) con una halo cetona apropiada en un disolvente adecuado, tal como DMF o acetona, en presencia de una base, tal como carbonato potásico o carbonato sódico, seguido de desprotección en condiciones bien conocidas por el experto en la materia. Las hidroxipiperidinas de fórmula (b1) también se pueden sintetizar haciendo reaccionar un bromuro de fenacilo de fórmula (m) con formamida en presencia de calor. A continuación, el imidazol (n) se añade a un disolvente adecuado tal como THF, se enfría, y se trata con un grupo protector de nitrógeno tal como cloruro de 2,2-(trimetilsilil)etoxi-metilo en presencia de hidruro sódico a la vez que se permite que la mezcla de reacción se caliente

a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto intermedio de fórmula (o). A continuación, el imidazol protegido posterior se puede tratar con un agente de metalación, tal como n-butillitio, en un disolvente inerte, tal como THF, a temperaturas reducidas y en una atmósfera inerte. Esta mezcla se trata con una piperidinona sustituida apropiadamente y se permite que caliente a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 h para dar compuestos del tipo (p). El tratamiento del compuesto intermedio (p) con un ácido acuoso tal como HCl 1 N a temperaturas elevadas proporciona (b1).

Las amidinas necesarias se pueden sintetizar tal como se describe en el esquema 3, en el que PG es un grupo protector adecuado:



10 La amidina (e) se produce fácilmente a partir de nitrilos. Más específicamente, el clorhidrato de hidroxilamina disuelto en un disolvente adecuado, tal como agua, se hace reaccionar con cianopiperidina (g) en presencia de una base tal como carbonato sódico en un disolvente adecuado, tal como en metanol y se expone al calor para proporcionar la hidroxycarbamimidatoil-piperidina (h). A continuación, la hidroxycarbamimidatoilpiperidina (h) en un disolvente adecuado, tal como ácido acético, se hidrogena mediante catalizador de paladio en presencia de anhídrido del ácido acético para proporcionar la amidina (e).

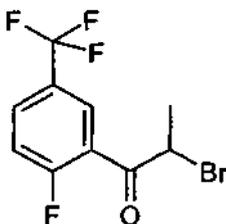
Como alternativa, un ácido carboximídico (j) se forma por disolución de la cianopiperidina (g) en un disolvente adecuado tal como metanol, se enfría, y a continuación se hace reaccionar con gas de cloruro de hidrógeno. A continuación, se produce la amidina por tratamiento del ácido carboximídico (j) con amoníaco en metanol, y a continuación se satura la mezcla con gas amoníaco.

20 El experto en la materia observará que no todos los sustituyentes en los compuestos de Fórmula I tolerarán determinadas condiciones de reacción usadas para sintetizar los compuestos. Estos restos se pueden introducir en un punto conveniente en la síntesis, o se pueden proteger y a continuación desproteger si fuera necesario o si se desea. El experto en la materia también observará que los grupos protectores se pueden retirar en cualquier punto conveniente en la síntesis de los compuestos de la presente invención. Los procedimientos para introducir y retirar los grupos protectores de nitrógeno son bien conocidos en la técnica; véase, por ejemplo, Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., John Wiley e Hijos, Nueva York, Capítulo 7 (1999). Además, el experto en la materia observará que en muchas circunstancias, el orden en el que se introducen los restos no es crítico. El orden en particular de las etapas necesarias para producir los compuestos de Fórmula I depende del compuesto en particular que se está sintetizando, el compuesto de partida y de la inestabilidad relativa de los restos sustituidos.

30 Las abreviaturas, símbolos y términos usados en los ejemplos y en los ensayos tienen los siguientes significados: BuOH = butanol, DCM = diclorometano, DMF = N,N-dimetilformamida, EtOAc = acetato de etilo, EtOH = etanol, MeOH = metanol, Pd(OH)₂/C = hidróxido de paladio sobre carbono (catalizador de Pearlman), h = hora(s), LDA = diisopropilamida de litio, EDCI = clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, Et₂O = éter dietílico, Et₃N (o TEA) = trietilamina, NaBH(OAc)₃ = triacetoxiborohidruro sódico, TBAF = fluoruro de tetrabutil amonio, Tf₂O = anhídrido trifluorometanosulfónico, THF = tetrahidrofurano.

Preparación 1

2-Bromo-1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona



- 5 La adición lenta de una solución de bromo (3,34 g, 0,95 equiv.) en diclorometano (80,00 ml) a una solución de 2-fluoro-5-(trifluorometil)propiofenona (5 g, 22,03 mmol) en diclorometano (80 ml) se hace con agitación de modo que el color marrón del bromo simplemente desaparece. Lavar la mezcla de reacción con NaHCO₃ saturado, secar sobre Na₂SO₄ y concentrar para proporcionar 6,22 g del material en bruto.
MS(ES): $m/z = 301,2$ [M+2H].

Los compuestos de las Preparaciones 2-5-D se pueden preparar básicamente tal como se ha descrito en la Preparación 1.

Preparación	Compuesto	MS(ES): m/z [M+2H]
2	2-Bromo-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona	301,2
3	2-Bromo-1-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-etanona	285,2
4	2-Bromo-1-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etanona	287,2
5	2-Bromo-1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etanona	287,2
5-A	2-Bromo-1-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona	281
5-B	2-Bromo-1-(3-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona	281,2
5-C	2-Bromo-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-propan-1-ona	265,2
5-D	2-Bromo-1-(3-fluorofenil)-propan-1-ona	231,2

Preparación 6

10 Clorhidrato de 2-amino-1-(3-(trifluorometil)fenil)etanona

- Añadir bromuro de 3-(trifluorometil)fenacilo (10 g, 37,4 mmol) a una solución de hexametilentetramina (HMTA) (5,80 g, 41,3 mmol) en tetracloruro de carbono (100 ml). Agitar a temperatura ambiente durante una noche. Filtrar el precipitado y suspender la torta de filtro en etanol (200 ml). Diluir la mezcla con ácido clorhídrico concentrado (28 ml), y agitar la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Filtrar el precipitado, y concentrar el filtrado al vacío para proporcionar un sólido de color blanquecino. Recristalizar los sólidos a partir de ácido clorhídrico concentrado al 1 % caliente en 2-propanol con cuidado de no enfriar por debajo de la temperatura ambiente para proporcionar clorhidrato de 2-amino-1-(3-(trifluorometil)fenil)etanona (7,67 g, 86 %).
MS(APCI): $m/z = 204$ [M + H].

- 20 Los compuestos de las Preparaciones 7 y 8-14 se pueden preparar básicamente tal como se ha descrito en la Preparación 6.

Preparación	Compuesto	Datos Físicos
7	Clorhidrato de 2-amino-1-(4-(trifluorometil)-fenil)etanona	MS (APCI): $m/z = 204$ [M + H]
9	Clorhidrato de 2-amino-1-(4-clorofenil) etanona	RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,05-8,02 (m, 2H), 7,69-7,66 (m, 2H), 4,59 (s, 2H)
10	Clorhidrato de 2-amino-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanona	RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,44-8,35 (m, 2H), 7,98-7,80 (m, 1H), 5,11-4,90 (m, 2H), 4,73-4,68 (m, 2H)
11	Clorhidrato de 2-amino-1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etanona	RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,55-8,40 (s a, 2H), 8,15 (d, <i>J</i> = 18 Hz, 2H), 7,98-7,80 (m, 1H), 5,11-4,90 (m, 2H), 4,73-4,68 (m, 2H)

(continuación)

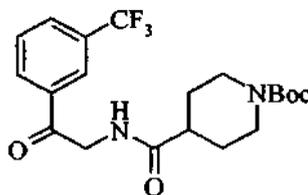
Preparación	Compuesto	Datos Físicos
12	Clorhidrato de 2-amino-1-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etanona	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ: 3,93 (2H, s), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,10 (1H, s), 8,16 (1H, s), 8,18 (3H, s).
13	Clorhidrato de 2-amino-1-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-etanona	MS(ES): m/z = 238,2 [M + H]
14	Clorhidrato de 2-amino-1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etanona	MS(ES): m/z = 222,2 [M + H]

Preparación 18Sal del ácido 2-amino-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona tolueno-4-sulfónico

- 5 Añadir azida sódica (640,94 mg; 1,05 equiv; 9,76 mmoles) en una porción a una solución de 2-Bromo-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona (2,78 g; 1,00 equiv; 9,30 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml). Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Filtrar los sólidos y lavar con THF. Añadir la azida en bruto (1,00 equiv; 9,30 mmoles; 2,43 g) a una solución de trifetilfosfina (1,06 equiv; 9,86 mmoles; 2,61 g) y Ácido p-toluenosulfónico (2,2 equiv; 20,47 mmoles; 3,56 g) en tetrahidrofurano (15 ml) a 20 °C. Agitar la mezcla durante una noche. Filtrar el sólido, a continuación lavar con THF para obtener 920 mg (24 %) del compuesto del título.
- 10 MS(ES): m/z = 236,2 [M + H].

Los compuestos de las Preparaciones 18A a 18-D se pueden preparar básicamente tal como se ha descrito en la Preparación 18.

Preparación	Compuesto	MS(ES): m/z [M+H]
18-A	Sal del ácido 2-amino-1-(4-trifluorometilfenil)-propan-1-ona tolueno-4-sulfónico	217,2
18-B	Sal del ácido 2-amino-1-(3-trifluorometilfenil)-propan-1-ona tolueno-4-sulfónico	217
18-C	Sal del ácido 2-amino-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-propan-1-ona tolueno-4-sulfónico	210
18-D	Sal del ácido 2-amino-1-(3-fluorofenil)-propan-1-ona tolueno-4-sulfónico	167

15 Preparación 194-(2-Oxo-2-(3-(trifluorometil)fenil)etilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 20 Añadir N-metilmorfolina (13,0 ml, 118 mmol) a una solución de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidina-4-carboxílico (11,2 g, 48,8 mmol) en THF (400 ml) a -10 °C y agitar durante 5 min. Añadir cloruro de isobutilo (5,1 ml, 38,8 mmol) y continuar la agitación a -10 °C durante 2 h. Añadir clorhidrato de 2-amino-1-(3-(trifluorometil)fenil)etanona (9,35 g, 39,0 mmol) y continuar la agitación durante 1 h. Añadir cloruro de metileno (500 ml) a la mezcla y filtrar. lavar el filtrado con bicarbonato sódico acuoso sat. (400 ml) y concentrar al vacío. Purificar el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (columna RediSep de 330 g, eluyendo con un gradiente de un 0 % a un 100 % de acetato de etilo:hexano, 6,0 l) para proporcionar 4-(2-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenil)etilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (9,72 g, 60 %). MS (APCI): m/z = 315 [M - C₅H₈O₂ + H]⁺.
- 25

Los compuestos de las Preparaciones 20 y 22-25 se pueden preparar básicamente tal como se ha descrito en la Preparación 19.

Preparación	Compuesto	Datos Físicos MS(APCI)
20	4-(2-Oxo-2-(4-(trifluorometil)fenil)-etilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	$m/z = 315$ [M - C ₅ H ₈ O ₂ + H] ⁺
22	4-(2-(4-Clorofenil)-2-oxoetilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	$m/z = 280$ [M - C ₅ H ₈ O ₂ + H] ⁺
23	4-(2-(2,4-Diclorofenil)-2-oxoetilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	$m/z = 315$ [M - C ₅ H ₈ O ₂ + H] ⁺
24	4-(2-(4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoetilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	$m/z = 433$ [M+H]
25	4-(2-(3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-oxoetilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	$m/z = 433$ [M + H]

Preparación 27

Éster de *terc*-butilo del ácido 4-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-2-oxo-etilcarbamoil]-piperidina-1-carboxílico

5 Añadir dimetilformamida (20 ml) a una mezcla de sal del ácido 2-amino-1-(4-fluoro-3trifluorometil-fenil)-propan-1-ona tolueno-4-sulfónico (900 mg; 1,00 equiv; 2,21 mmoles) y ácido 1-Boc-piperidina-4-carboxílico (Boc-Inp-OH) (613,96 mg, 1,20 equiv; 2,65 mmoles) a temperatura ambiente. Añadir N-metilmorfolina (6,00 equiv; 13,26 mmoles; 1,46 ml) a la solución anterior, a continuación anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (1,50 equiv; 3,31 mmoles; 862,14 µl) a 0 °C. Calentar la mezcla a temperatura ambiente mientras se agita durante una hora. Diluir la mezcla con EtOAc, lavar con agua, ácido cítrico 1 M, agua, NaHCO₃ saturado, y cloruro sódico acuoso saturado y secar sobre Na₂SO₄. Purificar el residuo por disolución en CH₂Cl₂, cargando sobre una columna de gel de sílice y eluyendo con EtOAc para dar 500 mg (51 %) del compuesto del título.

10 MS(ES): $m/z = 445,2$ [M - H].

Los compuestos de las Preparaciones 30-32D se pueden preparar básicamente tal como se ha descrito en la Preparación 27.

Preparación	Compuesto	MS(ES)
30	Éster de <i>terc</i> -butilo del ácido 4-[2-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-piperidina-1-carboxílico	$m/z = 449$ [M ⁺ +H]
31	Éster de <i>terc</i> -butilo del ácido 4-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-piperidina-1-carboxílico	$m/z = 433$ [M ⁺ +H]
32	Éster de <i>terc</i> -butilo del ácido 4-[2-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-piperidina-1-carboxílico	$m/z = 433$ [M ⁺ +H]
32-A	4-(1-Oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamoil)-piperidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	$m/z = 428,2$ [M ⁺ +H]
32-B	4-(1-Oxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamoil)-piperidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	$m/z = 428$ [M ⁺ +H]
32-C	4-(1-Oxo-1-(3-cloro-4-fluorofenil)propan-2-ilcarbamoil)-piperidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	$m/z = 412$ [M ⁺ +H]

15

(continuación)

Preparación	Compuesto	MS(ES)
32-D	4-(1-Oxo-1-(3-fluorofenil)propan-2-ilcarbamoil]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	$m/z = 378$ [M ⁺ +H]

Preparación 33

4-(4-(3-(Trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina

- 5 Calentar en microondas una mezcla de 4-(2-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenil)etilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,5 g, 6,09 mmol) y NH₄Cl (1,68 g, 31,4 mmol) en etanol (20 ml) a 300 W, 120 °C, y 1379 kPa durante 16 h en un aparato de microondas CEM Discover. Enfriar la mezcla a temperatura ambiente. Repetir el procedimiento con una segunda porción de 4-(2-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenil)etilcarbamoil)-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,35 g, 5,67 mmol) y NH₄Cl (1,8 g, 33,6 mmol) en etanol (20 ml) usando el mismo microondas y programa de calentamiento. Enfriar la mezcla a temperatura ambiente. repetir el procedimiento anterior con una tercera porción de 4-(2-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenil)etilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 4,82 mmol) y NH₄Cl (1,34 mg, 25,0 mmol) en etanol (15 ml) a 300 W, 160 °C, y 1379 kPa durante 12 h en un aparato de microondas. Enfriar la mezcla a temperatura ambiente. Combinar los lotes, adsorber sobre gel de sílice, y concentrar al vacío. Purificar el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (columna RediSep de 120 g, eluyendo con un gradiente de un 0 % a un 100 % de CMA:cloruro de metileno, 3 l) para proporcionar 4-(4-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina (3,40 g, 75 %).
- 15 MS (APCI): $m/z = 296$ [M + H].

