

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 238**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 207/34</b>	(2006.01)	<b>C07D 493/08</b>	(2006.01)	<b>C12N 9/99</b>	(2006.01)
<b>C07D 233/90</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4178</b>	(2006.01)		
<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/5355</b>	(2006.01)		
<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/496</b>	(2006.01)		
<b>C07D 403/12</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/382</b>	(2006.01)		
<b>C07D 405/12</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/41</b>	(2006.01)		
<b>C07D 405/14</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4418</b>	(2006.01)		
<b>C07D 409/12</b>	(2006.01)	<b>A61P 13/00</b>	(2006.01)		
<b>C07D 413/12</b>	(2006.01)	<b>A61P 11/00</b>	(2006.01)		
<b>C07D 413/14</b>	(2006.01)	<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2007 E 07760840 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2016 EP 2016070**

54 Título: **Inhibidores de la c-fms quinasa**

30 Prioridad:

**20.04.2006 US 793667 P**

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

**01.04.2016**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (100.0%)  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**ILLIG, CARL R.;  
BALLENTINE, SHELLEY K.;  
CHEN, JINSHENG;  
DESJARLAIS, RENEE LOUISE;  
MEEGALLA, SANATH K.;  
TOMCZUK, BRUCE E.;  
WALL, MARK y  
WILSON, KENNETH**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 565 238 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).

**INHIBIDORES DE LA C-FMS QUINASA****Descripción****5 REFERENCIA CRUZADA A LA SOLICITUD RELACIONADA**

La presente solicitud reivindica prioridad de la solicitud provisional de los Estados Unidos con nº de serie 60/793.667, presentada el 20 de abril de 2006.

**10 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

La invención se refiere a nuevos compuestos que actúan como inhibidores de la tirosina proteinquinasa. Más concretamente, la invención se refiere a nuevos compuestos que actúan como inhibidores de c-fms quinasa.

**15** Las proteinquinasas son enzimas que actúan como componentes clave de las vías de transducción de señales al catalizar la transferencia del fosfato terminal de la adenosina 5'-trifosfato (ATP) al grupo hidroxilo de los restos tirosina, serina y treonina de las proteínas. Como consecuencia, los sustratos e inhibidores de proteinquinasas son herramientas valiosas para evaluar las consecuencias fisiológicas de la activación de las proteinquinasas. Se ha demostrado que la sobreexpresión o expresión inapropiada de proteinquinasas normales o mutantes en los mamíferos desempeña papeles importantes en el desarrollo de muchas enfermedades, incluidas el cáncer y la diabetes.

**20** Las proteinquinasas pueden dividirse en dos clases: las que fosforilan preferentemente restos tirosina (tirosina proteinquinasas) y las que fosforilan preferentemente restos serina y/o treonina (serina/treonina proteinquinasas). Las tirosina proteinquinasas realizan diversas funciones que van desde la estimulación del crecimiento y la diferenciación celular hasta la detención de la proliferación celular. Pueden clasificarse como tirosina proteinquinasas receptoras o como tirosina proteinquinasas intracelulares. Las tirosina proteinquinasas receptoras, que poseen un dominio de unión a ligando extracelular y un dominio catalítico intracelular con actividad tirosina quinasa intrínseca, se distribuyen entre 20 subfamilias.

**25** Las tirosina quinatas receptoras de la familia del factor de crecimiento epidérmico ("EGF"), que incluyen los receptores HER-1, HER-2/neu y HER-3, contienen un dominio de unión extracelular, un dominio transmembrana y un dominio catalítico citoplasmático intracelular. La unión del receptor conduce al inicio de múltiples procesos de fosforilación intracelulares dependientes de tirosina quinasa, que en última instancia dan como resultado la transcripción de oncogenes. Los cánceres de mama, colorrectal y de próstata se han relacionado con esta familia de receptores.

**30** El receptor de insulina ("IR") y el receptor del factor de crecimiento insulinoide I ("IGF-1R") están relacionados estructural y funcionalmente pero ejercen efectos biológicos distintos. La sobreexpresión de IGF-1R se ha asociado con el cáncer de mama.

**35** Los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas ("PDGF") intervienen en respuestas celulares que incluyen la proliferación, la migración y la supervivencia e incluyen PDGFR, el receptor del factor de células madre (c-kit) y c-fms. Estos receptores se han relacionado con enfermedades tales como la aterosclerosis, la fibrosis y la vitreorretinopatía proliferativa.

**40** Los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos ("FGR") consisten en cuatro receptores que son responsables de la producción de vasos sanguíneos, del desarrollo de las extremidades, y del crecimiento y la diferenciación de numerosos tipos de células.

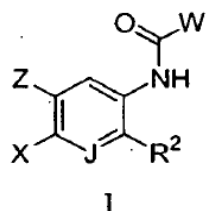
**45** El factor de crecimiento del endotelio vascular ("VEGF"), un potente mitógeno de las células endoteliales, es producido en cantidades elevadas por muchos tumores, incluidos los carcinomas de ovario. Los receptores conocidos para VEGF se conocen como VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR), VEGFR-3 (Flt-4). Se ha identificado un grupo relacionado de receptores, las tie-1 y tie-2 quinatas, en las células hematopoyéticas y del endotelio vascular. Los receptores de VEGF se han relacionado con la vasculogénesis y la angiogénesis.

**50** Las tirosina proteinquinasas intracelulares también se conocen como tirosina proteinquinasas no receptoras. Se han identificado más de 24 de tales quinatas y se han clasificado en 11 subfamilias. Las serina/treonina proteinquinasas, al igual que las tirosina proteinquinasas celulares, son predominantemente intracelulares.

**55** La diabetes, la angiogénesis, la psoriasis, la restenosis, las enfermedades oculares, la esquizofrenia, la artritis reumatoide, la enfermedad cardiovascular y el cáncer son ejemplos de afecciones patogénicas que se han relacionado con una actividad tirosina proteinquinasa anormal. Por lo tanto, existe la necesidad de inhibidores de tirosina proteinquinasas de molécula pequeña selectivos y potentes. Las patentes de EE.UU. nº 6.383.790; 6.346.625; 6.235.746; 6.100.254 y las solicitudes internacionales PCT WO 2004/096795, WO 01/47897, WO 00/27820 y WO 02/068406 son indicativas de los recientes intentos de sintetizar tales inhibidores.

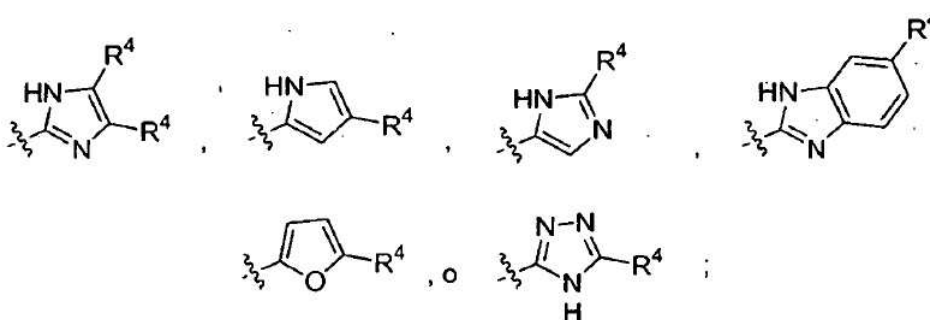
RESUMEN DE LA INVENCION

La invencion aborda la necesidad actual de inhibidores de tirosina proteinquinas selectivos y potentes, proporcionando potentes inhibidores de c-fms quinasa. La invencion se refiere a los nuevos compuestos de Fórmula I:



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

W es



en los que cada R<sup>4</sup> es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SalquiloC<sub>(1-4)</sub>, SOalquiloC<sub>(1-4)</sub>, SO<sub>2</sub>alquiloC<sub>(1-4)</sub>, -alquiloC<sub>(1-3)</sub>, CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, CONR<sup>e</sup>, C≡CR<sup>g</sup> o CN;

en los que R<sup>d</sup> es H o -alquiloC<sub>(1-3)</sub>;

R<sup>e</sup> es H o -alquiloC<sub>(1-3)</sub>;

R<sup>f</sup> es H o -alquiloC<sub>(1-3)</sub>; y

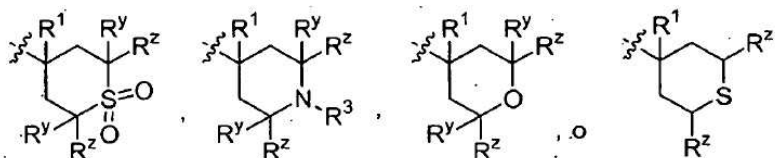
R<sup>g</sup> es H, -CH<sub>2</sub>OH o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH;

R<sup>2</sup> es cicloalquilo, cicloalqueno espiro-sustituido, piperidinilo o fenilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido independientemente con uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro, hidroxilo, alquiloC<sub>(1-3)</sub> y alquiloC<sub>(1-4)</sub>;

Z es H, F o CH<sub>3</sub>;

J es CH o N;

X es



en los que R<sup>1</sup> es -alquiloC<sub>(1-4)</sub>, -OR<sup>a</sup>, -CN, -NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COOR<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -CONA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>, -OalquiloC<sub>(1-4)</sub>OR<sup>a</sup>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>, -NR<sup>3</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -OalquiloC<sub>(1-4)</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>alquiloC<sub>(1-4)</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -SOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, NHSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, fenilo, imidazolilo, tiazolilo, 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-onilo, 4H-pirrololo[2,3-b]pirazinilo, piridinilo, [1,3,4]oxadiazolilo, 4H-[1,2,4]triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, [1,3,5]triazinilo y [1,3,4]tiadiazolilo;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente H o -alquiloC<sub>(1-4)</sub>, en los que ambos R<sup>2</sup> pueden tener estereoquímica *syn* o *anti*; como alternativa ambos R<sup>2</sup> en una relación *syn* juntos pueden formar -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, en el que n es 2 ó 3;

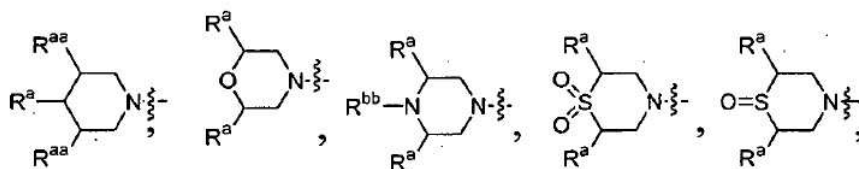
$R^7$  es H, alquiloC<sub>(1-4)</sub>, alquiloC<sub>(1-3)</sub>-CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>, -COCH<sub>3</sub>, CONH<sub>2</sub> o CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>;

A<sup>1</sup> es H, -alquiloC<sub>(1-4)</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>;

A<sup>2</sup> es H, -alquiloC<sub>(1-4)</sub>, COR<sup>a</sup>, CH<sub>2</sub>CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SalquiloC<sub>(1-4)</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SOalquiloC<sub>(1-4)</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>alquiloC<sub>(1-4)</sub>;

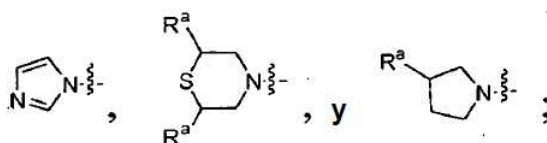
5 como alternativa, A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> pueden formar, junto con el nitrógeno al que están fijados, un anillo heterocíclico seleccionado de entre los siguientes:

10



15

20



25

en los que R<sup>a</sup> es H o alquiloC<sub>(1-4)</sub>;

R<sup>aa</sup> es H o alquiloC<sub>(1-4)</sub>;

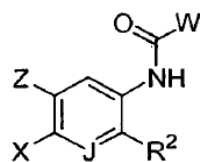
R<sup>bb</sup> es H, -alquiloC<sub>(1-4)</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -C(O)alquiloC<sub>(1-4)</sub> o -CH<sub>2</sub>C(O)alquiloC<sub>(1-4)</sub>;

30 En el presente documento y a lo largo de toda la presente solicitud, siempre que una variable, por ejemplo R<sup>a</sup>, aparezca más de una vez en una forma de realización de Fórmula I, cada una de tales sustituciones se define de forma independiente. En el presente documento y a lo largo de toda la presente solicitud, los términos "Me", "Et", "Pr" y "Bu" se refieren a metilo, etilo, propilo y butilo, respectivamente.

35 DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula I:

40



45

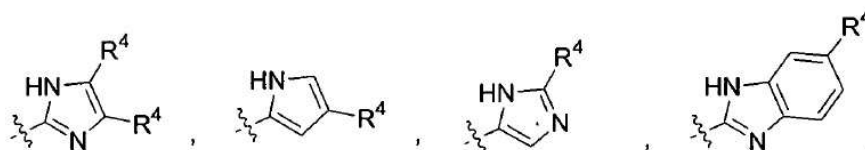
I

50 o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

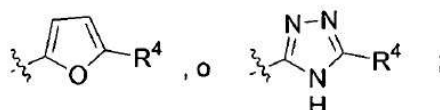
55

W es

60



65



65

en los que cada R<sup>4</sup> es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SalquiloC<sub>(1-4)</sub>, SOalquiloC<sub>(1-4)</sub>, SO<sub>2</sub>alquiloC<sub>(1-4)</sub>, -alquiloC<sub>(1-3)</sub>, CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, CONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, C≡CR<sup>g</sup> o CN;

en los que R<sup>d</sup> es H o -alquiloC<sub>(1-3)</sub>;

R<sup>e</sup> es H o -alquiloC<sub>(1-3)</sub>;

R<sup>f</sup> es H o -alquiloC<sub>(1-3)</sub>; y

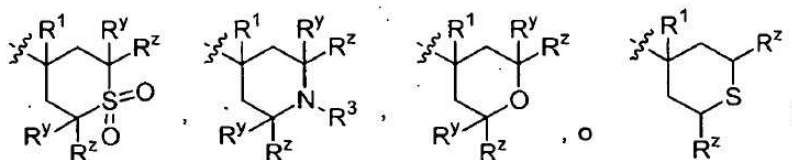
R<sup>g</sup> es H, -CH<sub>2</sub>OH o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH;

R<sup>2</sup> es cicloalquilo (incluidos ciclohexenilo y cicloheptenilo), cicloalqueno espiro-sustituido (incluidos espiro[2.5]oct-5-enilo, espiro[3.5]non-6-enilo, espiro[4.5]dec-7-enilo y espiro[5.5]undec-2-enilo), piperidinilo o fenilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido independientemente con uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro, hidroxilo, alquiloC<sub>(1-3)</sub> y alquiloC<sub>(1-4)</sub> (dichos cicloalquilos sustituidos incluyen 4,4-dimetil ciclohexenilo, 4,4-dietyl ciclohexenilo, 4-metil ciclohexenilo, 4-etyl ciclohexenilo, 4-n-propil ciclohexenilo, 4-iso-propil ciclohexenilo y 4-terc-butil ciclohexenilo; dichos piperidinilos sustituidos incluyen 4-metil piperidinilo, 4-etyl piperidinilo, 4-(1'hidroxiet-2'il)piperidinilo y 4,4 dimetil piperidinilo);

Z es H, F o CH<sub>3</sub>;

J es CH o N;

X es



en los que R<sup>1</sup> es -alquiloC<sub>(1-4)</sub>, -OR<sup>a</sup>, -CN, -NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COOR<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -CONA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>, -OalquiloC<sub>(1-4)</sub>OR<sup>a</sup>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>, -NR<sup>3</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -OalquiloC<sub>(1-4)</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>alquiloC<sub>(1-4)</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -SOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, fenilo, imidazolilo, tiazolilo, 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-onilo, 4H-pirrololo[2,3-b]pirazinilo, piridinilo, [1,3,4]oxadiazolilo, 4H-[1,2,4]triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, [1,3,5]triazinilo y [1,3,4]tiadiazolilo;

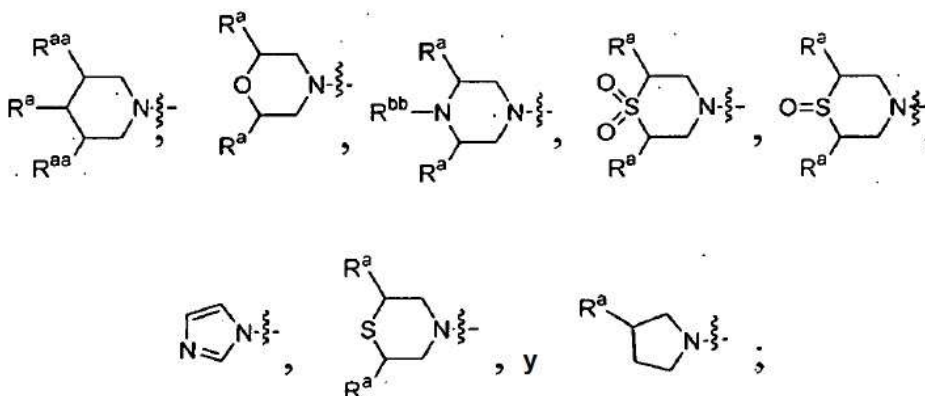
R<sup>2</sup> y R<sup>y</sup> son independientemente H o -alquiloC<sub>(1-4)</sub>, en los que ambos R<sup>2</sup> pueden tener estereoquímica *syn* o *anti*; como alternativa ambos R<sup>2</sup> en una relación *syn* juntos pueden formar -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, en el que n es 2 ó 3;

R<sup>3</sup> es H, alquiloC<sub>(1-4)</sub>, alquiloC<sub>(1-3)</sub>-CF<sub>3</sub> (incluido -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>, -COCH<sub>3</sub>, CONH<sub>2</sub> o CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>;

A<sup>1</sup> es H, -alquiloC<sub>(1-4)</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>;

A<sup>2</sup> es H, -alquiloC<sub>(1-4)</sub>, COR<sup>a</sup>, CH<sub>2</sub>CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup> (incluido -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SalquiloC<sub>(1-4)</sub> (incluido -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SOalquiloC<sub>(1-4)</sub> (incluido -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SOCH<sub>3</sub>) o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>alquiloC<sub>(1-4)</sub> (incluido -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

como alternativa, A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> pueden formar, junto con el nitrógeno al que están fijados, un anillo heterocíclico seleccionado de entre los siguientes:



en los que R<sup>a</sup> es H o alquiloC<sub>(1-4)</sub>;

R<sup>aa</sup> es H o alquiloC<sub>(1-4)</sub>;

R<sup>bb</sup> es H, -alquiloC<sub>(1-4)</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -C(O)alquiloC<sub>(1-4)</sub> o -CH<sub>2</sub>C(O)alquiloC<sub>(1-4)</sub>.