Los compuestos de las Preparaciones 34-35 se pueden preparar básicamente tal como se ha descrito en la Preparación 33.

Preparación	Compuesto	Datos Físicos
34	4-(4-(4-(Trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina	MS (APCI): $m/z = 296$ [M + H]
35	4-(4-(2,4-Diclorofenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina	MS (ES): $m/z = 296$ [M + H]

20

Preparación de Referencia 36

Clorhidrato de 4-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)piperidina

- 25 Calentar en microondas una mezcla de 4-(2-oxo-2-feniletcarbamoil)-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 2,88 mmol) y NH₄Cl (0,462 g, 8,65 mmol) en etanol (12 ml) a 300 W, 160 °C, y 1400 kPa durante 11 h en un microondas Personal Chemistry. Enfriar la mezcla a temperatura ambiente, añadir gel de sílice (5 ml), y concentrar la mezcla al vacío. Purificar el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (columna RediSep de 80 g, eluir con un gradiente de un 0 % a un 100 % de CMA/cloruro de metileno durante 60 min, 60 ml/min) para proporcionar 4-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)piperidina (0,418 g, 64 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Añadir 4-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)piperidina (0,060 g, 0,26 mmol) a cloruro de metileno (15 ml) y ácido clorhídrico concentrado (28 µl). Agitar la mezcla durante 45 min, a continuación concentrar la mezcla *al vacío* para proporcionar clorhidrato de 4-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)piperidina (0,070 g, 99 %).
- 30 MS (APCI): $m/z = 228$ [M + H].

El compuesto de la Preparación 37 se puede preparar básicamente tal como se ha descrito en la Preparación 36.

Preparación	Compuesto	Datos Físicos
37	Clorhidrato de 4-(4-(4-clorofenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina	MS (APCI): $m/z = 262$ [M + H]

35 Preparación 38

Clorhidrato de 4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina

- 40 Calentar en microondas una mezcla de 4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)2-oxo-etilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,7 g, 3,92 mmol) y NH₄Cl (0,579 g, 10,8 mmol) en etanol (17 ml) a 300 W, 120 °C, y 1400 kPa durante 12 h en un microondas Personal Chemistry. Enfriar la mezcla a temperatura ambiente y añadir gel de sílice (20 g). Purificar el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (columna RediSep de 330 g, eluir con un gradiente de un 0 % a un 100 % de CMA/cloruro de metileno durante 30 min y mantener a un 100 % de CMA durante un periodo adicional de 30 min, 100 ml/min) para proporcionar 4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-

imidazol-2-il)piperidina (600 mg, 51 %).
MS (APCI): $m/z = 314$ [M+H].

- 5 Suspender 4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidina (250 mg, 0,80 mmol) en metanol (20 ml) y añadir cloruro de hidrógeno (2 M en éter dietílico, 0,798 ml, 0,80 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante 30 min. Concentrar la mezcla al vacío, y añadir agua (15 ml) y acetonitrilo (5 ml). Liofilizar la mezcla para proporcionar un sólido de color blanquecino. Secar el sólido al vacío a 100 °C durante 2 h para proporcionar clorhidrato de 4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidina en forma de un sólido de color blanquecino (220 mg, 79 %). MS (APCI): $m/z = 314$ [M + H].

Preparación 39

10 Clorhidrato de 4-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidina

- 15 Calentar en microondas una mezcla de 4-(2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-oxoetilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (517 mg, 1,19 mmol) y NH₄Cl (350 mg, 6,54 mmol) en etanol (2 ml) a 300 W, 120 °C, y 1379 kPa con potencia máxima funcionando durante 12 h en un microondas CEM Discover. Enfriar la mezcla a temperatura ambiente y añadir gel de sílice (~5 g). Purificar el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (columna RediSep de 40 g, eluir con un gradiente de un 0 % a un 100 % de CMA/cloruro de metileno durante 60 min, 40 ml/min) para proporcionar 4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidina (228 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (APCI): $m/z = 314$ [M + H].

- 20 Disolver el producto (29 mg) en metanol (2 ml) y añadir cloruro de hidrógeno (2 M en éter dietílico, 95 µl) y agitar a temperatura ambiente durante 30 min. Concentrar la mezcla al vacío, añadir agua (10 ml), y liofilizar para proporcionar clorhidrato de 4-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidina (29 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (APCI): $m/z = 314$ [M + H].

Preparación 41

Éster de terc-butilo del ácido 4-(N-hidroxicarbamimidoil)-piperidina-1-carboxílico.

- 25 Disolver clorhidrato de hidroxilamina (1,65 g; 4,99 equiv; 23,74 mmoles) en agua (5 ml) y añadir carbonato sódico (2,53 g; 23,87 mmoles). Colocar éster de terc-butilo del ácido 4-ciano-piperidina-1-carboxílico (1 g; 1,00 equiv; 4,76 mmoles) (Astatech) en un vial pequeño y disolver en metanol (6 ml; 148,25 mmoles), a continuación añadir al matraz que contiene la hidroxilamina. Calentar la mezcla a reflujo con agitación y mantener durante 3 h. Retirar el metanol por evaporación y extraer la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 100 ml). Lavar las sustancias orgánicas combinadas con agua (1 x 100 ml), secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar hasta un sólido de color blanco. Secar a presión reducida para obtener 1,05 g (91 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LCMS: $m/z = 188,2$ [M - tBu, M + H]

Preparación 42

35 Éster de terc-butilo del ácido 4-carbamimidoil-piperidina-1-carboxílico

- 40 Disolver Éster de terc-butilo del ácido 4-(N-hidroxicarbamimidoil)-piperidina-1-carboxílico (9,7 g 1,00 equiv; 39,9 mmoles) en metanol (300 ml) y añadir ácido acético (2 equiv, 79,73 mmoles; 4,6 ml), y Níquel Raney lavado con metanol (2,7 g). Calentar la reacción hasta 50 °C, a continuación hidrogenar con 101 kPa de gas hidrógeno durante 4,5 horas. Filtrar la mezcla de reacción a través de Celite y concentrar a presión reducida. Suspender el sólido en éter dietílico, filtrar y secar a presión reducida para dar 10,39 g de éster de terc-butilo del ácido 4-carbamimidoil-piperidina-1-carboxílico. MS (ES): $m/z = 228$ [M + H].

Preparación 43

Sal del ácido acético del éster de terc-butilo del ácido 4-carbamimidoil-piperidina-1-carboxílico

- 45 Añadir Pd al 10 %/C (0,079 g; 37,12 µmoles) al éster de terc-butilo del ácido 4-(N-Hidroxicarbamimidoil)-piperidina-1-carboxílico (805 mg; 1,00 equiv; 3,31 mmoles) en ácido acético (15 ml; 261,77 mmoles) y anhídrido de ácido acético (0,5 ml; 5,29 mmoles). Hidrogenar a temperatura ambiente durante 7 h a 138 kPa. Purgar el matraz con nitrógeno para proporcionar 1,2 g de una espuma. Triturar con acetonitrilo y filtrar para proporcionar 270 mg (28 %) del producto en forma de un sólido de color blanco. MS (ES): $m/z = 228,0$ [M + H].

Preparación 44Sal de clorhidrato de 4-[4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina.

5 Suspendir la sal del ácido acético del Éster de terc-butilo del ácido 4-diaminometil-piperidina-1-carboxílico (685 mg; 1,00 equiv; 2,38 mmoles) en dimetilformamida (10 ml; 129,33 mmoles) y añadir carbonato potásico en polvo (1400 mg; 10,13 mmoles). Agitar 10 minutos a temperatura ambiente y a continuación añadir 2-Bromo-1-(3-cloro-fenil)-etanona (1400 mg; 6,00 mmoles) disuelta en 4 ml de DMF gota a gota a la amidina a temperatura ambiente. Después de 3 h, diluir la reacción con acetato de etilo y lavar con bicarbonato sódico ac. al 50 %. Secar la fase orgánica sobre sulfato sódico, filtrar y concentrar hasta un aceite en bruto. Purificar usando cromatografía ISCO sobre una columna biotage 40M, eluyendo con un gradiente de DCM a MeOH al 6 %/DCM. Concentrar las fracciones apropiadas para dar un rendimiento de un 20 % del éster de terc-butilo del ácido 4-[4-(3-Cloro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico. MS (ES): $m/z = 262,0$ [M + H].

15 Disolver el Éster de terc-butilo del ácido 4-[4-(3-cloro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (171 mg; 472,54 μ moles) en diclorometano (3 ml; 46,80 mmoles) y añadir lentamente cloruro de hidrógeno (4 ml; 16,00 mmoles) (HCl 4 M en dioxano) a temperatura ambiente. Agitar la solución 1 h. Concentrar al vacío (2 x DCM) para dar sal de clorhidrato de 4-[4-(3-Cloro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina. MS (ES): $m/z = 262,0$ [M + H].

Los compuestos de las Preparaciones 45-47A se pueden preparar básicamente tal como se ha descrito en la Preparación 44.

Preparación	Compuesto	MS (ES): $m/z = [M + H]$
45	Sal de clorhidrato de 4-[4-(2,4-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina	264,0
46	Clorhidrato de 4-[4-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina	280,0
47-A	4-(4-(3-Bromofenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	408,0

Preparación 4820 1-Bencil-piperidina-4-carbonitrilo

Añadir 4-Cianopiperidina (7,19 g; 1,00 equiv; 65,269 mmoles); benzaldehído (1,05 equiv; 68,533 mmoles; 7,0 ml), a continuación triacetoxiborohidruro sódico (1,3 equiv., 84,85 mmoles; 18,73 g) a ácido acético al 2 % (v/v) en tetrahidrofuran (435 ml) y agitar rápidamente hasta reacción completa. Diluir con acetato de etilo y lavar con bicarbonato sódico sat., cloruro sódico acuoso saturado, secar con MgSO₄, filtrar, evaporar a presión reducida para dar 13,0 g de aceite. Disolver en éter (~300 ml), filtrar, y añadir lentamente 60 ml de HCl 1 M en éter. Enfriar en un baño de hielo. Filtrar, aclarar con éter, secar al vacío y recoger 13,616 g (57,51 mmol, 88 %) de 1-bencil-piperidina-4-carbonitrilo. MS (ES): $m/z = 201$ [M + H].

Preparación 4930 Clorhidrato del éster de metilo del ácido 1-bencil-piperidina-4-carboximídico

Disolver Clorhidrato de 1-bencil-piperidina-4-carbonitrilo (1,00 equiv; 57,3 mmoles; 13,57 g) en 75 ml de MeOH y enfriar en un baño de hielo. Saturar con gas HCl durante 25 minutos, a continuación retirar el baño de hielo y agitar durante 3 horas. Evaporar a presión reducida para dar 17,47 g (65,0 mmol, 113 %) de clorhidrato del éster de metilo del ácido 1-bencil-piperidina-4-carboximídico. MS (ES): $m/z = 233$ [M + H].

Preparación 50Diclorhidrato de 1-bencil-piperidina-4-carboxamida

40 Disolver clorhidrato del éster de metilo del ácido 1-bencil-piperidina-4-carboximídico (17,47 g 1,00 equiv; 65 mmoles) en amoniaco 2 M en metanol (~350 ml). Saturar con gas amoniaco durante 15 min. Agitar durante 18 horas y evaporar. Coevaporar con metanol seco. Seca a alto vacío para dar 18,29 g (63,03 mmol, 97 %) de diclorhidrato de 1-bencil-piperidina-4-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo claro. MS (ES): $m/z = 218$ [M + H].

Preparación 511-Bencil-4-[5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina

45 Disolver diclorhidrato de 1-bencil-piperidina-4-carboxamida (2 g; 1,00 equiv; 6,89 mmoles) en dimetilformamida (90

5 ml). Añadir carbonato potásico en polvo (4 equiv; 27,56 mmoles; 3,8095 g) y calentar a ~45 °C. Añadir bromuro de 3-cloro-4-fluoro-fenacilo (2,00 equiv; 13,782 mmoles; 3,5366 g) en 8 ml con DMF gota a gota durante 40 minutos. Diluir con 50 ml de acetato de etilo, agitar 5 min y filtrar. Evaporar y repartir con acetato de etilo/ bicarbonato sódico sat., lavar la fase orgánica con agua, a continuación con cloruro sódico acuoso saturado. Secar con MgSO₄, filtrar y evaporar hasta obtener una espuma de color rojo. Purificar sobre gel de sílice ultrarrápido con MeOH al 0-10 %/ACN. Combinar fracciones para dar 1,9772 g (5,346 mmol, 78 %) de 1-Bencil-4-[5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina. MS (ES): $m/z = 370$ [M + H].

Los compuestos de las Preparaciones 52-53 se pueden preparar básicamente tal como se ha descrito en la Preparación 51.

Preparación	Compuesto	MS (ES): $m/z = [M + H]$
52	1-Bencil-4-[5-(3,4-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina	368
53	1-Bencil-4-[4-(4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina	336,0

10 Preparación 54

Diclorhidrato de 4-[5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina

15 Disolver 1-bencil-4-[5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina (1,00 equiv; 1,595 mmoles; 590 mg), N,N,N',N'-tetrametil-1,8-naftalenodiamina (1 equiv; 1,595 mmoles; 341,8 mg) en 1,2-dicloroetano (12 ml) y enfriar en un baño de hielo. Añadir cloroformiato de 1-cloroetil (3 equiv; 4,785 mmoles; 517 µl) y calentar a reflujo durante 1 hora. Enfriar a TA y filtrar a través de gel de sílice con un tapón de 1 cm, aclarar con DCM. Evaporar para dar 760 mg de espuma. Disolver en MeOH y calentar a reflujo durante 6 horas. Evaporar para dar 556,3 mg (99 %) de diclorhidrato de 4-[5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en forma de una espuma de color amarillo. MS (ES): $m/z = 280$ [M + H].

20 Los compuestos de las Preparaciones 55-56 se pueden preparar básicamente tal como se ha descrito en la Preparación 54.

Preparación	Compuesto	MS (ES): $m/z = [M + H]$
55	diclorhidrato de 4-[5-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina	330
56	diclorhidrato de 4-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina	297

Preparación 57

4-[4-(4-Fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina

25 Hidrogenar 1-Bencil-4-[4-(4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en Pd(OH)₂ al 20 %/C (catalizador de Pearlman) (0,15 g) en 125 ml de 2B EtOH, a 30 °C durante 23 h a 414 kPa. Filtrar y concentrar para producir el compuesto del título en forma de un aceite. MS (ES): $m/z = 246,0$ [M + H].

El compuesto de la Preparación 59 se puede preparar básicamente tal como se ha descrito en la Preparación 57.