En una forma de realización preferente de la invención:

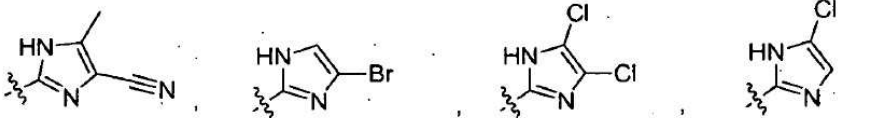
W es

5

10

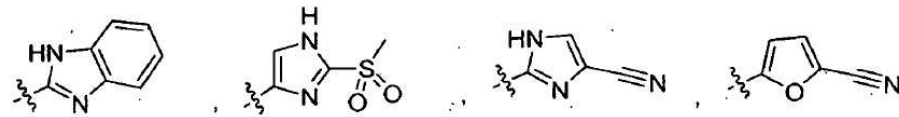


15

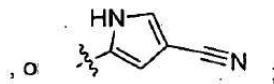


20

25

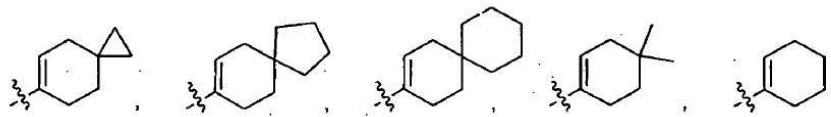


30



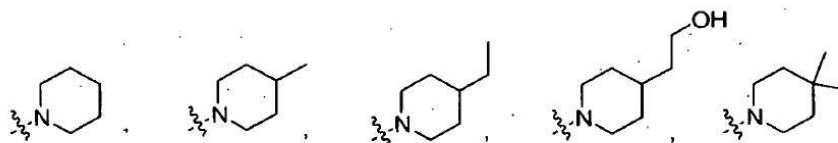
R<sup>2</sup> es

35

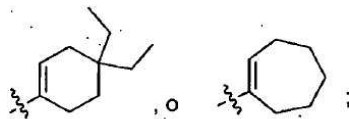


40

45



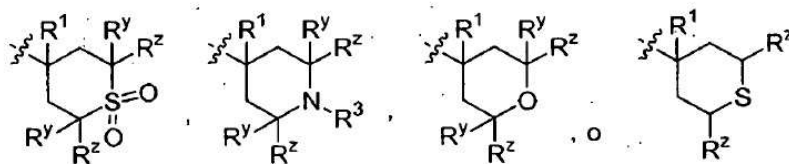
50



55

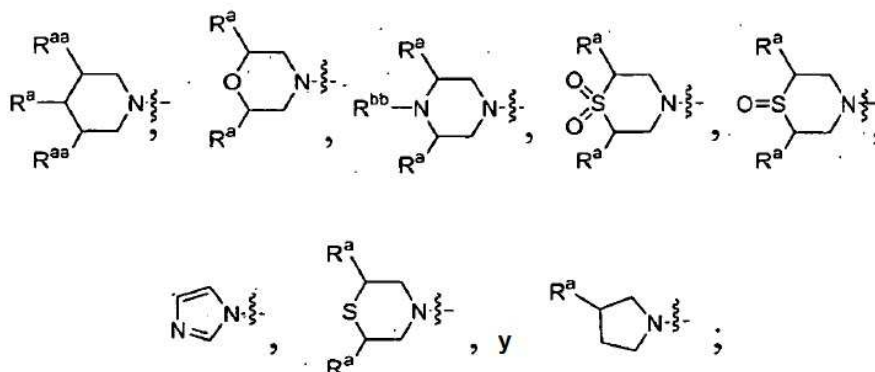
Z es H;  
J es CH o N;  
X es

60



65

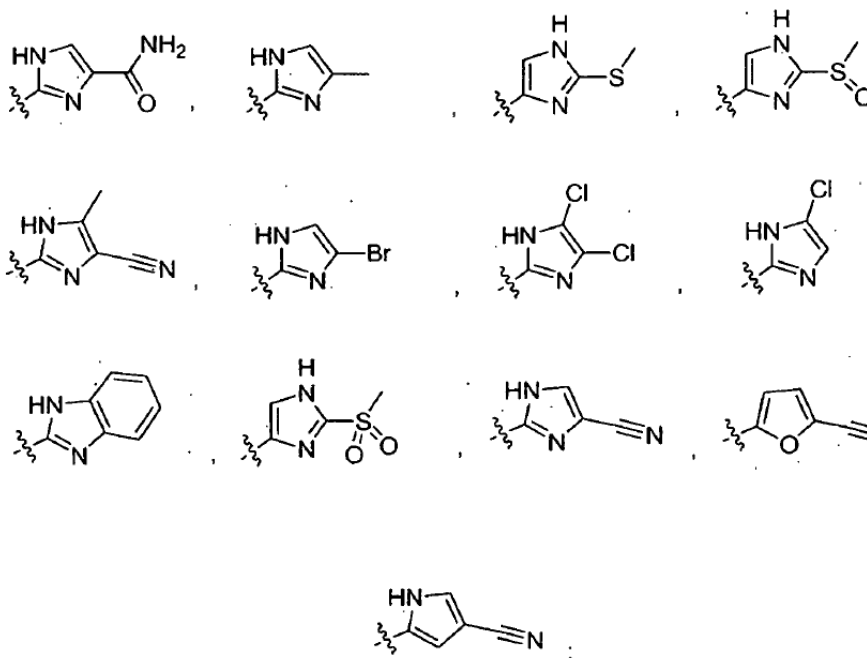
5 en los que R<sup>1</sup> es -OH, -CN, -NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COOR<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -CONA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>,  
 -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -OalquiloC<sub>(1-4)</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> o tetrazolilo;  
 A<sup>1</sup> es H o CH<sub>3</sub>;  
 A<sup>2</sup> es H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -COCH<sub>3</sub> o -CH<sub>3</sub>;  
 como alternativa, A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> pueden formar, junto con el nitrógeno al que están fijados, un anillo heterocíclico  
 10 seleccionado de entre los siguientes:



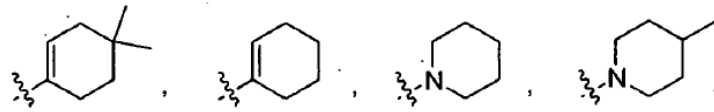
R<sup>a</sup> es H o -alquiloC<sub>(1-4)</sub>;  
 R<sup>aa</sup> es H o -alquiloC<sub>(1-4)</sub>;  
 R<sup>bb</sup> es H, -alquiloC<sub>(1-4)</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H o -COCH<sub>3</sub>;  
 30 R<sup>y</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;  
 R<sup>z</sup> es H, -CH<sub>3</sub>, o juntos pueden formar -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;  
 R<sup>3</sup> es H, -COCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub> o -CO<sub>2</sub>H  
 así como solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 En otra forma de realización de la invención:

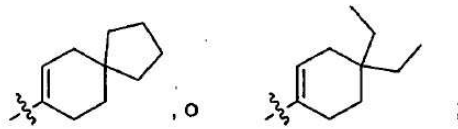
W es



5



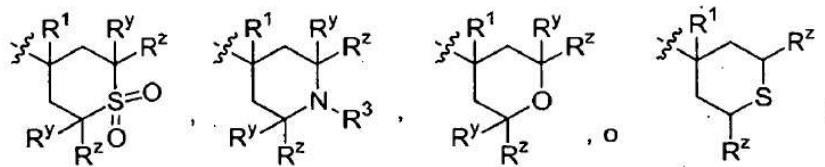
10



15

Z es H;  
J es CH o N;  
X es

25



30

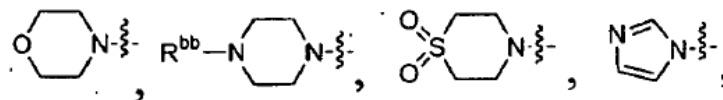
en los que  $R^1$  es -OH, -CN,  $-NA^1A^2$ ,  $-SO_2CH_3$ , -COOH,  $-CO_2CH_3$ ,  $-CH_2-NA^1A^2$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CON(CH_3)_2$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-NHCH_2CH_2CO_2CH_3$ ,  $-NHCH_2CH_2OCH_3$ ,  $-NHCH_2CH_2NA^1A^2$ ,  $-OalquiloC_{(1-4)}NA^1A^2$ ,  $-OCH_2CO_2H$  o tetrazolilo;

$A^1$  es H o  $-CH_3$ ;

$A^2$  es H,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-COCH_3$  o  $-CH_3$ ;

como alternativa,  $A^1$  y  $A^2$  pueden formar, junto con el nitrógeno al que están fijados, un anillo heterocíclico seleccionado entre los siguientes:

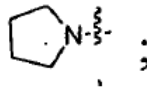
40



45

y

50



55

$R^{bb}$  es H,  $-alquiloC_{(1-4)}$ ,  $-CH_2CO_2H$  o  $-COCH_3$ ;

$R^y$  es H o  $-CH_3$ ;

$R^z$  es H,  $-CH_3$ , o juntos pueden formar  $-CH_2CH_2-$ ;

$R^3$  es H,  $-COCH_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_3$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-CONH_2$  o  $-CO_2H$

así como solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

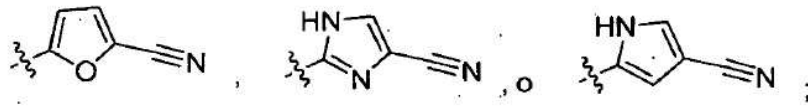
En otra forma de realización de la invención:

W es

65



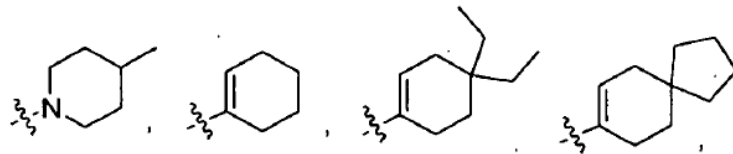
5



10

R<sup>2</sup> es

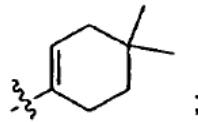
15



20

o

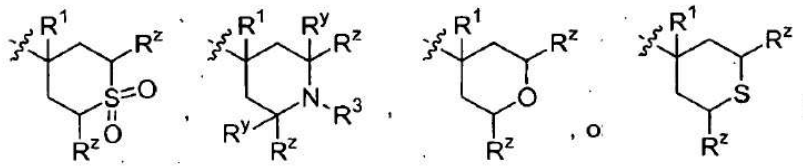
25



30

Z es H;  
J es CH o N;  
X es

35



40

45

en los que R<sup>1</sup> es -OH, -CN, -NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COOH, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -OalquiloC<sub>(1-4)</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H o tetrazolilo;

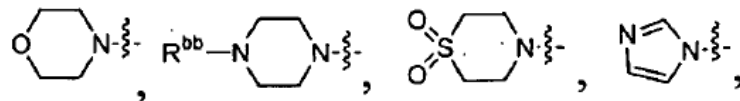
A<sup>1</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;

A<sup>2</sup> es H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -COCH<sub>3</sub> o -CH<sub>3</sub>;

como alternativa, A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> pueden formar, junto con el nitrógeno al que están fijados, un anillo heterocíclico seleccionado entre los siguientes:

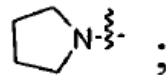
50

55



y

60



65

R<sup>bb</sup> es H, -alquiloC<sub>(1-4)</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H o -COCH<sub>3</sub>;

R<sup>y</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;

R<sup>z</sup> es H, -CH<sub>3</sub>, o juntos pueden formar -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

R<sup>3</sup> es H, -COCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub> o -CO<sub>2</sub>H; así como solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

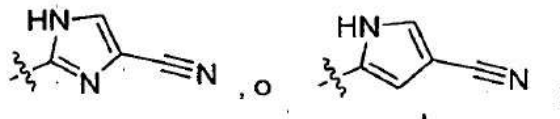
5

En otra forma de realización de la invención:

W es

10

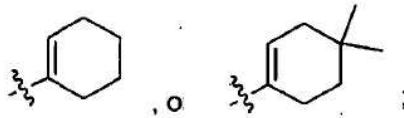
15



20

R<sup>2</sup> es

25

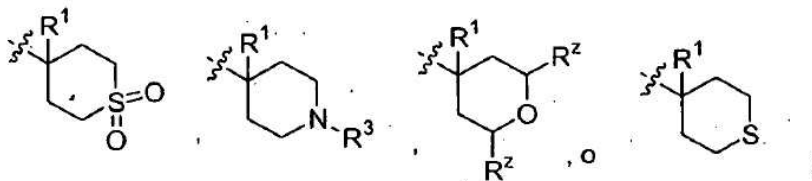


30

Z es H;  
J es CH o N;  
X es

35

40



45

en los que R<sup>1</sup> es -OH, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COOH, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-morfolinilo, -CONH<sub>2</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, morfolinilo, piperazinilo, N-metil piperazinilo, piperazinil-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H o tetrazolilo;

R<sup>2</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> es -COCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o -CO<sub>2</sub>H;

50

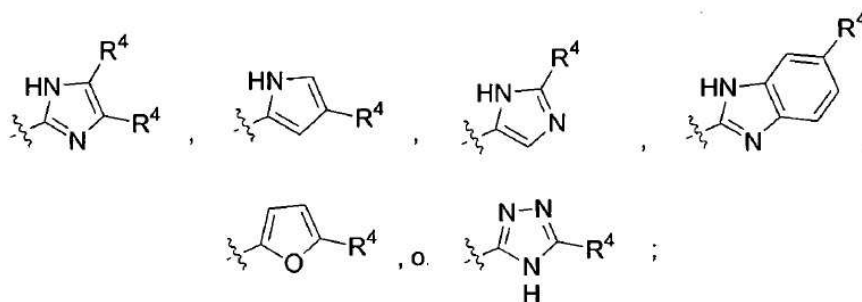
y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra forma de realización de la invención:

W es

55

60



65

en los que cada R<sup>4</sup> es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SalquiloC<sub>(1-4)</sub>, SOalquiloC<sub>(1-4)</sub>, SO<sub>2</sub>alquiloC<sub>(1-4)</sub>, -alquiloC<sub>(1-3)</sub>, CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, CONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, C≡CR<sup>g</sup> o CN;

en los que R<sup>d</sup> es H o -alquiloC<sub>(1-3)</sub>;

R<sup>e</sup> es H o -alquiloC<sub>(1-3)</sub>;

5 R<sup>f</sup> es H o -alquiloC<sub>(1-3)</sub>; y

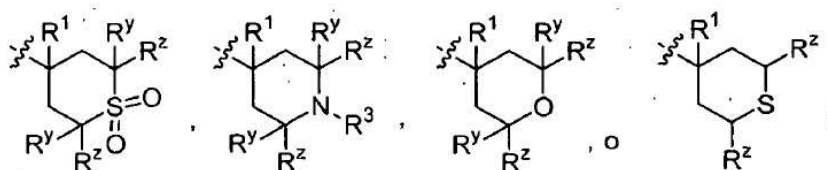
R<sup>g</sup> es H, -CH<sub>2</sub>OH o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH;

R<sup>2</sup> es cicloalquilo (incluidos ciclohexenilo y cicloheptenilo), cicloalqueno espiro-sustituido (incluidos espiro[2.5]oct-5-enilo, espiro[3.5]non-6-enilo, espiro[4.5]dec-7-enilo y espiro[5.5]undec-2-enilo), piperidinilo o fenilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido independientemente con uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro, hidroxilo, alquiloC<sub>(1-3)</sub> y alquiloC<sub>(1-4)</sub> (dichos cicloalquilos sustituidos incluyen 4,4-dimetil ciclohexenilo, 4,4-dietil ciclohexenilo, 4-metil ciclohexenilo, 4-etil ciclohexenilo, 4-n-propil ciclohexenilo, 4-isopropil ciclohexenilo y 4-terc-butil ciclohexenilo; dichos piperidinilos sustituidos incluyen 4-metil piperidinilo, 4-etil piperidinilo, 4-(1'hidroxiet-2'il)piperidinilo y 4,4 dimetil piperidinilo);

Z es H, F o CH<sub>3</sub>;

J es CH o N;

X es



en los que R<sup>1</sup> es -alquiloC<sub>(1-4)</sub>, -OR<sup>a</sup>, -CN, -NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COOR<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -CONA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>, -OalquiloC<sub>(1-4)</sub>OR<sup>a</sup>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -OalquiloC<sub>(1-4)</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>alquiloC<sub>(1-4)</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -SOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, fenilo, imidazolilo, tiazolilo, 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-onilo, 4H-pirrolol[2,3-b]pirazinilo, piridinilo, [1,3,4]oxadiazolilo, 4H-[1,2,4]triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, [1,3,5]triazinilo y [1,3,4]tiadiazolilo;

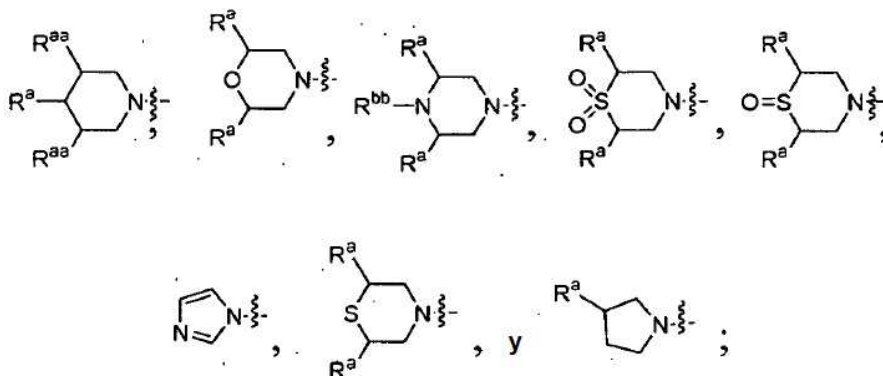
R<sup>z</sup> y R<sup>y</sup> son independientemente H o -alquiloC<sub>(1-4)</sub>, en los que ambos R<sup>z</sup> pueden tener estereoquímica *syn* o *anti*; como alternativa ambos R<sup>z</sup> en una relación *syn* juntos pueden formar -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, en el que n es 2 ó 3;

R<sup>3</sup> es H, alquiloC<sub>(1-4)</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>, -COCH<sub>3</sub>, CONH<sub>2</sub> o CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>;

A<sup>1</sup> es H, -alquiloC<sub>(1-4)</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>;

A<sup>2</sup> es H, -alquiloC<sub>(1-4)</sub>, COR<sup>a</sup>, CH<sub>2</sub>CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup> (incluido -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SalquiloC<sub>(1-4)</sub> (incluido -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SOalquiloC<sub>(1-4)</sub> (incluido -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SOCH<sub>3</sub>) o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>alquiloC<sub>(1-4)</sub> (incluido -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

como alternativa, A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> pueden formar, junto con el nitrógeno al que están fijados, un anillo heterocíclico seleccionado de entre los siguientes:



en los que R<sup>a</sup> es H o alquiloC<sub>(1-4)</sub>;

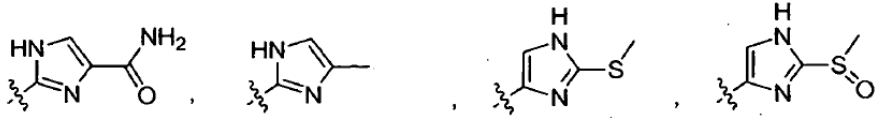
R<sup>aa</sup> es H o alquiloC<sub>(1-4)</sub>;

R<sup>bb</sup> es H, -alquiloC<sub>(1-4)</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -C(O)alquiloC<sub>(1-4)</sub> o -CH<sub>2</sub>C(O)alquiloC<sub>(1-4)</sub>.