Preparación	Compuesto	MS (ES): $m/z = [M + H]$
59	4-[4-(3,4-Difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina (NH ₄ CO ₂)	264,0

Preparación 60

4-(4-(3-(Trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

30 Añadir 4-(4-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina (795 mg, 2,69 mmol) a una solución de CH₂Cl₂ (25 ml) y THF (25 ml) en atmósfera de nitrógeno seguido de trietilamina (0,985 ml, 5,64 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (650 mg, 2,96 mmol). Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Concentrar la mezcla al vacío y purificar el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (columna RediSep de 120 g, eluir con un gradiente de un 0 % a un 100 % de acetato de etilo/hexanos, durante 35 min, 85 ml/min) para proporcionar 4-(4-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (550 mg, 51 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (APCI): $m/z = 396$ [M + H].

El compuesto de la Preparación 61 se puede preparar básicamente tal como se ha descrito en la Preparación 60.

Preparación	Compuesto	Datos Físicos
61	4-(4-(4-(Trifluorometil)fenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	MS (APCI): $m/z = 396$ [M + H].

Preparación 624-(1-Metil-4-(3-(trifluorometil)fenil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 5 Añadir 4-(4-(3-(trifluorometil)fenil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (540 mg, 1,36 mmol) a éter dietílico (100 ml) y enfriar a 0 °C. Añadir hidruro sódico (55 mg, 1,5 mmol, al 60 % en aceite mineral) a la mezcla seguido de yoduro de metilo (0,142 ml, 2,72 mmol). Agitar la mezcla durante 1 h a 0 °C y calentar a temperatura ambiente. Añadir THF (40 ml) y agitar la mezcla durante 12 h. Concentrar la mezcla, y purificar el residuo por
- 10 cromatografía sobre gel de sílice (columna RediSep de 120 g, eluir con un gradiente de un 0 % a un 100 % de acetato de etilo:hexano, durante 40 min, 85 ml/min) para proporcionar 4-(1-metil-4-(3-(trifluorometil)fenil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (425 mg, 76 %).
- MS (APCI): $m/z = 410$ [M + H].

Los compuestos de las Preparaciones 63 y 63A se pueden preparar básicamente tal como se ha descrito en la Preparación 62.

Preparación	Compuesto	Datos Físicos
63	4-(1-Metil-4-(4-(trifluorometil)-fenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	MS (APCI): $m/z = 410$ [M + H]
63-A	4-(4-(3-bromofenil)-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	MS(ES): $m/z = 422$ (M+H)

Preparación 64Diclorhidrato de 4-(1-metil-4-(3-(trifluorometil)fenil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidina

- 15 Añadir cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 5 ml, 20 mmol) a una solución de 4-(1-metil-4-(3-(trifluorometil)fenil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 1,10 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno y agitar durante 2 h. Concentrar la mezcla al vacío para proporcionar diclorhidrato de 4-(1-metil-4-(3-(trifluorometil)fenil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidina (435 mg, > 99 %). MS (APCI): $m/z = 310$ [M + H].

El compuesto de la Preparación 65 se puede preparar básicamente tal como se ha descrito en la Preparación 64.

Preparación	Compuesto	Datos Físicos
65	Diclorhidrato de 4-(1-metil-4-(4-(trifluorometil)fenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)piperidina	MS (APCI): $m/z = 310$ [M + H]

Preparación 66Éster de *terc*-butilo del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

- 25 Añadir acetato amónico (3,24 g, 41,63 mmoles) a una solución de 4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoetilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (600 mg, 1,00 equiv; 1,39 mmoles) en 1-Butanol (7 ml), seguido de trietilamina (1 equiv; 193,40 μ l). Agitar la mezcla a 160 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 horas. Retirar el disolvente al vacío mediante co-evaporación con tolueno y CH₂Cl₂. Volver a disolver el producto en bruto en EtOAc, lavar con agua, secar sobre Na₂SO₄ y concentrar. Purificar el residuo a través de cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc : Hexano (6 : 4) para ofrecer 280 mg (rendimiento de un 49 %) del compuesto del título.
- LCMS: MS(IS): $m/z = 314,2$ [M + H].

- 30 Los compuestos de las Preparaciones 67-73 se pueden preparar básicamente tal como se ha descrito en la Preparación 66.

Preparación	Compuesto	Datos Físicos
67	Éster de <i>terc</i> -butilo del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-3-metil-piperidina-1-carboxílico	MS(IS): $m/z = 428,2$ [M+H]

(continuación)

Preparación	Compuesto	Datos Físicos
69	Éster de terc-butilo del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico	MS (ES): $m/z = 428,2$ [M + H]
71	4-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico éster de terc-butilo del ácido	MS (ES): $m/z = 430,2$ [M + H]
72	Éster de terc-butilo del ácido 4-[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico	MS (ES): $m/z = 414,2$ [M + H]
73	Éster de terc-butilo del ácido 4-[4-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico	MS (ES): $m/z = 414,2$ [M + H]
73-A	4-(5-Metil-4-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	MS(IS): $m/z = 409,2$ [M + H]
73-B	4-(5-Metil-4-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	MS(IS): $m/z = 409,2$ [M + H]
73-C	4-(5-Metil-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	MS(IS): $m/z = 393,2$ [M + H]
73-D	4-(5-Metil-4-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	MS(IS): $m/z = 359,2$ [M + H]

Preparación 74Éster de terc-butilo del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico

- 5 Disolver Éster de terc-butilo del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (860 mg, 2,08 mmoles) en éter dietílico (100 ml) en atmósfera de N₂. Enfriar la solución a 0 °C en un baño de hielo, y añadir hidruro sódico (1,1 equiv; 2,29 mmoles; 91,52 mg), seguido de inyección de yoduro de metilo (2,00 equiv; 4,16 mmoles; 259,12 µl). Agitar la mezcla durante 1 hora a 0 °C, y a continuación calentar a temperatura ambiente. Inyectar tetrahidrofurano (40 ml) en la mezcla anterior, y a continuación agitar a temperatura ambiente durante una noche. Concentrar la mezcla a presión reducida, y a continuación disolver el residuo en EtOAc. Lavar con cloruro sódico acuoso saturado. Purificar el residuo por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc : hexano (7:3) para ofrecer 270 mg (rendimiento de un 30 %) de un compuesto del título. MS (IS): $m/z = 428,2$ [M + H].

Preparación 74-A

- 15 4-(1,5-Dimetil-4-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Añadir hidróxido potásico en polvo recién preparado (193,45 mg, 2,93 mmoles, 4 equiv.) a una solución de 4-(5-metil-4-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,73 mmoles) en dimetil sulfóxido (2 ml). Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante una hora, y añadir yoduro de metilo (156 mg, 1,5 equiv.) en una porción. Después de agitar durante tres horas, diluir con AcOEt, lavar con cloruro sódico ac. saturado y secar sobre Na₂SO₄. Purificar el residuo por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc : hexano (6:4) para ofrecer 210 mg (rendimiento de un 68 %) de un compuesto del título. MS (IS): $m/z = 423,2$ [M + H].

Los compuestos de las Preparaciones 74-B a 74-F se pueden preparar básicamente tal como se ha descrito en la Preparación 74-A.

Preparación	Compuesto	MS (IS): $m/z =$ [M + H]
74-B	4-(1,5-Dimetil-4-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	423,2
74-C	4-(4-(3-Cloro-4-(fluorofenil)-1,5-dimetil-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	407,2
74-D	4-(4-(3-Fluorofenil)-1,5-dimetil-1H-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	373,2

(continuación)

Preparación	Compuesto	MS (IS): $m/z = [M + H]$
74-E	4-(4-(3,4-Difluorofenil)-1-isopropil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	
74-F	4-(1-isopropil-4-(3-(trifluorometil)fenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	

Preparación 75

Clorhidrato de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-piperidina

- 5 Añadir cloruro de hidrógeno (2 ml, acuoso 12 M) a una solución de Éster de terc-butilo del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (275 mg; 665,19 μ moles) en metanol (10 ml). Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, y a continuación concentrar y secar para ofrecer 210 mg (rendimiento de un 90 %) del compuesto del título.
MS (IS): $m/z = 314,2 [M + H]$.

- 10 Los compuestos de las Preparaciones 76-78 y 81-83G se pueden preparar básicamente tal como se ha descrito en la Preparación 75.

Preparación	Compuesto	MS (IS): $m/z = [M + H]$
76	Diclorhidrato de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-3-metil-piperidina	328,2
77	Clorhidrato de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidina	328,2
78	Sal de diclorhidrato de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-5-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidina	328,2
81	Sal de diclorhidrato de 4-[4-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidina	330,2
82	Sal de diclorhidrato de 4-[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidina	314,2
83	Sal de diclorhidrato de 4-[4-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidina	314,2
83-A	Sal de clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)fenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-piperidina	323,2
83-B	Sal de clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-4-(3-(trifluorometil)fenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)piperidina	323,2
83-C	Sal de clorhidrato de 4-(4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,5-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)piperidina	307,2
83-D	Sal de clorhidrato de 4-(4-(3-fluorofenil)-1,5-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)piperidina	273,2
83-E	Sal de clorhidrato de 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-isopropil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidina	
83-F	Sal de clorhidrato de 4-(1-isopropil-4-(3-(trifluorometil)fenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)piperidina	
83-G	Clorhidrato de 4-(4-(3-bromofenil)-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)piperidina	322

Preparación 86

1-Bencil-4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-etil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidina

- 15 Añadir dimetilsulfóxido (0,3 M, 2,7 ml) a hidróxido potásico en polvo (1,5 equiv, 1,217 mmoles; 68 mg). Añadir 1-Bencil-4-[5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-piperidina (300 mg, 1,00 equiv; 0,811 mmoles), añadir yodoetano (1,1 equiv, 0,892 moles; 71 μ l) gota a gota durante 8 min. Agitar la reacción durante 60 minutos, a continuación diluir

con agua (120 ml) más cloruro sódico saturado (25 ml) y extraer cuatro veces con DCM. Lavar los extractos orgánicos con agua, a continuación con cloruro sódico acuoso saturado, y secar con MgSO₄. Filtrar y purificar sobre gel de sílice con metanol al 10 %/acetonitrilo para dar 262 mg (0,659 mmol, 81 %) de 1-Bencil-4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-etil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidina.

5 MS (ES): $m/z = 398$ [M + H].

Los compuestos de las Preparaciones 87-89 se pueden preparar básicamente tal como se ha descrito en la Preparación 86.

Preparación	Compuesto	MS (ES): $m/z = [M + H]$
87	1-Bencil-4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidina	384
88	1-Bencil-4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-isopropil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidina	412
89	1-Bencil-4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidina	412

Preparación 90

10 Clorhidrato de 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-etil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidina

Disolver 1-Bencil-4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-etil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidina (263,3 mg, 1,00 equiv; 0,662 mmoles) y 1,8-Naftalenodiamina, N,N,N',N'-Tetrametil- (0,05 equiv, 0,033 mmoles, 7,0 mg) en 1,2-Dicloroetano (5 ml) y enfriar en un baño de hielo. Añadir cloroformiato de 1-cloroetilo (1,2 equiv, 0,794 mmol; 0,086 ml). Agitar la reacción 10 minutos en un baño de hielo y a continuación calentar a reflujo durante 20 minutos y evaporar a sequedad. Disolver el residuo en metanol (5 ml) y calentar a reflujo durante 45 minutos y evaporar a sequedad para dar 268 mg (0,779 mmol, 118 %) de clorhidrato de 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-etil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidina.

15 MS (ES): $m/z = 308$ [M + H].

Los compuestos de las Preparaciones 91-93 se pueden preparar básicamente tal como se ha descrito en la Preparación 90.

Preparación	Compuesto	MS (ES): $m/z = [M + H]$
91	Clorhidrato de 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidina	294
92	Clorhidrato de 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-isopropil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidina	440,2
93	4-[4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidina	278,0

20

Preparación 94

4-Cloro-5-fluoro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina

Combinar 4-Cloropirrolo[2,3-*d*]pirimidina (2,985 g, 19,40 mmol), [1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octanobis(tetrafluoroborato)] (Selectfluoro) (10,523 g, 29,704 mmol), acetonitrilo (200 ml), y ácido acético (40 ml) y calentar a 70 °C durante 24 horas. Controlar la pérdida del material de partida por HPLC y a continuación concentrar. Añadir dos porciones de tolueno (50 ml) y evaporar. Filtrar el material en bruto través de una capa de celite, lavando con EtOAc/CH₂Cl₂ a 1:1. Por último, concentrar el filtrado y cromatografía sobre una columna de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH [gradiente de MeOH al 0-10 %]. Comprobar las fracciones por MS y combinar las fracciones producto para proporcionar 1,931 g (58 %) de 4-Cloro-5-fluoro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*] pirimidina.

30 MS (ES): $m/z = 172$ [M + H].

Preparación 95

4-Cloro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina

A una solución de alopurinol (20 g, 146,94 mmoles) en tolueno (205,71 ml), añadir cloruro de fosforilo (68,27 ml, 734,68 mmoles) y diisopropiletilamina (56,38 ml, 323,26 mmoles) y calentar la mezcla a 80 °C durante 2 horas. Retirar el disolvente al vacío hasta la mitad y verter la mezcla en fosfato potásico 2 M, dibásico (734,68 ml, 1,47 moles) en agua a 4 °C. Agitar la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Retirar por filtración el precipitado a través de una capa de celite y lavarlo posteriormente con EtOAc. Separar el filtrado, lavar la fase acuosa con más EtOAc, unir las fases orgánicas, secarlas sobre MgSO₄, filtrar y concentrar al vacío para proporcionar 4-Cloro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (16 g, rendimiento de un 70,45 %) en forma de un sólido de color amarillo.

40

MS (APCI): $m/z = 155,1$ [M + H]

Preparación 95-A

4,6-Dicloropirimidina-5-carbaldehído

5 Cargar DMF (8,9 ml, 1,3 equiv.) en un matraz de fondo redondo y enfriar a 0 °C. Añadir POCl_3 (32,6 ml, 4,0 equiv.) a la reacción gota a gota a 0 °C. Agitar la masa de reacción a 0 °C durante 1 h. Cargar 4,6-dihidroxi pirimidina (10,0 g, 1,0 equiv.) a la masa de reacción y permitirle que llegue lentamente a temperatura ambiente. Calentar a reflujo la masa de reacción durante 4 h y controlar la reacción por TLC (acetona al 10 % en DCM). Concentrar la masa de reacción al vacío y verter la masa de reacción concentrada sobre hielo picado. Extraer el producto con éter dietílico and lavar con cloruro sódico ac. saturado. Secar la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro y concentrarla al vacío para obtener un sólido de color amarillo pálido como producto (6,2 g, 40 %).

Preparación 95-B

1-(4,6-Dicloropirimidin-5-il)propan-1-ol

15 Cargar 4,6-dicloro-pirimidina-5-carbaldehído (2,5 g, 1,0 equiv.) y tolueno (50 ml) en un matraz de fondo redondo. Enfriar la masa de reacción a -10 °C. Añadir bromuro de etil magnesio (3 M) en solución de THF (5,1 ml, 1,1 equiv.) gota a gota a -10 °C. Permitir que la masa de reacción llegue lentamente a TA en 1 h. Cargar solución enfriada de cloruro de amonio a la masa de reacción y extraer con éter dietílico. Lavar la fase de éter con solución acuosa saturada de cloruro sódico. Secar la fase de éter sobre sulfato sódico anhidro y concentrarla a presión reducida para obtener el producto deseado (2,3 g, 79,3 %).

20 El compuesto de la Preparación 95-C se puede preparar básicamente tal como se ha descrito en la Preparación 95-B.

Preparación	Compuesto
95-C	1-(4,6-Dicloropirimidin-5-il)etanol

Preparación 95-D

4-Cloro-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

25 Cargar 4-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (6,1 g, 1,0 equiv.), N-yodosuccinimida (NIS) (21,55 g, 2,0 equiv.) y DMF (213,5 ml) en un matraz de fondo redondo . Agitar la masa de reacción a 50 °C durante 16 h. Controlar la reacción por TLC (acetona al 10 % en DCM). Concentrar la masa de reacción a presión reducida. Cargar acetato de etilo y lavar con agua y cloruro sódico ac. saturado. Secar la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro y concentrar la fase orgánica a presión reducida para dar 4-cloro-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (6,8 g, 61,43 %).

Preparación 95-E

30 4-Cloro-3-((trimetilsilil)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

35 Cargar 4-cloro-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (5,4 g, 1,0 equiv.), trimetil silil acetileno (11,347 g, 6,0 equiv.), CuI (1,833 g, 0,5 equiv.), TEA (2,68 ml, 1,0 equiv.), DMF (67,5 ml), y THF (202,5 ml) en un matraz de fondo redondo en atmósfera de argón. Agitar la masa de reacción en atmósfera de argón durante 30 min. Cargar $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$ (2,225 g, 0,1 equiv.) y agitar la masa de reacción a 35 °C durante 3 h. Controlar la reacción por TLC (acetona al 10 % en DCM). Concentrar la masa de reacción a presión reducida. Cargar acetato de etilo y lavar con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y cloruro sódico ac. saturado. Secar la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro y concentrar la fase orgánica a presión reducida. Purificar el compuesto por cromatografía en columna (malla 100-200 de sílice, DCM - Acetona) para dar el producto deseado (1,81 g, 36,14 %).

Preparación 96

40 Ciclopropil-(4,6-dicloro-pirimidin-5-il)-metanol

45 Añadir lentamente n-BuLi (2,37 g, 36,0 mmol) a una solución enfriada de diisopropilamina (3,72 g, 36,0 mmol) en 50,0 ml de THF a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Agitar la mezcla de reacción durante 30 min a la misma temperatura, a continuación añadir 4,6-dicloropirimidina (5,0 g, 33,0 mmol) disuelta en 15 ml de THF. Agitar la mezcla de reacción resultante durante un periodo adicional de 30 min a -78 °C, a continuación añadir ciclopropano carbaldehído (2,58 g, 36,8 mmol). Permitir la mezcla de reacción se caliente hasta temperatura ambiente. Añadir 50,0 ml de agua y extraer los compuestos orgánicos con acetato de etilo (3 x 50 ml), lavar con cloruro sódico acuoso saturado, a continuación secar sobre sulfato sódico anhidro. Concentrar a presión reducida al vacío para dar Ciclopropil-(4,6-dicloro-pirimidin-5-il)-metanol (4,0 g, rendimiento de un 54 %). MS (APCI): $m/z = 220$ [M + H].

Preparación 97Ciclopropil-(4,6-dicloro-pirimidin-5-il)-metanona

5 Añadir óxido de cromo (VI) (5,84 g, 58,4 mmoles) en porciones a ciclopropil-(4,6-dicloro-pirimidin-5-il)-metanol (4,0 g, 18,2 mmoles) en 80,0 ml de acetona a 0 °C y agitar durante 30 min a 0 °C. A continuación, añadir alcohol isopropílico para inactivar el exceso de reactivo y agitar durante otros 15 min a temperatura ambiente. Enfriar a 0 °C y verter sobre solución saturada de NaHCO₃. Filtrar a través de un lecho de Celite[®], extraer con acetato de etilo (3 x 50 ml), y lavar las fases orgánicas combinadas con cloruro sódico acuoso saturado. Secar y concentrar a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,0 g, Rendimiento de un 50 %, 9,2 mmol). MS (ES): $m/z = 218$ [M + H].

10 Las preparaciones siguientes se pueden preparar básicamente tal como se ha descrito en la Preparación 97.

Preparación	Compuesto
97-A	1-(4,6-dicloropirimidin-5-il)propan-1-ona
97-B	1-(4,6-dicloropirimidin-5-il)etanonona

Preparación 984-Cloro-3-ciclopropil-1H-pirazolo[3,4-c]pirimidina

15 Añadir hidrato de hidrazina (2,67 g, 53,4 mmol) lentamente a ciclopropil-(4,6-dicloro pirimidin-5-il)-metanona (9,66 g, 44,5 mmol) disuelta en 300 ml de THF a temperatura ambiente y agitar durante 4 horas. Después de la finalización, repartir la mezcla de reacción entre agua y acetato de etilo, recoger la fase orgánica, lavar con cloruro sódico acuoso saturado, secar sobre sulfato sódico anhidro, y concentrar al vacío. Purificar el compuesto del título resultante pasándolo a través de un lecho corto de gel de sílice (malla de 60-120) usando Cloroformo/metanol (97:3) como eluyente.

20 MS (ES): $m/z = 195$ [M + H].

Preparación 1094-Cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

25 Disolver 6-cloro-7-deazapurina (10,75 g, 70 mmol) y N-yodosuccinimida (16,8 g, 75 mmol) en 400 ml de DMF seca y dejar a temperatura ambiente en la oscuridad durante una noche. Evaporar el disolvente. Distribuir el residuo oscuro entre 500 ml de acetato de etilo y 150 ml de Na₂SO₃ al 10 %. Lavar la fracción orgánica con Na₂SO₃ al 10 % (2 x 100 ml), solución acuosa saturada de cloruro sódico (150 ml), secar sobre Na₂SO₄ y evaporar. Cristalizar el residuo de color amarillo a partir de etanol para producir 16,2 g (83 %) de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en forma de cristales de color blanquecino. Evaporar el agua madre, disolver en tolueno, y purificar por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (7 x 4 cm). Lavar la columna con tolueno hasta que el eluato es incoloro y a continuación eluir el

30 compuesto del título con acetato de etilo al 5 % en tolueno para dar una cantidad adicional de 3,5 g del producto.

Preparación 1104-(4-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilbut-3-in-2-ol

35 Cargar 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (5,0 g, 1,0 equiv.), 2-metil-3-butin-2-ol (9,02 g, 6,0 equiv.), TEA (1,68 g, 0,93 equiv.), CuI (1,36 g, 0,4 equiv.), DMF (62,5 ml) y THF (187,5 ml) a TA en atmósfera de argón. Agitar la masa de reacción a TA en atmósfera de argón durante 5 min. Cargar Pd(PPh₃)₄ (1,03 g, 0,05 equiv.) y agitar la masa de reacción a 45 °C durante 16 h. Controlar la reacción por TLC (CHCl₃ al 65 %: Hexano al 23 %: Acetona al 12 %). Concentrar la masa de reacción al vacío. Cargar acetato de etilo y lavar con agua y cloruro sódico ac. saturado. Secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrarla al vacío. Cristalizar el compuesto en CHCl₃ al 65 %: hexano al 23 %: Acetona al 12 % para dar el compuesto deseado (3,35 g, 79,7 %).

40 Los compuestos de las Preparaciones 111-112 se pueden preparar básicamente tal como se ha descrito en la Preparación 110.

Preparación	Compuesto	Datos Físicos
111	3-(4-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)prop-2-in-1-ol	
112	4-Cloro-5-trimetilsilaniletinil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	LCMS = 250 (M+H)

Preparación 113

4-Cloro-5-(3-metil-3-(trimetilsililoxi)but-1-inil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

5 Cargar 4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilbut-3-in-2-ol (3,35 g, 1,0 equiv.), imidazol (2,9 g, 3,0 equiv.), TEA (2,16 g, 1,5 equiv.) y éter dietílico (84 ml) a TA. Enfriar la masa de reacción a 0 °C y añadir cloruro de trimetil sililo (1,53 g, 1,0 equiv.). Agitar la masa de reacción a TA durante 4 h. Controlar la reacción por TLC (MeOH al 5 % en DCM). Cargar agua DM fría y extraer con éter dietílico. Lavar la fase de éter con cloruro sódico ac. saturado. Secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrarla al vacío para obtener el compuesto deseado (3,06 g, 70 %).

Preparación	Compuesto	Datos Físicos
114	4-Cloro-5-(3-(trimetilsililoxi)prop-1-inil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	

10 **Ejemplo 1**Clorhidrato de 4-(4-(5-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

15 Calentar una mezcla de 4-(4-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina (270 mg, 0,91 mmol), 4-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (280 mg, 1,82 mmol), Et₃N (0,63 ml, 4,5 mmol) y 2-propanol (10 ml) a 90 °C durante una noche en atmósfera de N₂. Enfriar la mezcla a temperatura ambiente y verter en agua (100 ml). Extraer la mezcla con CH₂Cl₂ (2 x 200 ml), combinar las fases orgánicas, y lavar con agua (50 ml). Secar (Na₂SO₄) la fase orgánica, filtrar la mezcla, y concentrar el filtrado al vacío. Purificar el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (25 g de SiO₂, eluir con CH₂Cl₂/CMA a 4:1, 1000 ml) para proporcionar 4-(4-(5-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (304 mg, 80 %). Añadir ácido clorhídrico (acuoso 2,0 M, 0,36 ml, 0,72 mmol) a una suspensión de 4-(4-(5-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (300 mg, 0,72 mmol) en metanol (7 ml). Concentrar la mezcla al vacío a sequedad. Disolver el residuo en metanol (2 ml) y añadir éter dietílico (50 ml) para formar un precipitado. Filtrar el precipitado, y lavar la torta de filtro con Et₂O. Disolver el sólido en metanol (10 ml) y retirar el disolvente al vacío a sequedad para proporcionar clorhidrato de 4-(4-(5-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (210 mg, 65 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (APCI): *m/z* = 414 [M + H].

25 Los compuestos de los EJEMPLOS 2, 4-18, 23-28 y 31-33H se pueden preparar básicamente tal como se ha descrito en el EJEMPLO 1.

EJEMPLO	Compuesto	Datos Físicos
2	Clorhidrato de 4-(4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina	MS (APCI): <i>m/z</i> = 414 [M + H]
4	Clorhidrato de 4-(4-(4-(4-clorofenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina	MS (APCI): <i>m/z</i> = 380 [M + H]
5	Clorhidrato de 4-{4-[4-(3-(trifluorometil)-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina	MS (APCI): <i>m/z</i> = 414 [M + H]
6	Clorhidrato de 4-(4-(4-(4-fluoro-3-trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina	MS (APCI): <i>m/z</i> = 432 [M + H]
7	Clorhidrato de 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil)-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina	MS (IS): (<i>m/z</i>) = 431,41 [M+H]
8	Clorhidrato de 6-{4-[5-(4-fluoro-3-trifluorometil)-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-9H-purina	MS (IS): (<i>m/z</i>) = 431,41 [M+H]

(continuación)

EJEMPLO	Compuesto	Datos Físicos
9	Clorhidrato de 5-fluoro-4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	MS (IS): (<i>m/z</i>) = 449,40 [M+H]
10	Clorhidrato de 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina	MS (IS): (<i>m/z</i>) = 446,2 [M+H]
11	Clorhidrato de 4-(4-(1-metil-4-((3-trifluorometil)fenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina	MS (APCI): <i>m/z</i> = 428 [M + H]
12	Clorhidrato de 4-(4-(1-metil-4-((4-trifluorometil)fenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina	MS (APCI): <i>m/z</i> = 428 [M + H]
13	Clorhidrato de 4-(4-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina	MS (APCI): <i>m/z</i> = 432 [M + H]
14	Clorhidrato de 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-3-metil-piperidin-1-il}1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina	MS (IS): (<i>m/z</i>) = 446,2 [M+H]
15	Clorhidrato de 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-3-metil-piperidin-1-il}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	MS (IS): (<i>m/z</i>) = 445,2 [M+H]
16	Diclorhidrato de 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-5-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	MS (IS): (<i>m/z</i>) = 445,2 [M+H]
17	Diclorhidrato de 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-5-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina	MS (IS): (<i>m/z</i>) = 446,2 [M+H]
18	Diclorhidrato de 6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-5-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-9 <i>H</i> -purina	MS (IS): (<i>m/z</i>) = 446,2 [M+H]
23	Diclorhidrato de 4-{4-[5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina	MS (IS): (<i>m/z</i>) = 448,2 [M+H]
24	Diclorhidrato de 4-{4-[5-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-1 <i>H</i> imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina	MS (IS): (<i>m/z</i>) = 432,2 [M+H]
25	Diclorhidrato de 4-{4-[5-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	MS (IS): (<i>m/z</i>) = 432,2 [M+H]
26	Diclorhidrato de 4-{4-[5-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina	MS (IS): (<i>m/z</i>) = 432,2 [M+H]
27	Diclorhidrato de 6-{4-[5-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-9 <i>H</i> -purina	MS (IS): (<i>m/z</i>) = 432,2 [M+H]
28	Diclorhidrato de 3-ciclopropil-4-{4-[5-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina	MS (IS): (<i>m/z</i>) = 472,2 [M+H]
31	Clorhidrato de 6-{4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-9 <i>H</i> -purina	MS (ES): (<i>m/z</i>) =

(continuación)

EJEMPLO	Compuesto	Datos Físicos
32	Clorhidrato de 6-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-9H-purina	MS (ES): $m/z = 414,0$ [M+H]
33	Clorhidrato de 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina	MS (ES): $m/z = 445,0$ [M+H]
33-A	Diclorhidrato de 4-(4-(1,5-dimetil-4-(4-trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (<i>Reacción de acoplamiento en dimetilformamida con diisopropiletilamina</i>)	MS (APCI): $m/z = 441$ [M + H]
33-B	Diclorhidrato de 4-(4-(1,5-dimetil-4-(3-trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (<i>Reacción de acoplamiento en dimetilformamida con diisopropiletilamina</i>)	MS (APCI): $m/z = 441$ [M + H]
33-C	Diclorhidrato de 4-(4-(4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (<i>Reacción de acoplamiento en dimetilformamida con diisopropiletilamina</i>)	MS (APCI): $m/z = 425$ [M + H]
33-D	Diclorhidrato de 4-(4-(4-(3-fluorofenil)-1,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (<i>Reacción de acoplamiento en dimetilformamida con diisopropiletilamina</i>)	MS (APCI): $m/z = 391$ [M + H]
33-E	Clorhidrato de 6-{4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-isopropil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-9H-purina	MS (APCI): $m/z = 424$ [M + H]
33-F	Clorhidrato de 4-{4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-isopropil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina	MS (APCI): $m/z = 424$ [M + H]
33-G	Clorhidrato de 4-{4-[1-isopropil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina	MS (APCI): $m/z = 455$ [M + H]
33-H	Clorhidrato de 4-{4-[1-isopropil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina	MS (APCI): $m/z = 456$ [M + H]

Ejemplo de Referencia 34

Clorhidrato de 4-{4-[5-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperazin-1-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

- 5 Combinar 1-[5-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperazina (195 mg, 1,00 equiv; 0,620 mmoles); 4-Cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (1,00 equiv; 0,620 mmoles; 96 mg); alcohol isopropílico (3 ml); diisopropiletilamina (1 ml) y calentar en un reactor de microondas a 80 °C durante 60 min. Evaporar la mezcla de reacción y purificar sobre gel de sílice con MeOH al 5 %/DCM. Combinar las fracciones para dar 213,2 mg (0,494 mmol, 80 %) de 4-{4-[5-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperazin-1-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina. Disolver la base libre en DCM/MeOH y añadir 1,0 eq de HCl 1 M en éter. Concentrar la mezcla para dar 237,2 mg de Clorhidrato de 4-{4-[5-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperazin-1-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina.
- 10 MS (ES): $m/z = 443$ [M + H].