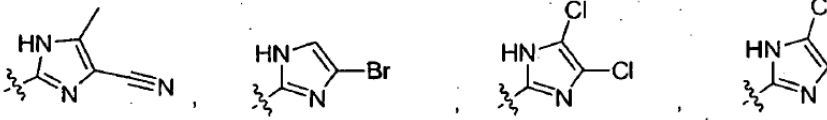
En una forma de realización preferente de la invención:

W es

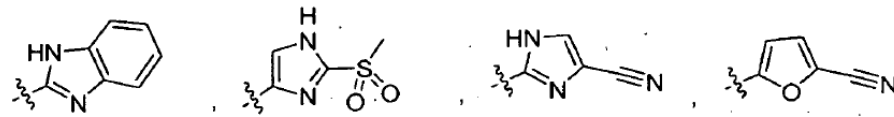
5



10



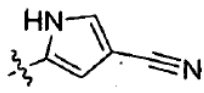
15



20

o

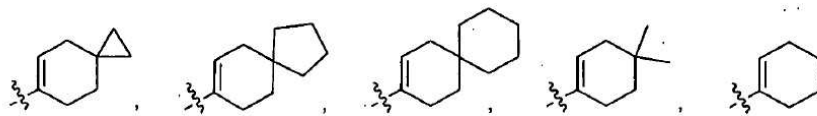
25



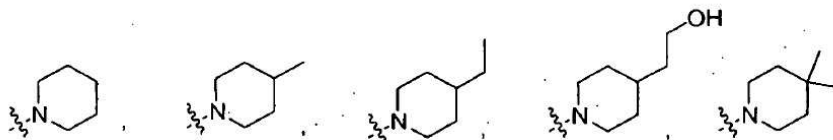
30

R<sup>2</sup> es

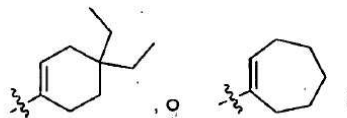
35



40



45

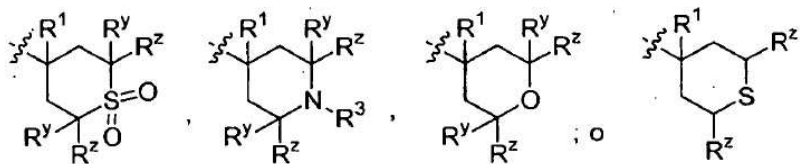


50

Z es H;  
J es CH o N;  
X es

55

60



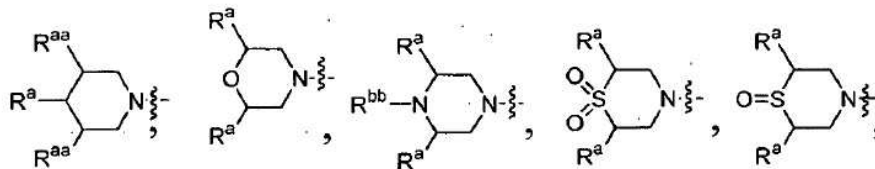
65

en los que R<sup>1</sup> es -OH, -CN, -NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COOR<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -CONA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -OalquiloC<sub>(1-4)</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> o tetrazolilo; A<sup>1</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;

A<sup>2</sup> es H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -COCH<sub>3</sub> o -CH<sub>3</sub>;  
 como alternativa, A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> pueden formar, junto con el nitrógeno al que están fijados, un anillo heterocíclico seleccionado de entre los siguientes:

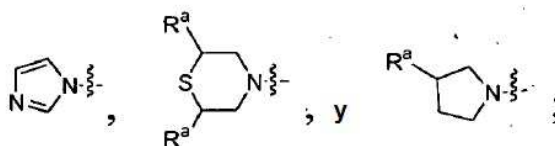
5

10



15

20



25

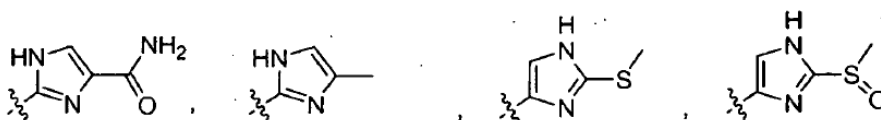
R<sup>a</sup> es H o -alquiloC<sub>(1-4)</sub>;  
 R<sup>aa</sup> es H o -alquiloC<sub>(1-4)</sub>;  
 R<sup>bb</sup> es H, -alquiloC<sub>(1-4)</sub>-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H o -COCH<sub>3</sub>;  
 R<sup>y</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;  
 R<sup>z</sup> es H, -CH<sub>3</sub>, o juntos pueden formar -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;  
 R<sup>3</sup> es H, -COCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub> o -CO<sub>2</sub>H  
 así como solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30

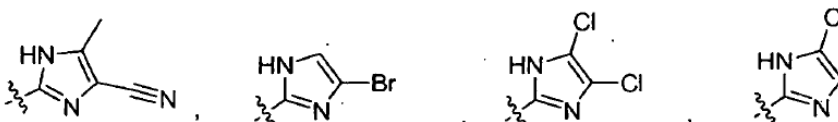
En otra forma de realización de la invención:

W es

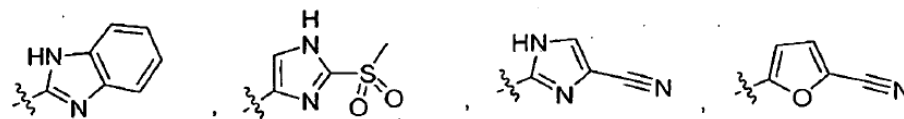
35



40



45

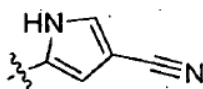


50

55

o

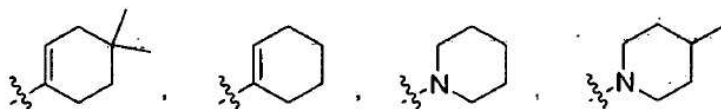
60



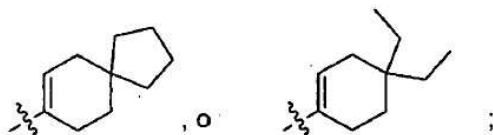
R<sup>2</sup> es

65

5



10

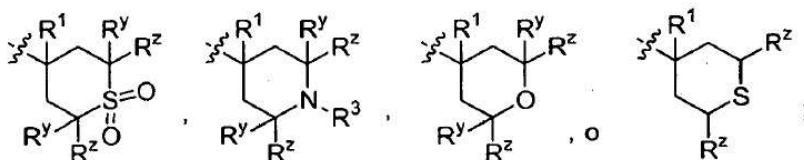


15

Z es H;  
J es CH o N;  
X es

20

25



30

en los que  $R^1$  es -OH, -CN,  $-NA^1A^2$ ,  $-SO_2CH_3$ , -COOH,  $-CO_2CH_3$ ,  $-CH_2-NA^1A^2$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CON(CH_3)_2$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-NHCH_2CH_2CO_2CH_3$ ,  $-NHCH_2CH_2OCH_3$ ,  $-NHCH_2CH_2NA^1A^2$ ,  $-OalquiloC_{(1-4)}NA^1A^2$ ,  $-OCH_2CO_2H$  o tetrazolilo;

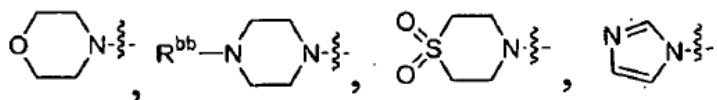
$A^1$  es H o  $-CH_3$ ;

$A^2$  es H,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-COCH_3$  o  $CH_3$ ;

35

como alternativa,  $A^1$  y  $A^2$  pueden formar, junto con el nitrógeno al que están fijados, un anillo heterocíclico seleccionado entre los siguientes:

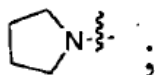
40



45

y

50



55

$R^{bb}$  es H,  $-alquiloC_{(1-4)}$ ,  $-CH_2CO_2H$  o  $-CONCH_3$ ;

$R^y$  es H o  $-CH_3$ ;

$R^z$  es H,  $-CH_3$ , o juntos pueden formar  $-CH_2CH_2-$ ;

$R^3$  es H,  $-COCH_3$ ,  $-CH_3$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-CONH_2$  o  $-CO_2H$

así como solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

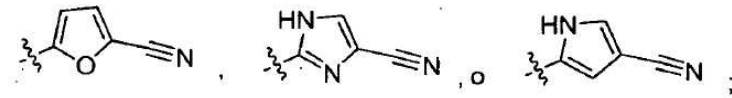
60

En otra forma de realización de la invención:

W es

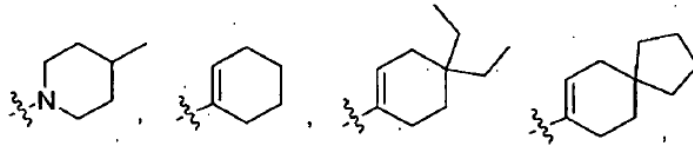
65

5



10 R<sup>2</sup> es

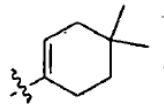
15



20

o

25

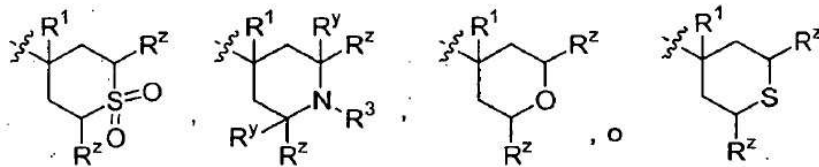


30

Z es H;  
J es CH o N;  
X es

35

40



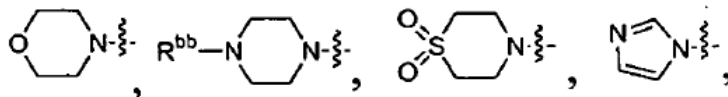
45 en los que R<sup>1</sup> es -OH, -CN, -NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COOH, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -OalquiloC<sub>(1-4)</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H o tetrazolilo;