Los siguientes compuestos se pueden preparar básicamente tal como se ha descrito en el EJEMPLO 34.

EJEMPLO	Compuesto	Datos Físicos MS (ES)
35	Clorhidrato de 4-{4-[5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina	$m/z = 398$ [M ⁺ +H]
36	Clorhidrato de 4-{4-[5-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina	$m/z = 348$ [M ⁺ +H]

(continuación)

EJEMPLO	Compuesto	Datos Físicos MS (ES)
37	Clorhidrato de 4-{4-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina	$m/z = 414 [M^+ + H]$
38	Clorhidrato de 4-{4-[4-(4-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina	$m/z = 364,2 [M^+ + H]$
39	Clorhidrato de 4-{4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-etil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina	$m/z = 426 [M^+ + H]$
40	Clorhidrato de 4-{4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina	$m/z = 412 [M^+ + H]$
41	Clorhidrato de 6-{4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-9 <i>H</i> -purina	$m/z = 412 [M^+ + H]$
41-A	3-Ciclopropil-4-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina	MS (M+H): $m/z = 486,5$
41-B	3-Ciclopropil-4-(4-(4-(3,4-difluorofenil)-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina	MS (M+H): $m/z = 436,4$
42	Clorhidrato de 4-{4-[4-(3-cloro-fenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina	$m/z = 380,2 [M^+ + H]$
43	Sal de clorhidrato de 4-{4-[4-(2,4-difluoro-fenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina	$m/z = 382,0 [M^+ + H]$
44	Clorhidrato de 4-{4-[4-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina	$m/z = 398,0 [M^+ + H]$
44-A	Bis clorhidrato de 4-{4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	MS (APCI): $m/z = 395 [M + H]$
44-B	Bis clorhidrato de 6-{4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-9 <i>H</i> -purina	MS (APCI): $m/z = 396 [M + H]$
44-C	Bis clorhidrato de 4-{4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	MS (APCI): $m/z = 411 [M + H]$
45	Clorhidrato de 4-{4-[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-1-isopropil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina	$m/z = 440,2 [M^+ + H]$
46	Clorhidrato de 4-{4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina	$m/z = 396,0 [M^+ + H]$
47	Clorhidrato de 4-{4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina	$m/z = 382,0 [M^+ + H]$
48	Clorhidrato de 4-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	$m/z = 413 [M^+ + H]$
49	Clorhidrato de 4-{4-[1-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina	$m/z = 427 [M^+ + H]$
50	Clorhidrato de 6-{4-[1-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-9 <i>H</i> -purina	$m/z = 428 [M^+ + H]$
50-F	Clorhidrato de 6-(4-(4-(3-bromofenil)-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)piperidin-1-il)-9 <i>H</i> -purina	ES-MS (M+H) = 438,0
50-G	Clorhidrato de 4-(4-(4-(3-bromofenil)-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina	ES-MS (M+H) = 438,0

Ejemplo 53-A

4-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina

- 5 En un vial de microondas cargar sal de diclorhidrato de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidina (0,5 g, 1,0 equiv.), 1-(4,6-dicloro-pirimidin-5-il)-etanona (0,22 g, 1,0 equiv.), TEA (1,2 ml, 8,0 equiv.) y

alcohol isopropílico (5 ml). Agitar la masa de reacción a 80 °C durante 45 min en microondas. Controlar la reacción por TLC (MeOH al 10 % en DCM). Enfriar la masa de reacción a 0 °C y añadir hidrato de hidrazina (0,07 ml, 1,2 equiv.). Llevar lentamente la masa de reacción a TA. Agitar la masa de reacción a 80 °C durante 45 min en microondas. Controlar la reacción por TLC (MeOH al 10 % en DCM). Concentrar la masa de reacción al vacío.

5 Cargar acetato de etilo y a continuación lavar con agua y cloruro sódico ac. saturado. Secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrarla a presión reducida. Purificar el compuesto por cromatografía en columna (malla de 60-120 de Gel de Sílice, DCM - Metanol). Cristalizar el producto en éter dietílico y filtrarlo para dar 4-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (0,254 g, 50,29 %). MS (M+H): *m/z* = 460,5.

10 El siguiente ejemplo se prepara básicamente tal como se ha descrito en el Ejemplo 53-A.

Ejemplo	Compuesto	Datos Físicos
53-B	3-Etil-4-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina	MS (M+H): <i>m/z</i> = 474,6

Ejemplo 53-C

3-etinil-4-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina

15 En un vial de microondas cargar 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidina.2HCl (0,2 g, 1,0 equiv.), 4-cloro-3-trimetilsilaniletinil-1*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidina (0,151 g, 1,1 equiv.), diisopropiletilamina (0,72 ml, 7,6 equiv.) y alcohol isopropílico (6 ml). Agitar la masa de reacción a 80 °C durante 45 min en microondas. Controlar la reacción por TLC (Acetona al 30 % en DCM). Concentrar la masa de reacción. Cargar acetato de etilo y a continuación lavar con agua y cloruro sódico ac. saturado. Secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrarla a presión reducida. Purificar el compuesto por cromatografía en columna (malla de 100-200 de Gel de Sílice, DCM - Acetona) para dar 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-3-trimetil silaniletinil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (0,18 g, 60,56 %)

20 Cargar 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-3-trimetilsilaniletinil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (0,18 g, 1,0 equiv.), KOH (0,057 g, 3,0 equiv.), MeOH (3,7 ml) y DCM (1,85 ml) en un matraz de fondo redondo. Agitar la masa de reacción a TA durante 40 min. Controlar la reacción por TLC (Acetona al 30 % en DCM). Concentrar la masa de reacción al vacío. Cargar DCM y proporcionar lavados con agua y cloruro sódico ac. saturado. Secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrarla al vacío para dar 3-etinil-4-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (0,074 g, 46,07 %).LCMS = 470,4 (M+1).

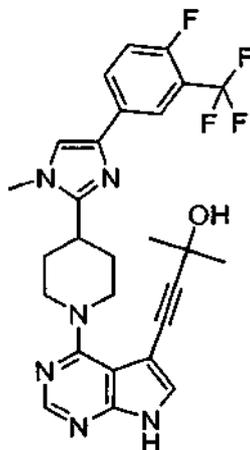
El siguiente compuesto se puede preparar básicamente tal como se ha descrito en el Ejemplo 53-C.

Ejemplo	Compuesto	Datos Físicos
53-D	4-(4-(4-(3,4-Difluorofenil)-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)piperidin-1-il)-3-etinil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina	MS (M+H): <i>m/z</i> = 420,5

30

Ejemplo 53-E

4-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilbut-3-in-2-ol



- 5 En un vial de microondas cargar diclorhidrato de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina (0,5 g, 1,0 equiv.), 4-cloro-3-(3-metil-3-trimetilsilaniloxi-but-1-inil)-1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina (0,47 g, 1,0 equiv.), diisopropiletilamina (2 ml, 7,6 equiv.) y alcohol isopropílico (10 ml). Agitar la masa de reacción a 80 °C durante 1 h en microondas. Controlar la reacción por TLC (MeOH al 10 % en DCM). Concentrar la masa de reacción al vacío. Cargar acetato de etilo y proporcionar lavados con agua y cloruro sódico ac. saturado. Secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrarla al vacío. Purificar el compuesto por cromatografía en columna (malla de 60-120 de Gel de Sílice, DCM -MeOH). Cristalizar el producto en éter dietílico y filtrarlo para proporcionar el producto deseado 4-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(3-metil-3-(trimetilsililoxi)but-1-inil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,21 g, 23 %).

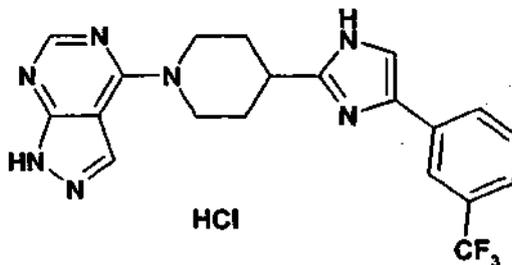
- 15 Cargar 4-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(3-metil-3-(trimetilsililoxi)but-1-inil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,21 g, 1,0 equiv.) y THF (2 ml) en un matraz de fondo redondo. Enfriar la masa de reacción ha 0 °C. Añadir fluoruro de tetrabutilamonio (0,19 ml, 2,0 equiv.) gota a gota. Agitar la masa de reacción a TA durante 40 min. Controlar la reacción por TLC (MeOH al 10 % en DCM). Cargar acetato de etilo y proporcionar lavado con una solución saturada de bicarbonato sódico y cloruro sódico ac. saturado. Secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrarla al vacío. Cristalizar el producto en éter dietílico y filtrarlo para dar 4-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilbut-3-in-2-ol (0,11 g, 64 %). MS (M+H): *m/z* = 474,6.

Los siguientes compuestos se pueden preparar básicamente tal como se ha descrito en el Ejemplo 53-E.

Ejemplo	Compuesto	Datos Físicos
53-F	4-(4-(4-(4-(3,4-difluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilbut-3-in-2-ol	MS (M+H): <i>m/z</i> = 475,6
53-G	3-(4-(4-(4-(3,4-difluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)prop-2-in-1-ol	MS (M+H): <i>m/z</i> = 449,4
53-H	3-(4-(4-(1-metil-4-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)prop-2-in-1-ol	MS (M+H): <i>m/z</i> = 481,4
53-I	5-Etínil-4-{4-[1-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (calentado en tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante una noche, Et ₃ N, desproteger con TBAF)	MS (M+H): <i>m/z</i> = 451
53-J	4-{4-[4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-etínil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (calentado en tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante una noche, Et ₃ N, desproteger con TBAF)	MS (M+H): <i>m/z</i> = 419
53-K	5-Etínil-4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (calentado en tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante una noche, Et ₃ N, desproteger con TBAF)	MS (M+H): <i>m/z</i> = 469

Ejemplo 54

Clorhidrato de 4-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidina



5 A un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 22 l (equipado con embudo de adición, manta de nitrógeno, condensador, torre de lavado y agitador mecánico) añadir: 3-trifluorometilacetofenona (1500 g, 1,00 equiv; 7,97 moles) y diclorometano (7,5 l). Agitar la solución resultante incolora, transparente a temperatura ambiente mientras que se añade una solución de bromo (1274 g; 1,00 equiv; 7,97 moles) en diclorometano a temperatura ambiente mediante un embudo de adición durante 4 horas. Inactivar la reacción mediante la adición lenta de NaHCO₃ acuoso saturado (2000 ml), controlando la temperatura con un baño de hielo hasta menos de 25 °C. Separar las fases y lavar la fase orgánica con cloruro sódico acuoso saturado (2000 ml), a continuación sacar la solución sobre sulfato sódico, filtrar y concentrar hasta un aceite incoloro transparente. Purificar este aceite en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de la etapa, CH₂Cl₂ de un 20 % a un 50 % en heptano) para proporcionar 2-Bromo-1-(3-trifluorometil-fenil)-etanona (1667 g, 6,24 mol, 78 %) en forma de un aceite incoloro, transparente.

15 Cargar 2-bromo-1-[3(trifluorometil)fenil]-1-etanona (1664,7 g; 1,00 equiv; 6,23 moles) y tetrahidrofurano (7500 ml) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 12 l (equipado con condensador con agua refrigerada, manta de nitrógeno, agitador mecánico y baño de refrigeración). Cargar azida sódica (425,6 g; 1,05 equiv; 6,55 moles) en una porción. Aclarar en el matraz con agua (135 ml). Agitar la suspensión de color amarillo pálido a TA en atmósfera de nitrógeno. Después de 6 horas, añadir agua (260 ml) y continuar agitando durante una noche. Filtrar la suspensión de color naranja resultante sobre un lecho fino de Celite® y aclarar con THF (1 l). Dividir la solución resultante en dos porciones iguales (5146,5 g cada una). Cargar dos matraces idénticos de fondo redondo de 3 bocas de 22 l (equipado con embudo de adición, condensador con agua refrigerada, manta de nitrógeno, agitador mecánico y baño de refrigeración) con trifetilfosfina (889 g, 3,43 mol, 1,1 equiv.), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (1304 g, 6,86 mol, 2,2 equiv.) y THF (5,6L). Añadir las dos porciones de la mezcla intermedia mediante embudos de adición a los matraces individuales durante cuatro horas, controlando la formación de espuma a partir de la evolución del nitrógeno mediante la velocidad de adición y la temperatura mediante el uso de un baño de hielo. Al finalizar la adición, agitar la suspensión a temperatura ambiente durante dos horas, a continuación filtrar los sólidos de ambos reactores sobre el mismo filtro. Lavar ambos matraces y la torta combinada con un THF total (4 l). Secar en un horno de vacío a 40 °C durante una noche para proporcionar (2-Amino-1-(3-trifluorometil-fenil)-etanona)-, p-tolueno sulfonato (1:1) en forma de un sólido cristalino, de color blanco (2340 g, 6,23 mol, 72 %).

30 Cargar (2-Amino-1-(3-trifluorometil-fenil)-etanona)-, p-tolueno sulfonato (1:1) (913 g, 2,43 mol) y Ácido 1-terc-butoxicarbonilisonipecóico (623 g, 2,73 mol, 1,12 equiv.) junto con THF (2,75 l) y EtOAc (5,5 l) y enfriar la 0-5 °C. Añadir 1,2 equivalentes de anhídrido propilfosfónico (T3P) (1,2 equiv., 2,91 mol, 1,512 l de una solución al 50 % en EtOAc) y mantener la temperatura de la reacción a 0-5 °C durante la adición. Agitar durante 10 min, a continuación añadir N-metilmorfolina (566 g, 5,6 mol, 2,3 equiv.) manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C durante la adición. Calentar la reacción a temperatura ambiente y después de 10 horas, enfriar en un baño de hielo y añadir agua (7,3 l). Separar las fases y lavar la fase acuosa con EtOAc (2,75 l). Combinar las fases orgánicas y lavar con solución cosa saturada de bicarbonato sódico 0,5 M (2,75 l). Lavar la fase orgánica con cloruro sódico acuoso saturado (2,75 l), a continuación tratar la fase orgánica resultante con sulfato sódico y filtrar. Retirar el disolvente a través de destilación por debajo de -4,6 l. Rellenar con heptano (11 l) mientras que se retira el disolvente a través de destilación hasta que el volumen final alcanza ~11 l. Enfriar a 50 °C y sembrar. Mantener la suspensión resultante a 50 °C durante 3 h, a continuación enfriar la suspensión a temperatura ambiente y agitar durante 2 h. Filtrar los sólidos y lavar la torta, primero con EtOAc al 10 % en heptano (2 l) y a continuación con heptano (2 l). Después de secar en un horno de vacío a 60 °C durante 3 h, se obtienen 800 g (79 %) de Éster de terc-butilo del ácido 4-[2-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-etil-carbamoil]-piperidina-1-carboxílico en forma de un sólido de color blanco.

45 Preparar una solución de Éster de terc-butilo del ácido 4-[2-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-etil-carbamoil]-piperidina-1-carboxílico (773,3 g; 1,00 equiv; 1,87 moles) en metanol (2300 ml). Preparar una solución de acetato amónico (755,08 g; 9,80 moles) en metanol (3500 ml). Bombear las dos soluciones a una relación molar 5:1 de acetato amónico a Éster de terc-butilo del ácido 4-[2-oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-etil-carbamoil]-piperidina-1-carboxílico, con un tiempo de permanencia de 45 minutos. Combinar las dos corrientes en una T a temperatura ambiente y a continuación permitir que fluya en un reactor de tubo térmico con la temperatura del horno a 170 °C durante 5 horas. Combinar toda la solución del producto recogido y concentrar a presión reducida, a continuación intercambiar el

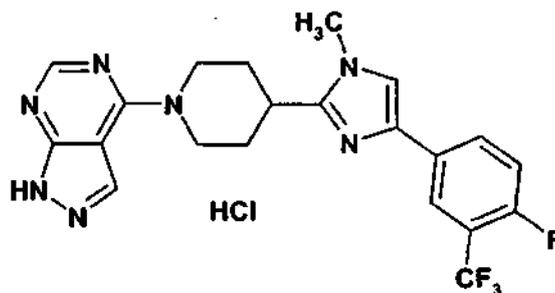
disolvente en 3500 ml de n-BuOH. Lavar esta solución con una mezcla de 3000 ml de NaHCO₃ acuoso saturado y 1000 ml de agua. A Barrionuevo con cloruro sódico acuoso saturado (3000 ml), seguido de secado azeotrópico por destilación de 1 l de n-BuOH (temperatura del baño a 45 °C). Filtrar los sólidos que precipitan durante la destilación. Cargar el filtrado a un matraz de 4 bocas de 5 l en un baño de refrigeración. Burbujear gas HCl anhidro lentamente en la solución, controlando la temperatura < 55 °C con agua enfriada con baño de hielo. Al finalizar la reacción, añadir Heptano (4000 ml) lentamente mediante un embudo de adición, a continuación enfriar la suspensión resultante a < 5 °C en un baño de hielo, mantener durante 15 min. Filtrar los sólidos y lavar la torta con heptano (2 x 600 ml). Secar los sólidos en un horno de vacío a 40 °C para proporcionar 4-{4-(3-Trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina)-, may de iniciar clorhidrato (1:1) en forma de un sólido de color blanco (619,1 g, 1,87 mol, 92 %).

10 Cargar 4-Cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (93,3 g; 1,00 equiv; 603,66 mmoles; 93,30 g), (4-[4-(3-Trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina)-, Clorhidrato (1:1) (200,1 g; 1,00 equiv; 603,13 mmoles), y Metanol (1800 ml) a un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 5000 ml (equipado con manta de nitrógeno, tabique de goma, agitador mecánico, manta de calentamiento, condensador y sonda y sonda con termopar). Añadir Trietilamina (280 ml; 2,01 moles) mediante un embudo de adición durante aproximadamente 15 min. Calentar la solución resultante de color naranja transparente a 50 °C y mantener a 50 °C durante 15 min. Cuando la reacción se considera completa por HPLC, añadir Agua (2000 ml) mediante un embudo de adición a 50 °C. Añadir cristales de siembra durante esta adición de agua y el producto cristaliza. Al finalizar la adición, calentar la suspensión a reflujo durante 1 hora. Enfriar a temperatura ambiente y a continuación filtrar y lavar los sólidos con MeOH al 20 % en agua (2 x 250 ml). Secar los sólidos en un horno de vacío a 45°C durante una noche para proporcionar 4-{4-[4-(3-Trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina en forma de un sólido de color castaño (211,5 g, 0,603 mol, 85 %). P.f. = 281 °C; MS *m/z* = 414 [M + H].

25 Cargar 4-{4-[4-(3-Trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (442,9 g, 1,07 mol) junto con IPA (4,43 l) y agitar la suspensión resultante a TA. Añadir lentamente HCl (214 ml de una solución acuosa 5 M, 1,07 mol, 1,0 equiv.) y calentar a 50 °C. Agitar durante 30 minutos y añadir acetona (4,43 l) y continúa calentando durante 4 h. Enfriar a 15 °C durante 2 h y a continuación filtrar el sólido. Lavar la torta de filtro con acetona (800 ml) y secar el sólido resultante en horno de vacío a 60 °C durante 3 h para proporcionar el compuesto del título (458 g, 94 %) en forma de un sólido de color castaño a blanquecino. P.f. = 306 °C; MS (ES): *m/z* = 414 [M+H].

Ejemplo 55

30 Clorhidrato de 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina



35 Añadir metenamina (1,10 equiv; 231,55 mmoles; 32,46 g) a una solución de bromuro de 4-fluoro-3-(trifluorometil)fenacilo (60,00 g 1,00 equiv; 210,50 mmoles) en acetato de etilo (450 ml; 4,60 moles). Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Retirar el disolvente al vacío y triturar el sólido en MTBE. Filtrar y secar a presión reducida. Añadir etanol (450 ml; 7,73 moles), seguido de cloruro de hidrógeno (150 ml; 8,30 equiv; 1,75 moles) and agitar la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Retirar el disolvente al vacío y secar el sólido al vacío a 50 °C durante una semana para obtener Clorhidrato de 2-amino-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etanol (54,23 g; rendimiento de un 100 %) en forma de un sólido de color blanco.

40 Añadir N-metilmorfolina (3 equiv; 631,52 mmoles; 69,66 ml) a una solución de Éster de mono-terc-butilo del ácido piperidina-1,4-dicarboxílico (1,20 equiv; 252,61 mmoles; 57,92 g) en THF (400 ml). Enfriar la mezcla a -10 °C con un baño de acetona-hielo seco. Añadir clorformiato de isobutilo (1,1 equiv; 231,56 mmoles; 30,26 ml) gota a gota mientras se mantienen la temperatura por debajo de -5 °C. Después de 30 min a -5 °C-10 °C, añadir clorhidrato de 2-amino-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etanol (54,23 g; 1,00 equiv; 210,51 mmoles) suspendido en THF (300 ml) y agitar la mezcla en el baño a -5 °C durante 20 min. Agitar durante 1 hora a temperatura ambiente. Añadir agua y EtOAc, a continuación lavar la fase orgánica con agua y cloruro sódico acuoso saturado. Secar sobre MgSO₄, filtrar y retirar el disolvente al vacío. Suspender el producto bruto en MTBE y agitar durante 2 horas. Filtrar el sólido y secar al vacío para dar Éster de terc-butilo del ácido 1-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etilcarbamoi]-piperidina-4-carboxílico (64,44 g; rendimiento de un 70,79 %).

Añadir acetato amónico (15 equiv; 1,02 moles; 78,61 g) a una solución de éster de terc-butilo del ácido 1-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-piperidina-4-carboxílico (29,4 g; 1,00 equiv; 67,99 mmoles) en 1-butanol (150 ml; 1,64 moles), a continuación añadir trietilamina (1 equiv; 67,99 mmoles; 9,48 ml). Agitar la mezcla a 160 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 3 h. Añadir EtOAC y agua, a continuación lavar la fase orgánica con más agua y cloruro sódico acuoso saturado y se concentra al vacío. Triturar el producto bruto en MTBE, filtrar y secar a presión reducida para dar Éster de terc-butilo del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1*H*-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (18,23 g; 44,10 mmoles, rendimiento de un 64,86 %) en forma de un sólido de color blanco.

Añadir Éster de terc-butilo del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (16,03 g; 1,00 equiv; 38,77 mmoles) en 40 ml de dimetilsulfóxido a una solución de hidróxido potásico (1,5 equiv; 58,16 mmoles; 3,26 g) en 200 ml de dimetilsulfóxido. Después de 5 min a temperatura ambiente, añadir yoduro de metilo (1,1 equiv; 42,65 mmoles; 2,66 ml) en una porción. Agitar a temperatura ambiente durante dos horas, a continuación verter la mezcla en agua enfriada con hielo. Filtrar el sólido, lavar con agua, y secar a presión reducida. Triturar el sólido en heptano caliente, filtrar y secar a presión reducida para dar Éster de terc-butilo del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (8,7 g; rendimiento de un 52,49 %) en forma de un sólido de color blanco.

Añadir cloruro de hidrógeno (4,00 equiv; 81,41 mmoles; 20,35 ml) a una solución de Éster de terc-butilo del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (8,7 g; 1,00 equiv; 20,35 mmoles) en diclorometano (101,77 ml), a temperatura ambiente. Agitar la solución a temperatura ambiente durante 1 hora. Retirar el disolvente a presión reducida, y disolver el producto en bruto en alcohol isopropílico (101,77 ml). Añadir 4-cloro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (1,65 equiv; 33,58 mmoles; 5,19 g) y trietilamina (10 equiv; 203,54 mmoles; 28,37 ml). Agitar la mezcla a reflujo durante 1 hora. Retirar el disolvente a presión reducida y triturar el producto bruto en agua durante una noche. Filtrar el sólido y triturar en acetonitrilo caliente, filtrar y secar al vacío. Se obtiene 4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (8,42 g; 18,86 mmoles; rendimiento de un 92,66 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

Añadir cloruro de hidrógeno (1,1 equiv; 18,52 mmoles; 4,63 ml) a una suspensión de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (7,5 g; 1,00 equiv; 16,84 mmoles) en diclorometano (50 ml), y agitar la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Retirar el disolvente al vacío, y triturar el producto en bruto en MTBE durante 1 hora. Filtrar el sólido y secar al vacío durante una noche para dar Clorhidrato de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (7,99 g; 16,58 mmoles; rendimiento de un 98,47 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO): δ 14,01-13,99 (m, 1H), 8,57-8,54 (m, 2H), 8,26-8,19 (m, 3H), 7,72-7,63 (m, 1H), 5,23-5,20 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,41 (m, 2H), 2,15-2,07 (m, 3H), 1,10 (s, 2H).

Ejemplo 56

Clorhidrato de 4-[4-(4-(3-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina cristalino

Suspender 4-[4-(4-(3-Trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (134 mg) en acetona (2 ml). Calentar la suspensión a 77 °C, a continuación añadir metanol (1 ml). Añadir HCl 0,25 M (1,28 ml) a la solución y enfriar lentamente. Añadir heptano (2 ml) seguido de acetona (6 ml). Permitir la evaporación durante una noche a temperatura ambiente. Añadir acetona (3 ml) al aceite resultante y suspender el sólido de color blanco resultante en acetona durante 4 horas. Filtrar la suspensión y secar al aire para proporcionar 98 mg, secar en horno de vacío a 45 °C al vacío. La forma tiene un inicio endotérmico a 294 °C.

El análisis de difracción de rayos X con el método de polvo se realiza con un difractorómetro D4 Endeaver, equipado con una fuente de CuKα (λ = 1,54056 Å) funcionando a 40 kV y 50 mA. La muestra se explora de 4° a 40° en 2θ, con un tamaño de paso de 0,009° en 2θ y una velocidad de exploración ≥ 1,5 seg por paso. El error de desplazamiento de la muestra se corrige usando el patrón SRM675 de NIST (pico patrón a 8,8° en 2θ).

Ángulo 2-theta (± 0,1°)	Intensidad %	Ángulo 2-theta (± 0,1°)	Intensidad %
7,1	39,5	19,8	30,7
10,7	9,1	20,4	16,0
12,8	13,3	21,7	100,0
13,0	14,8	22,6	44,1
13,5	15,1	22,7	30,4
15,0	9,3	23,1	17,5
16,1	28,1	24,6	34,9
16,3	20,3	26,0	7,5

(continuación)

Ángulo 2-theta ($\pm 0,1^\circ$)	Intensidad %	Ángulo 2-theta ($\pm 0,1^\circ$)	Intensidad %
17,2	24,0	27,0	6,3
18,7	20,6	29,7	11,0
18,9	9,8	30,3	7,2
19,4	17,3		

La presente invención proporciona Clorhidrato de 4-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina cristalino caracterizado por al menos un pico en el patrón de rayos X a un ángulo de difracción 2θ de $7,1^\circ \pm 0,1$ o $21,7^\circ \pm 0,1$. La presente invención también proporciona una formulación farmacéutica que comprende Clorhidrato de 4-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina cristalino caracterizado por al menos un pico en el patrón de rayos X a un ángulo de difracción 2θ de $7,1^\circ \pm 0,1$ o $21,7^\circ \pm 0,1$. La presente invención también proporciona el uso de Clorhidrato de 4-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina cristalino caracterizado por al menos un pico en el patrón de rayos X a un ángulo de difracción 2θ de $7,1^\circ \pm 0,1$ o $21,7^\circ \pm 0,1$ para la fabricación de un medicamento para la inhibición de la angiogénesis o el tratamiento de adenocarcinoma del colon.

Procedimiento General para la Preparación de Sales y Cristales

Una placa madre se prepara con 250 μ l de la base libre del compuesto objetivo en metanol (0,1 M) añadido a todo el conjunto de pocillos en un formato de 96 pocillos. Una matriz de ácidos se dispensa en cada pocillo en equivalentes molares estequiométricos. Los disolventes se evaporan de todos los 96 pocillos usando un evaporador de la Serie II de Genevac llevando los residuos sólidos o aceites en la placa madre. Una matriz de disolventes se distribuye a cada uno de estos pocillos a través de una junta de esta entidad y a continuación se calienta a 55°C con agitación y se permite el equilibrio durante 60 - 90 minutos a aproximadamente 55°C . Cada muestra se filtra a continuación en caliente y se transfiere a los pocillos correspondientes en una placa de evaporación, una placa de precipitación, y una placa de refrigeración. La placa de evaporación se prepara por transferencia de 200 μ l del filtrado a partir de la placa madre usando jeringas calentadas a 55°C a la placa del título con pocillos abiertos y a continuación se permite que se evapore a sequedad durante una noche a temperatura ambiente y con humedad ambiente. La placa de precipitación se prepara por adición de 100 μ l del filtrado a partir de la placa madre usando jeringas calentadas a 55°C a una placa de títulos de 96 pocillos cerrada herméticamente con juntas en la que cada pocillo contiene un anti-disolvente de 200 μ l de heptano o agua. Después de equilibrado durante un periodo de nueve horas a temperatura ambiente, el exceso de solución se entrena usando papel de filtro Whatman cortado previamente. La placa de refrigeración se prepara por transferencia de 200 μ l del filtrado a partir de la placa madre a pocillos individuales usando jeringas calentadas a 55°C en una placa de título cerrada herméticamente con juntas, y refrigerante exponencialmente de 55°C a 10°C durante un periodo de 8 horas. Se recogen microfotografías en el material en cada pocillo en las placas de 96 pocillos usando un microscopio de luz incidente invertida Axiovert 200M de Zeiss con un objetivo de 2,5X. Si el material es cristalino, éste presenta birrefringencia que se presenta en forma de fondo blanco frente a negro. Los sólidos amorfos o los aceites aparecen oscuros o en forma de gotitas o anillos opacos.