A<sup>1</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;

A<sup>2</sup> es H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -COCH<sub>3</sub> o -CH<sub>3</sub>;

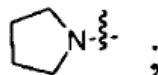
50 como alternativa, A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> pueden formar, junto con el nitrógeno al que están fijados, un anillo heterocíclico seleccionado entre los siguientes:

55



60 y

65



R<sup>bb</sup> es H, -alquiloC<sub>(1-4)</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H o -COCH<sub>3</sub>;

R<sup>y</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;

R<sup>z</sup> es H, -CH<sub>3</sub>, o juntos pueden formar -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

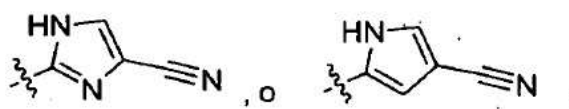
R<sup>3</sup> es H, -COCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub> o -CO<sub>2</sub>H;

5 así como solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra forma de realización de la invención:

W es

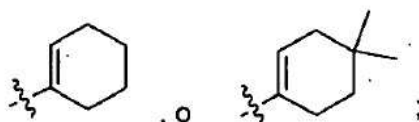
10



15

R<sup>2</sup> es

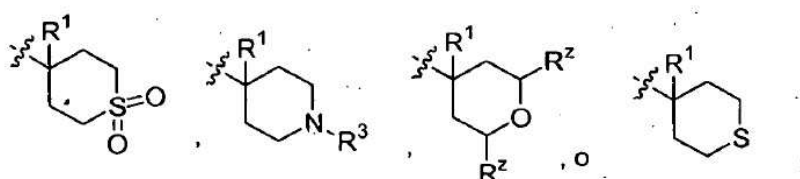
20



25

Z es H;  
J es CH o N;  
X es

30



35

40

en los que R<sup>1</sup> es -OH, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COOH, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-morfolinilo, -CONH<sub>2</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, morfolinilo, piperazinilo, N-metil piperazinilo, piperazinil-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H o tetrazolilo;

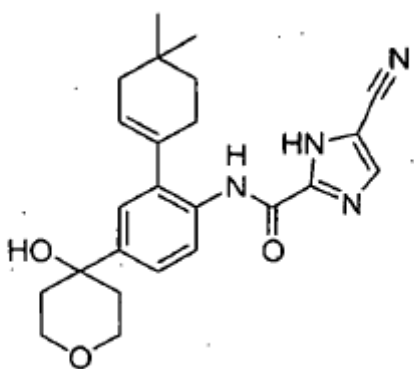
45

R<sup>z</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;  
R<sup>3</sup> es -COCH<sub>3</sub> o -CO<sub>2</sub>H;

y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra forma de realización de la invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