Ejemplo 57

p-toluenosulfonato de 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina

Enfriar una solución de bromuro de 4-fluoro-3-(trifluorometil)fenacilo (93 % puro por HPLC, 1000 g; 3,51 moles) y tetrahidrofurano (5 l) a $< 5^\circ\text{C}$ en un baño de hielo. Añadir una solución de azida sódica (239 g; 3,68 moles, 1,05 equiv.) en agua (800 ml) gota a gota durante una hora a $< 5^\circ\text{C}$. Después de agitar a $< 5^\circ\text{C}$ durante una hora, separar y descartar la fase acuosa. Mientras que aún esta fría, añadir la fase orgánica lentamente durante 3 horas a una solución de trifetilfosfina (920,2 g, 3,51 moles, 1,0 equiv.), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (1335 g, 7,02 moles, 2,0 equiv.), y THF (5 l). Mantener la temperatura a $< 15^\circ\text{C}$ durante toda esta adición y los sólidos precipitan durante la adición.

Agitar la mezcla de reacción a $< 20^\circ\text{C}$ durante 2 horas y a continuación filtrar el sólido, lavar con THF (3 x 2 l), y secar a 50°C al vacío para dar 1167,4 g (85 %, 92 % corregido para la pureza del material de partida) de p-toluenosulfonato de 2-amino-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etanona en forma de un sólido cristalino de color blanco.

Combinar p-toluenosulfonato de 2-amino-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etanona (1133 g; 2,88 moles), ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidina-4-carboxílico (795 g; 3,47 moles, 1,20 equiv.), tetrahidrofurano (3450 ml), y acetato de etilo (7500 ml) para formar una suspensión fina de color blanco. Enfriar la suspensión a $< 5^\circ\text{C}$ en un baño de hielo y añadir anhídrido del ácido 2-propanofosfónico (T_3P) (solución al 50 % en EtOAc) (2385 g; 3,75 moles, 1,3 equiv.). A continuación, añadir N-metilmorfolina (795 ml; 7,21 moles, 2,5 equiv.) durante 1 hora, manteniendo la temperatura $<$

10 °C. Calentar la suspensión resultante a temperatura ambiente y agitar durante 2 horas.

Inactivar la reacción mediante la adición de agua. Separar la fase orgánica, a continuación lavar con NaHCO₃ acuoso, NaCl acuoso. Calentar la fase orgánica a 50 °C en un rotavapor y añadir n-heptano. Destilar el disolvente al vacío hasta que el volumen final de la suspensión es aproximadamente de 5 l. Enfriar la suspensión a temperatura ambiente y filtrar los sólidos, lavar con n-heptano (2 x 1 l) y a continuación secar en un horno de vacío a 50 °C durante una noche, dando como resultado éster de terc-butilo del ácido 1-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-piperidina-4-carboxílico (1124,8 g, 90 %) en forma de un sólido de color blanco.

Combinar éster de terc-butilo del ácido 1-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-piperidina-4-carboxílico (100 g, 231 mmoles), acetato amónico (178,3 g; 2,31 moles, 10 equiv.), y metanol (1000 ml). El reactor usado para esta transformación es un tubo de acero inoxidable enrollado con D.I. de 1/16" (volumen interno total del tubo en el horno es de 541 ml). Calentar el reactor en un horno a 140 °C. Controlar la contrapresión en este tubo ha 1724 kPa mediante un regulador para permitir el sobrecalentamiento de la solución por encima de su punto de ebullición normal. Bombear la solución preparada anteriormente de forma continua a través del tubo calentado a presión a 6,01 ml/min (proporcionando un tiempo de permanencia total en el tubo calentado de 90 minutos). Dado que la solución sale del horno, volverla a enfriar a 20 °C en un intercambiador de calor tubo en tubo. Una vez que toda la solución avanza a través del reactor (tiempo de procesamiento total de 8 horas), concentrar la solución de color naranja resultante al vacío a 30 °C hasta un volumen total de 600 ml. Añadir acetonitrilo (200 ml) y calentar la solución a 50 °C. Añadir agua (700 ml) gota a gota con siembra durante 2 horas para cristalizar el producto. Enfriar la suspensión resultante a 20 °C y filtrar el sólido, a continuación lavar con MeOH al 20 % en agua (2 x 200 ml). Secar el sólido resultante al vacío a 50 °C. Volver a suspender el sólido en acetonitrilo (200 ml) a 50 °C. Enfriar la suspensión a temperatura ambiente, filtrar el sólido y lavar con acetonitrilo (100 ml) para proporcionar éster de terc-butilo del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (54,43 g, 132 mmoles, 57 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

Disolver éster de terc-butilo del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (80,02 g, 183,69 mmoles) en dimetilsulfóxido (1060 ml). Añadir KOH (18,47 g; 279,82 mmoles; 1,5 equiv.) en una porción. Añadir yoduro de metilo (27,74 g; 193,48 mmoles, 1,05 equiv.) durante 30 minutos a 25 °C. Agitar la solución a 25 °C durante 1 hora. Añadir una mezcla de cristales de siembra de éster de terc-butilo del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (0,17 g) y agua (80 ml) durante 5 minutos a la solución. Agitar la suspensión fina resultante a 25 °C durante 30 minutos. Añadir agua adicional (240,73 ml) durante 30 minutos a 25 °C. Filtrar el sólido y lavar con DMSO al 20 % en agua (2 x 120 ml) y a continuación agua (120 ml). Secar el sólido al vacío a 60 °C. Disolver los sólidos secos resultantes en etanol (480 ml) a 50 °C. Añadir agua (240 ml) durante 5 minutos. A continuación, añadir semillas de éster de terc-butilo del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (0,038 g) y más agua (240 ml) durante 30 minutos. Enfriar la suspensión resultante a 25 °C durante 2 horas. Filtrar los sólidos y lavar la torta con EtOH al 20 % en agua. Secar el sólido al vacío a 60 °C proporcionando éster de terc-butilo del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (72,36 g, 92 %) en forma de un sólido de color blanco.

Preparar una solución de HCl anhidro mediante la adición lenta de cloruro de acetilo (193,14 ml; 2,71 moles, 4,00 equiv.) a metanol (1160 ml) durante 45 minutos a < 5 °C. Añadir la solución resultante a un matraz separado que contienen una solución de éster de terc-butilo del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidina-1-carboxílico (290 g; 678,46 mmoles) en metanol (2320 ml) durante 90 minutos a 20 °C. Agitar la mezcla de reacción a 20 °C durante una noche. Concentrar la mezcla de reacción al vacío a 30 °C. Añadir dimetilsulfóxido (1080 ml; 15,20 moles; 1,08 l; 1,19 kg) y la destilación continua hasta que la temperatura interna alcanza 50 °C a una presión de 3 kPa. Añadir DMSO hasta que el volumen total es de 2030 ml. A continuación, añadir trietilamina (473 ml; 3,39 moles, 5 equiv.) mediante un embudo de adición durante 30 minutos. Cargar 4-cloro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina sólida (110,29 g; 713,58 mmoles, 1,05 equiv.) en porciones iguales espaciadas del mismo modo durante 30 minutos. Agitar la suspensión resultante a 20 °C durante una noche. Calentar la suspensión a 80 °C. Añadir agua (229 ml) para proporcionar una solución transparente. Sembrar la reacción y añadir más agua (1273 ml) lentamente durante 4 horas para cristalizar totalmente el producto. Enfriar la suspensión a 50 °C y filtrar el sólido. Lavar la torta con agua al 30 % en DMSO (2 x 290 ml), a continuación con agua (290 ml). Secar los sólidos al vacío a 60 °C para proporcionar 4-[4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (301 g, 99 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

Disolver 4-[4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (20 g, 44,9 mmoles) en una mezcla de H₂O:acetona a 20:1 (360 ml). Añadir una solución de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (10,25 g, 53,9 mmoles, 1,2 equiv.) en una mezcla de H₂O:acetona a 20:1 (40 ml) a la reacción durante 20 minutos a 20 °C. Calentar la mezcla de reacción a 55 °C, mantener durante 1 hora, a continuación enfriar a 25 °C durante 1 hora. Filtrar el sólido y lavar la torta con agua (40 ml). El secado al vacío a 50 °C proporciona p-toluenosulfonato de 4-[4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (23,9 g, 86 %) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 58p-toluenosulfonato de 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina cristalino

5 A un matraz de fondo redondo de 1 l con agitadora la parte superior, cargar con 60,12 g de 4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina, seguido de 250 ml de MeOH ac. al 5 %. Agitar la suspensión resultante y añadir monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (26,88 g) seguido de un enjuague directo con los 50 ml restantes de MeOH ac. al 5 %. Agitar la suspensión resultante y enfriar los cristales a 5 °C. Después de 1 h a 5 °C, detener la agitación y filtrar la suspensión en un embudo Buchner. Aclarar el matraz con 75 ml de frío MeOH ac. al 5 % y usar este aclarado para lavar la torta de filtro. Transferirlo sólidos a un plato de lavado y secar a 50 °C al vacío todo el día y toda la noche, con una purga de aire lento. El peso final es de 71,44 g.

10 El análisis de difracción de rayos X con el método de polvo se realiza con un difractómetro D4 Endeaver, equipado con una fuente de CuK α ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$) funcionando a 40 kV y 50 mA. La muestra se explora de 4° a 40° en 2 θ , con un tamaño de paso de 0,009 en 2 θ y una velocidad de exploración $\geq 1,5$ seg por paso.

Ángulo 2-theta ($\pm 0,1^\circ$)	Intensidad %	Ángulo 2-theta ($\pm 0,1^\circ$)	Intensidad %
6,826	12	23,485	14
10,256	24	23,615	17
12,984	24	23,866	22
13,131	61	24,024	20
13,431	25	24,667	11
13,688	100	24,795	11
14,062	24	25,029	8
15,745	6	25,552	9
17,121	15	26,234	5
18,599	5	26,556	10
18,919	21	27,031	6
19,38	29	27,693	11
20,603	14	27,97	5
21,661	6	28,352	6
21,962	14	28,428	5
22,108	9	38,232	5

15 La presente invención proporciona p-toluenosulfonato de 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina cristalino caracterizado por al menos un pico en el patrón de rayos X a un ángulo de difracción 2 θ de $13,7^\circ \pm 0,1$ o $10,3^\circ \pm 0,1$. La presente invención también proporciona una formulación farmacéutica que comprende p-toluenosulfonato de 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina cristalino caracterizado por al menos un pico en el patrón de rayos X a un ángulo de difracción 2 θ de $13,7^\circ \pm 0,1$ o $10,3^\circ \pm 0,1$. La presente invención también proporciona el uso de p-toluenosulfonato de 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina cristalino caracterizado por al menos un pico en el patrón de rayos X a un ángulo de difracción 2 θ de $13,7^\circ \pm 0,1$ o $10,3^\circ \pm 0,1$ para la fabricación de un medicamento para la inhibición de la angiogénesis o el tratamiento de adenocarcinoma del colon.

25 Inhibición de p70S6 quinasa

La P70 S6 quinasa (T412E) de Upstate USA, Inc. (Charlottesville, VA) se incuba previamente con 10 concentraciones de compuesto en un volumen de 15 μ l durante 30 min a temperatura ambiente en placas de 96 pocillos. PKA, PKC, Sustrato MAPKAP - K1 de AnaSpec (San Jose, CA) y ^{33}P -ATP gamma de PerkinElmer (Waltham, MA) se añaden para iniciar la reacción que se permite que evolucione durante 60 minutos a temperatura ambiente en un volumen final de 25 μ l en las siguientes condiciones: HEPES 10 mM a pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 1,0 mM, EGTA 0,082 mM, TRITON X-100™ al 0,005 %, 25 μ M, ATP 25 μ M, 40 μ Ci/ml, sustrato 4 μ M, y enzima 5 nM. Las reacciones finalizan con 75 μ l de H₃PO₄ al 10 % y se transfieren 85 μ l de mezcla de reacción inactivada a

5 una placa de filtro de fosfofocelulosa (Millipore N° MAPHN0B50) y se lava con H₃PO₄ al 0,5 % usando un colector de distribución de vacío. Se añaden 100 µl de Microscint 20 (Packard N° 60113621) a cada pocillo y se hace un recuento de las placas con revestimiento usando un Contador Wallac Beta. Los valores relativos de la CI₅₀ se calculan mediante ajuste de cuatro parámetros no lineal. Los compuestos a modo de ejemplo se sometieron a ensayo básicamente tal como se ha descrito anteriormente y se encontró que tenían valores de CI₅₀ menores o iguales que 0,75 µM. Los siguientes compuestos se sometieron a ensayo básicamente tal como se ha descrito anteriormente y se encontró que tenían la siguiente actividad:

EJEMPLO	CI ₅₀ (µM)
5	0,0294
7	0,0103
8	0,00758
10	0,00379
57	0,0127

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

Ensayo de Formación de Médula Ósea a través de Angiogénesis

10 Células de fibroblastos dérmicos neonatales humanos (neo NHDF) se siembran en una placa de 96 pocillos de Parkard el primer día, y se incuban en la incubadora a 37 °C y con CO₂ al 5 %. A continuación, se siembran células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC) en la parte superior de las células neo NHDF. Comenzando el tercer día, el co-cultivo se trata con series de ocho dosis del compuesto de ensayo (partiendo con 20 µM, diluciones serie a 1:3) en presencia de 20 ng/ml de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). El compuesto y VEGF se responden cada dos o tres días. El ensayo se realiza durante un período de 12 días. Las células se fijan con etanol frío al 70 % durante 30 minutos en el 12° día y se procesan para inmunofluorescencia de CD31 anti humano. Los cultivos se incubaron con anticuerpo CD31 de ratón anti humano y a continuación se tiñen con anticuerpo secundario alexa 488 de cabra anti ratón. Las células también se tiñen con Hoechst para visualizar el núcleo. Después de la tinción, la formación de médula ósea se captura y se cuantifica usando la plataforma de análisis de imágenes de alto contenido Cellomics Arrayscan® VTI adoptando la Bio-Aplicación para formación de tubos. Dos parámetros, el área de médula ósea y el índice de angiogénesis, se usan para calcular la potencia relativa del compuesto de ensayo en este ensayo de angiogénesis. Los compuestos de los Ejemplos 5 y 10 se sometieron a ensayo y se analizaron básicamente tal como se ha descrito anteriormente.

EJEMPLO	CI ₅₀ (µM)
5	2,92
10	4,78

Esto demuestra que los compuestos de la presente invención son útiles para inhibir la angiogénesis.

25 Ensayos Celulares

Las células se mantienen, a continuación se tripsinizan y se suspenden en medio de Eagle modificado con Dulbecco (DMEM_ que contiene suero bovino fetal al 10 % (FBS), ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico 25 mM (HEPES), Piruvato Sódico 1,0 mM y Aminoácidos No Esenciales 0,1 mM (NEAA). 1x10³ HCT116 y 2x10³ Células se pueden sembrar en 50 µl en placas de 96 pocillos e incubar en CO₂ al 5 % a 37 °C durante una noche. Los compuestos se preparan a concentraciones de partida deseadas y se diluyen en serie en DMSO. Se transfieren 4 µl de compuestos diluidos en 1 ml de FBS DMEM al 10 % para preparar 2X concentraciones mientras se añaden 50 µl a los 50 µl en presencia de células para la dosificación. Las placas se incuban a 37 °C en CO₂ al 5 % durante 72 horas. Al final del periodo de incubación, se añaden 10 µl de Azul Alamar y después de una reacción de 2 horas, la medida se determina en CytoFluor a 530 nm de excitación, 580 nm de emisión y Ganancia 45. Los siguientes compuestos se sometieron a ensayo en las siguientes líneas celulares básicamente tal como se ha descrito anteriormente.

EJEMPLO	U87MG CI ₅₀ (µM)	A549 CI ₅₀ (µM)	A2780 CI ₅₀ (µM)	NCI-H460 CI ₅₀ (µM)	PANC-1 CI ₅₀ (µM)	Rata 13762 CI ₅₀ (µM)	PC3 CI ₅₀ (µM)	K562 CI ₅₀ (µM)
5	14,6	22	ND	ND	ND	ND	ND	ND
57	27,52	10,28	25,05	23,99	30,24	51,62	31,92	16,46

Esto indica que los compuestos de la presente invención son útiles para inhibir la proliferación de estas líneas celulares a través de un mecanismo que implica a la p70 S6 quinasa.

Determinación de la Inhibición Diana In Vivo de p70 S6K (HCT 116)

5 Células de carcinoma de colon humano HCT 116* (5×10^6) se implantan por vía subcutánea en el costado de ratones lampiños atímicos en 0,2 ml de matrigel. Dos semanas después del implante, los ratones se dosifican por vía oral de acuerdo con un transcurso de tiempo, dosis individual/punto temporal individual, o protocolo de respuesta a las dosis para la determinación de $TMED_{50}$ (dosis eficaz mínima umbral). Los tumores se congelan de forma ultrarrápida en el momento de la cosecha y la sangre se recoge para la determinación de la exposición al plasma del compuesto precursor y el cálculo de $TMEC_{50}$ (concentración eficaz mínima umbral) en el caso de estudios de respuesta a la dosis. Los tumores o los tejidos se homogeneizan en tampón de Lisis XY (10 μ g/ml de Leupeptina, 10 μ g/ml de Inhibidor de Tripsina-Quimotripsina, 10 μ g/ml de Tosil fenilalanil clorometil cetona (TPCK), 10 μ g/ml de Aprotinina, 60 mM de Fosfato de Beta-Glicerol, Triton X100 al 1 %, Tris 25 mM a pH 7,5, Pirofosfato 2,5 mM, NaCl 150 mM, éster de metilo de *p*-tosil-L-arginina 2 mM (TAME), fosfato de *para*-nitrofenilo 15 mM (*p*NPP), Benzamidina 5 mM, Vanadato de Na 1 mM, NaF 10 mM, 50 μ g/ml de fluoruro de fenilmetano sulfonilo (PMSF), DTT 1 mM, EDTA 15 mM a pH 8, EGTA 0,5 mM a pH 8,0, Microcistina 1 μ M, Ácido Okadaico 1 μ M, y 1 minicomprimido de inhibidor de proteasa Completa de Roche por 10 ml) usando tubos de Matriz A para Lisado (MP Biomedicals, Solon, OH, N° de catálogo 6910-500) y un BIO101 Thermo Savant Fast Prep FP12. Se toman alícuotas de los lisados y se someten a ensayo inmediatamente o se almacenan a -80 °C para un ensayo posterior. La inhibición Diana In Vivo de p70 S6K se mide usando tecnología ELISA de Meso Scale Discovery (Gaithersburg, MD) para evaluar los efectos del compuesto sobre la fosforilación del sitio 240/244 de la serina del efector S6RP corriente abajo. La fosforilación de p70 S6K(T389) y de Akt(S473) también se evalúa usando esta tecnología en un formato multiplex. En resumen, se añaden 20 μ g de lisado a una placa de 96 pocillos con electrodos de carbono pre-aplicada puntualmente con los anticuerpos de captura apropiados. La proteína de interés se sondea usando un anticuerpo de detección marcado con rutenio. Después del paso de la corriente sobre el electrodo en presencia de tampón de lectura que contiene el correactivo TPA, la electro-quimioluminiscencia da como resultado la generación de luz que se cuantifica y se registra usando el instrumento Sector 6000 para MSD. Para cada estudio, los porcentajes de inhibición se calculan con respecto al grupo de control del vehículo y se realiza análisis ANOVA usando el paquete de software JMP para la determinación de la significación estadística. Los siguientes compuestos se sometieron a ensayo básicamente tal como se ha descrito anteriormente y tienen las siguientes potencias en base a la exposición al plasma.

EJEMPLO	CI_{50} (μ M)
5	7,3
7	1,92
8	47,7
10	1,97
*Como alternativa, se pueden usar células U87MG en el procedimiento que se ha descrito anteriormente. Esto demuestra la capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir la p70 S6 quinasa <i>in vivo</i> .	

30

Determinación de la Eficacia In Vivo de p70 S6K

35 Células de carcinoma de colon humano HCT 116 (5×10^6) se implantan por vía subcutánea en el costado de ratones lampiños atímicos en 0,2 ml de matrigel. Una semana después del implante, los ratones se dosifican por vía oral de acuerdo con la farmacocinética y la farmacodinámica de la molécula para mantener una Inhibición de pS6 de un 30-50 % o de un 60-90 % durante un periodo de 24 h. La dosificación continúa durante al menos 21 días. Los volúmenes tumorales se miden quincenalmente para evaluar la reducción del crecimiento tumoral relacionado con el fármaco usando procedimientos convencionales. Al final del estudio, los tumores se congelan de forma ultrarrápida de la cosecha y la sangre se recoge para la determinación de la exposición al plasma del compuesto precursor. El compuesto del Ejemplo 5 se sometió a ensayo básicamente tal como se ha descrito anteriormente.

40

	Vehículo	30 mg/kg por vía oral (Dos veces al día x 21)	60 mg/kg por vía oral (Dos veces al día x 21)	60 mg/kg por vía oral (Una vez al día x 21)
Día	Volumen del Tumor ^a	Volumen del Tumor ^a	Volumen del Tumor ^a	Volumen del Tumor ^a
8	38,5 ± 4,1	36,5 ± 3,1 ^b	28,8 ± 2,6 ^b	30,6 ± 3,4 ^b
13	100,9 ± 13,7	58,7 ± 4,8**	42,1 ± 6,2***	57,8 ± 10,7**
16	163,1 ± 25,7	90,9 ± 9,4***	72,1 ± 11,8***	85,0 ± 13,3***
20	287,1 ± 31,9	134,6 ± 13,2***	139,0 ± 26,4***	142,5 ± 18,4***
23	402,2 ± 43,1	192,7 ± 13,5***	188,4 ± 25,9***	194,5 ± 25,7***
27	545,0 ± 41,1	296,3 ± 30,1***	280,0 ± 36,1***	252,7 ± 34,4***
^a Volumen medio (mm ³) de 10 animales ± desviación estándar. ^b Diferencia no significativa con respecto al grupo de tratamiento con el vehículo. **0,001 < p ≤ 0,01 con respecto al grupo de tratamiento con el vehículo. ***p ≤ 0,001 con respecto al grupo de tratamiento con el vehículo.				

Esto demuestra que los compuestos de la presente invención son útiles para reducir las velocidades de crecimiento tumoral.

5 La administración oral de los compuestos de la presente invención es preferente. Sin embargo, la administración oral no es la única vía o incluso la única ruta preferente. Por ejemplo, la administración transdérmica puede ser muy deseable para pacientes que son olvidadizos o irritables acerca de tomar la medicina por vía oral, y la vía intravenosa puede ser preferente por cuestión de conveniencia o para evitar complicaciones potenciales o relacionadas con la administración oral. Los compuestos de Fórmula I también se pueden administrar mediante la vía percutánea, intramuscular, intranasal o intrarrectal en circunstancias particulares. La vía de administración se puede variar de cualquier modo, limitada por las propiedades físicas de los fármacos, la comodidad del paciente y el cuidador, y otras circunstancias relevantes (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Publishing Co. (1990)).

15 Las composiciones farmacéuticas se preparan de una forma bien conocida en la técnica farmacéutica. El vehículo un excipiente puede ser un material sólido, semisólido o líquido que puede servir como un vehículo o medio para el principio activo. Los vehículos o excipientes adecuados son bien conocidos en la técnica. La composición farmacéutica se puede adaptar para uso oral, inhalación, parenteral, o tópico y se puede administrar al paciente en forma de comprimidos, cápsulas, aerosoles, inhaladores, supositorios, soluciones, suspensiones, o similares.

20 Los compuestos de la presente invención, solos, u opcionalmente en combinación con un agente oncolítico, agente citotóxico, o agente terapéutico, se administran normalmente en forma de formulaciones farmacéuticas que se pueden administrar por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o cápsulas o formadas por compresión en comprimidos. Con el fin de la administración terapéutica oral, los compuestos se pueden incorporar con excipientes y se usan en forma de comprimidos, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, gomas de mascar y similares. Estas preparaciones deberían contener al menos un 4 % del compuesto de la presente invención, el principio activo, pero pueden variar dependiendo de la forma en particular y puede estar convenientemente entre un 4 % y aproximadamente un 70 % del peso de la unidad. La cantidad del compuesto presenten las composiciones es tal que se obtendrá una dosificación adecuada. Las composiciones y las preparaciones preferentes de la presente invención se pueden determinar con procedimientos bien conocidos por el experto en la materia.

30 Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos, y similares también pueden contener uno o más de los siguientes adyuvantes: aglutinantes tales como povidona, hidroxipropil celulosa, celulosa microcristalina, o gelatina; excipientes o diluyentes tales como: almidón, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato dicálcico, agentes disgregantes tales como: croscarmelosa, crospovidona, almidón glicolato sódico, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como: estearato de magnesio, ácido esteárico, talco o aceite vegetal hidrogenado; sustancias de deslizamiento tales como dióxido de silicio coloidal; agentes humectantes tales como: lauril sulfato sódico y polisorbato 80; y se pueden añadir agentes edulcorantes tales como: sacarosa, aspartamo o sacarina o un agente saborizante tal como: menta, salicilato de metilo o sabor a naranja. Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, ésta puede contener, además de materiales del tipo mencionado anteriormente, un vehículo líquido tal como polietilenglicol o un aceite graso. Otras formas unitarias de dosificación pueden contener otros materiales diversos que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, en forma de revestimientos. Por lo tanto, los comprimidos o las píldoras se pueden revestir con azúcar, hidroxipropil metilcelulosa, polimetacrilatos, u otros agentes de revestimiento. Los jarabes pueden contener, además de los presentes compuestos, sacarosa como un agente edulcorante y determinados conservantes, tintes y colorantes y aromas. Los materiales usados en la preparación de estas

composiciones diversas deberían ser farmacéuticamente puros y no tóxicos en las cantidades usadas.

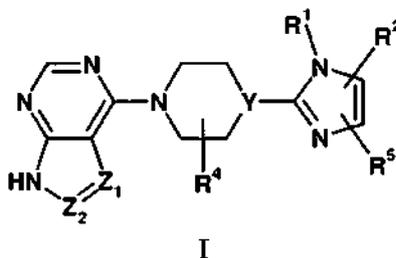
5 Los compuestos de Fórmula I son genéricamente eficaces en un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, las dosificaciones al día normalmente entran dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior de intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos, se pueden usar dosis aún mayores sin provocar ningún efecto secundario nocivo, y por lo tanto, el intervalo de dosificación anterior no pretende limitar el alcance de la invención en modo alguno. Se entenderá que la cantidad del compuesto administrado realmente la determinará un médico, a la vista de las circunstancias relevantes, que incluyen la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto o compuestos reales administrados, la edad, peso, y
10 respuesta del paciente individual, y la gravedad de los síntomas del paciente.

Por ejemplo, una formulación puede incluir un compuesto de Fórmula 1 y 2,223 µl de NaOH 1 N por mg de compuesto, con HEC al 1 % / Tween 80 al 0,25 % / vehículo 1510-US Antiespumante al 0,05 % de acuerdo con el siguiente cálculo: ml de vehículo a añadir = (mg de compuesto / mg/ml Teóricos) - (mg de compuesto / 1200 mg/ml de densidad estimada del compuesto) - ml de NaOH 1 N añadidos. Otra formulación puede incluir vitamina E al 5 % -
15 TPGS, hidroxietilcelulosa al 1 %, y Antiespumante de Dow Coming al 0,05 % en agua purificada.

La biodisponibilidad de los compuestos de la presente invención se puede medir con procedimientos conocidos por el experto en la materia. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula I se administra a ratas Sprague Dawley a dosis de 1 mg/kg (IV) o 10 mg/kg (sonda oral) en una formulación convencional. Una formulación oral puede incluir una suspensión (PS80 al 0,25 %, HEC al 1 %, Antiespumante al 0,05 % en agua) usando compuestos molidos de
20 Fórmula I. Se obtienen muestras de plasma y se miden las concentraciones del compuesto de Fórmula I. El compuesto del Ejemplo 57 se evaluó en un procedimiento básicamente similar al que se ha descrito anteriormente y se encontró que tenía una biodisponibilidad oral > 100 %.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



en la que:

- 5 Y es CR⁶;
 Z₁ y Z₂ son independientemente CR³ o N, con la condición de que Z₁ y Z₂ no sean ambos N;
 R¹ es H o CH₃;
 R² es fenilo sustituido con un primer sustituyente seleccionado entre halo y trifluorometilo, y además
 opcionalmente sustituido con un segundo sustituyente en el que dicho segundo sustituyente es halo;
 10 R³ es hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, o alquinilo C₂-C₆, en el que alquinilo C₂-C₆ está
 opcionalmente sustituido con hidroxilo;
 R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄;
 R⁶ es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z₂ es N.
- 15 3. El compuesto de la reivindicación 1 que es 4-[4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. El compuesto de la reivindicación 3 que es p-toluenosulfonato de 4-[4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina.
- 20 5. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
6. Un compuesto tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.
- 25 7. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición de la angiogénesis.
8. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de adenocarcinomas del colon.
9. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de hiperlipidemia.