50



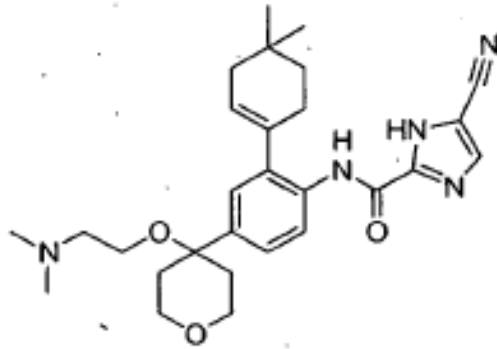
60

65



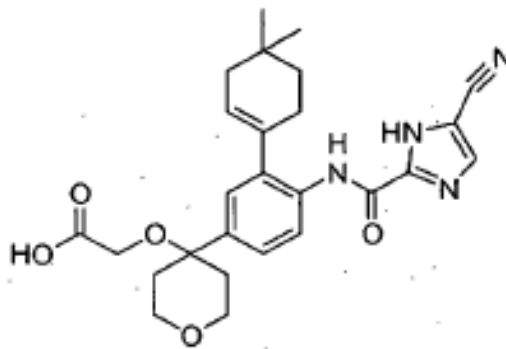
5

10



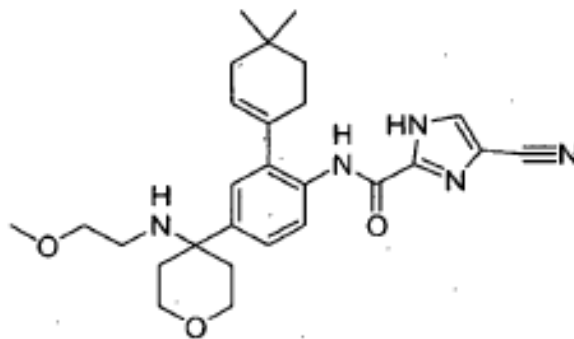
15

20



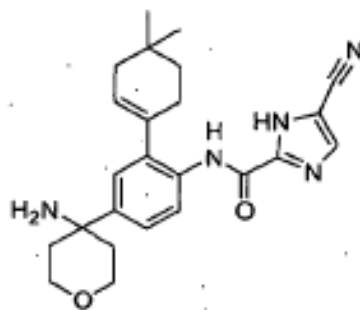
30

35



45

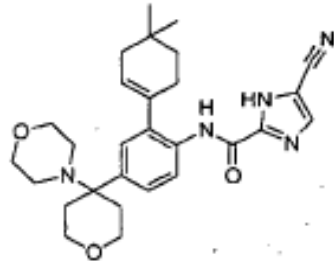
50



60

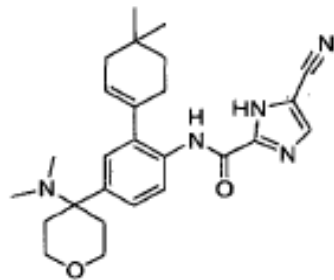
65

5



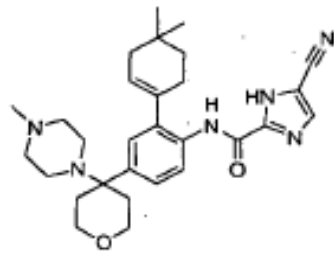
10

15



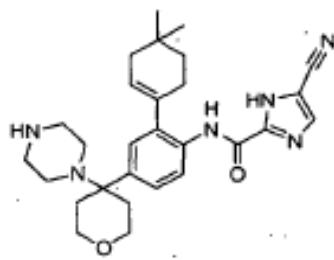
20

25



30

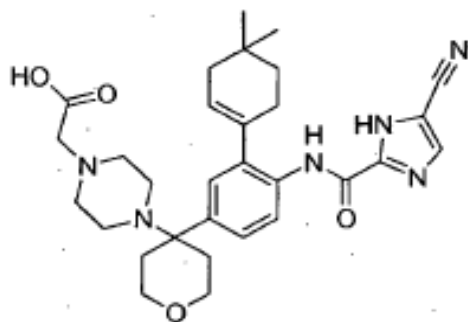
35



40

45

50

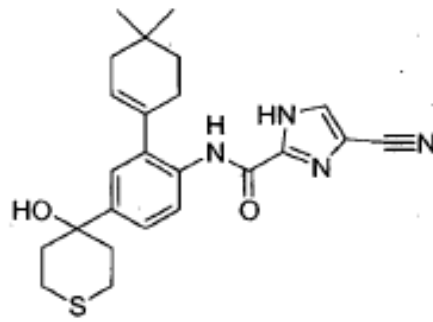


55

60

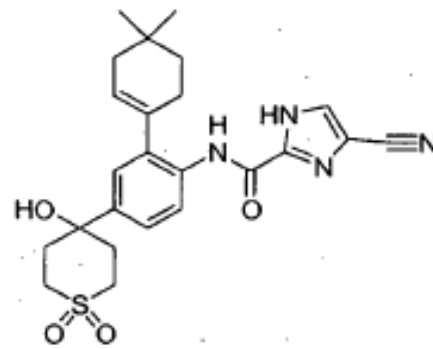
65

5



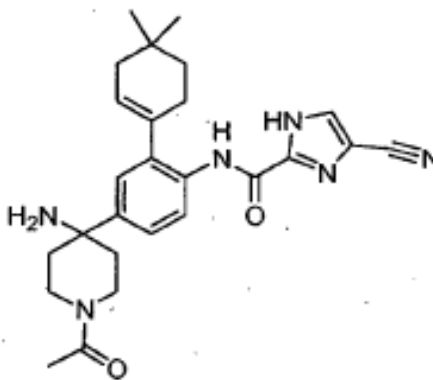
10

15



20

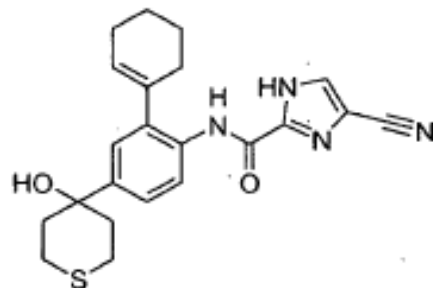
25



35

40

45



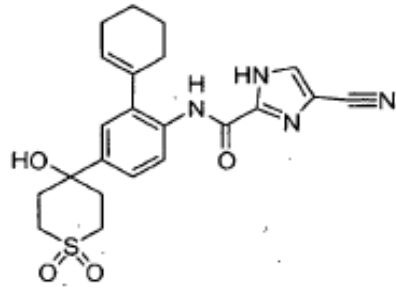
50

55

60

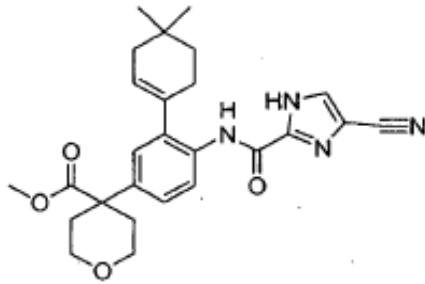
65

5



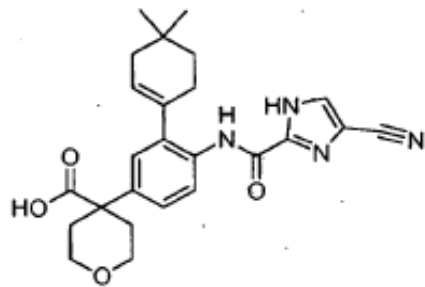
10

15



20

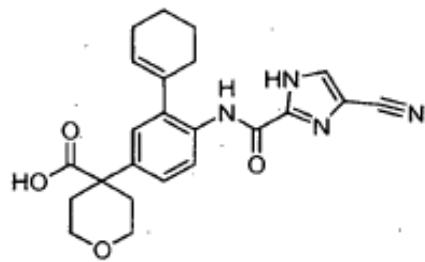
25



30

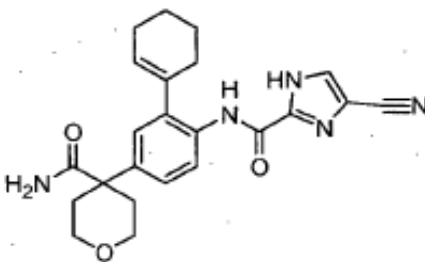
35

40



45

50

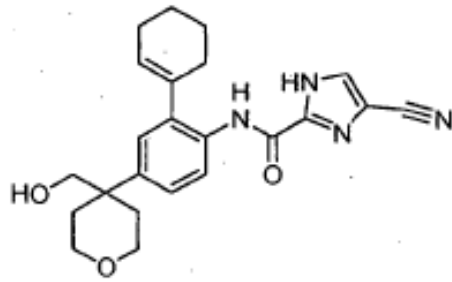


55

60

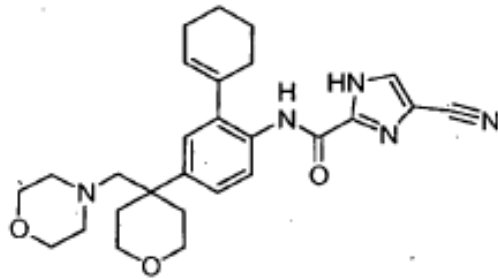
65

5



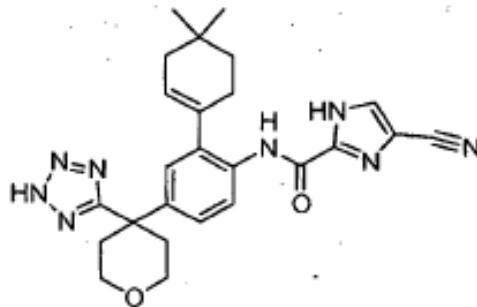
10

15



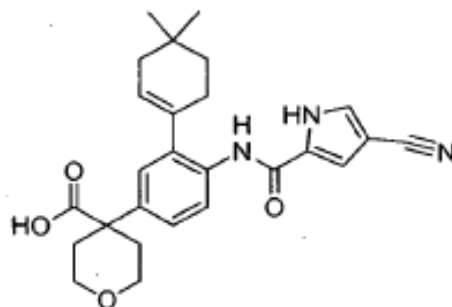
20

25



35

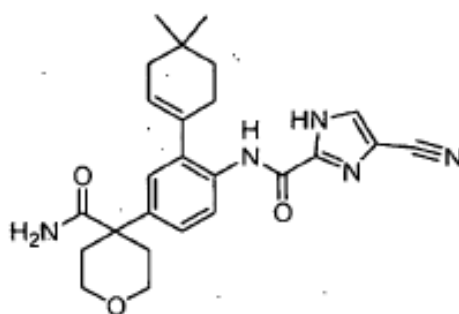
40



45

50

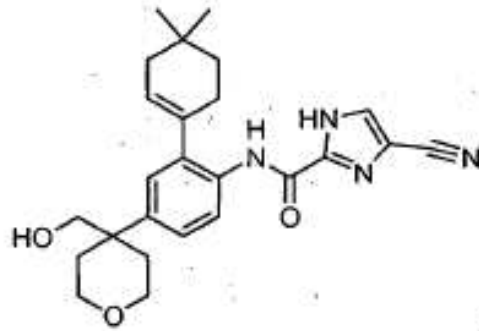
55



60

65

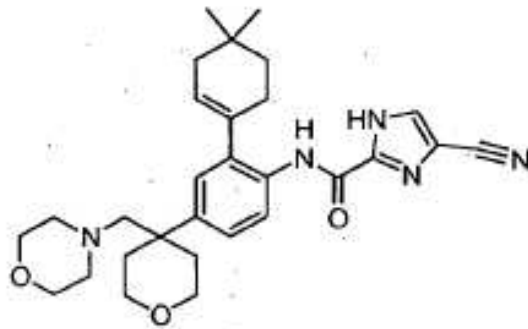
5



10

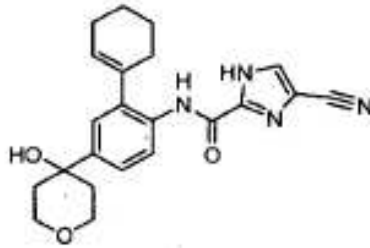
15

20



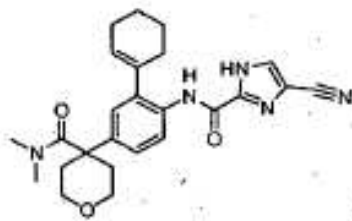
25

30



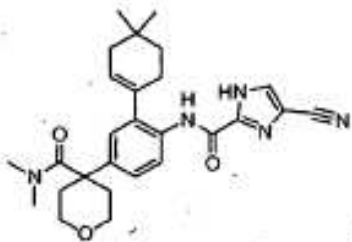
35

40



45

50



55

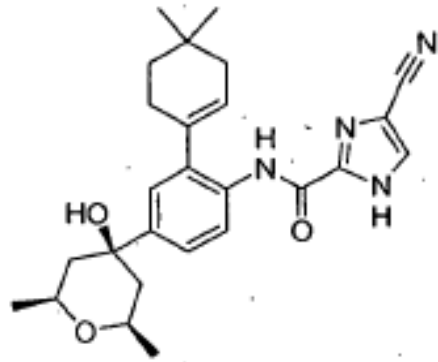
60

65

5

10

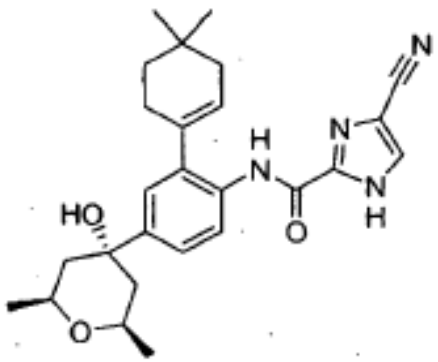
15



20

25

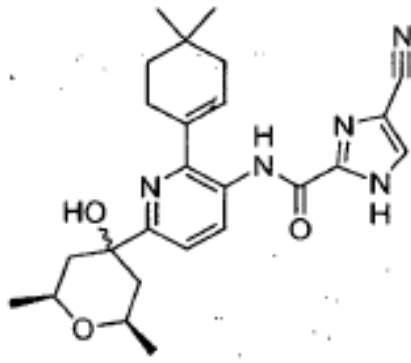
30



35

40

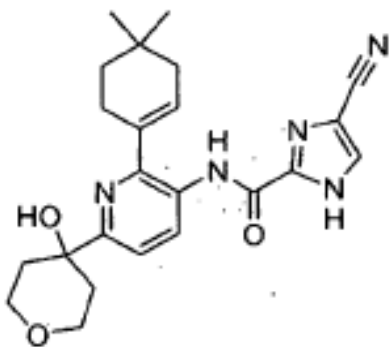
45



50

55

60

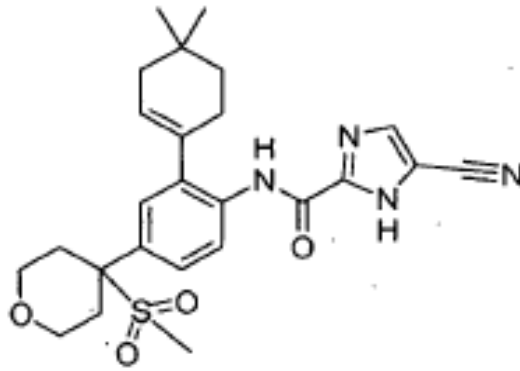


65

5

10

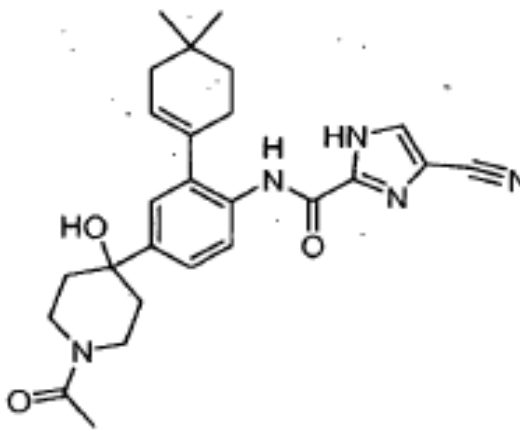
15



20

25

30



35

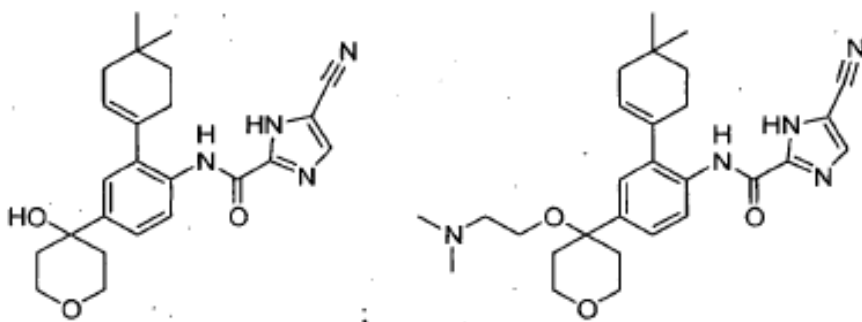
y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Otra forma de realización de la invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

40

45

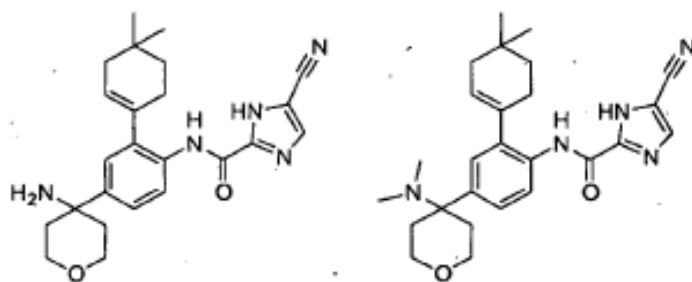
50



55

60

65

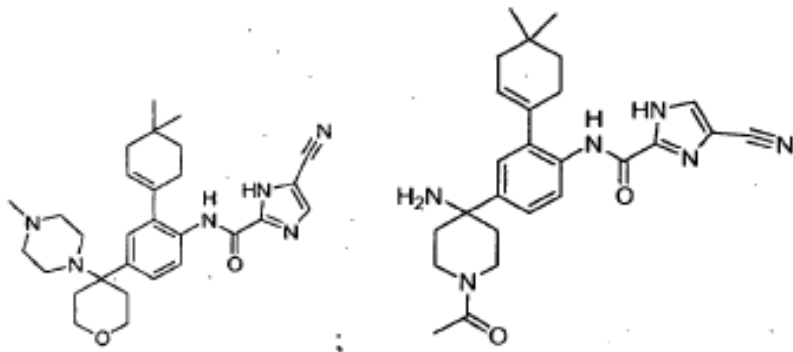




5

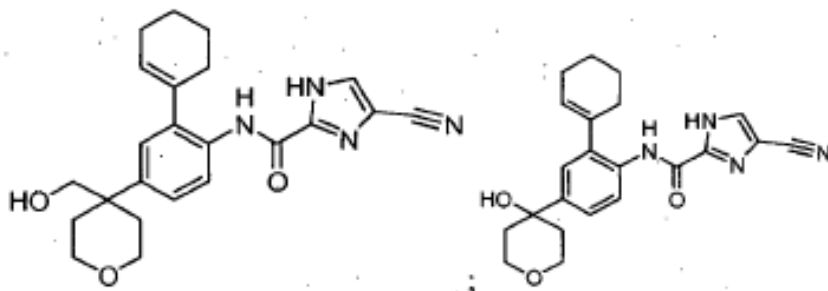
10

15



20

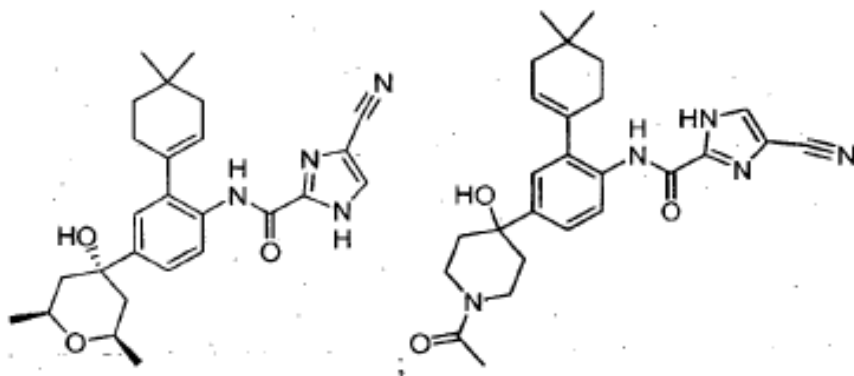
25



30

35

40



45

y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

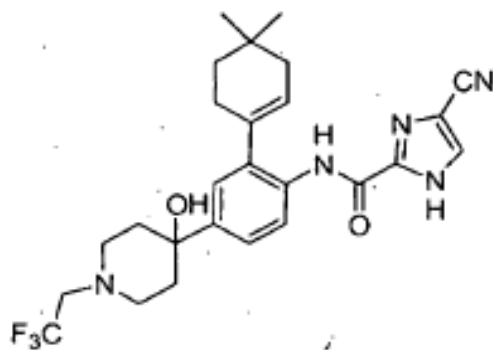
Otra forma de realización de la invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

50

55

60

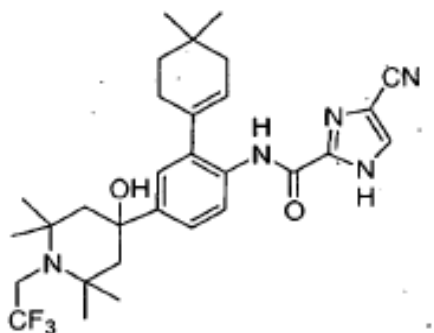
65



5

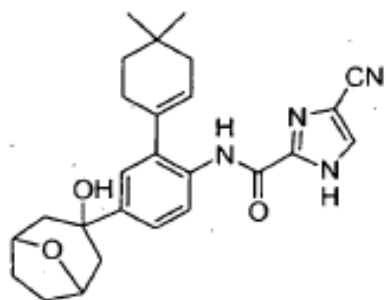
10

15



20

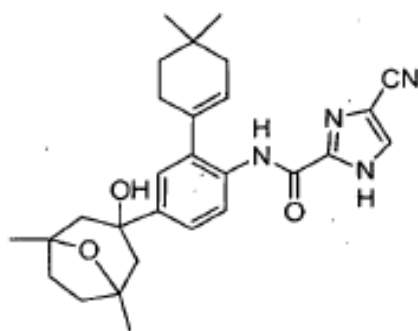
25



30

35

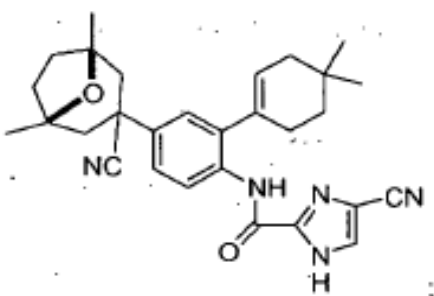
40



45

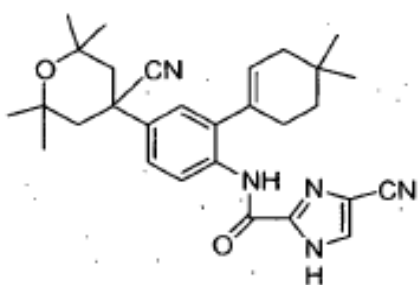
50

55



60

65



y solvatos, hidratos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 La invención también se refiere a métodos para inhibir la actividad tirosina proteinquinasa en un mamífero administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula 1. Una tirosina quinasa preferente es c-fms.

10 Se considera que la invención incluye las formas enantioméricas, diastereoméricas y tautoméricas de todos los compuestos de Fórmula I, así como sus mezclas racémicas.

### 1. Definiciones

15 El término "alquilo" se refiere a radicales de cadena tanto lineal como ramificada de hasta 12 átomos de carbono, preferentemente de hasta 6 átomos de carbono, a menos que se indique otra cosa, e incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo.

20 El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado compuesto por 3 a 8 átomos de carbono. Opcionalmente puede haber hasta cuatro sustituyentes alquilo en el anillo. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, 1,1-dimetil ciclobutilo, 1,2,3-trimetilciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y 4,4-dimetil ciclohexenilo.

25 El término "alquilamino" se refiere a un grupo amino con un sustituyente alquilo, en el que el grupo amino es el punto de fijación al remanente de la molécula.

30 El término "heteroarilo" se refiere a sistemas de anillos aromáticos monocíclicos de 5 a 7 miembros o bicíclicos de 8 a 10 miembros, y cualquiera de dichos anillos puede consistir en uno a cuatro heteroátomos seleccionados de entre N, O o S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden existir en cualquier estado de oxidación permitido. Los ejemplos incluyen bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, furilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, tiazolilo y tienilo.

35 El término "heteroátomo" se refiere a un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden existir en cualquier estado de oxidación permitido.

40 El término "alcoxi" se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de hasta 12 átomos de carbono, a menos que se indique otra cosa, unidos a un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi.

45 La expresión "cicloalqueno espiro-sustituido" se refiere a un par de anillos cicloalquilo que comparten un solo átomo de carbono y en los que al menos uno de los anillos está parcialmente insaturado, por ejemplo:



### II. Usos terapéuticos

50 Los compuestos de Fórmula I representan nuevos y potentes inhibidores de las tirosina proteinquinasas, tales como c-fms, y pueden ser útiles en la prevención y el tratamiento de trastornos derivados de las acciones de estas quinasas.

55 La divulgación también proporciona los compuestos de Fórmula I para utilizarse en la inhibición de una tirosina proteinquinasa, que comprende poner en contacto la tirosina proteinquinasa con una cantidad inhibidora eficaz de al menos uno de los compuestos de Fórmula 1. Una tirosina quinasa preferente es c-fms. Los compuestos de la presente invención también son inhibidores de la actividad tirosina quinasa de FLT3. En una forma de realización de inhibición de una tirosina proteinquinasa, al menos uno de los compuestos de Fórmula I se combina con un inhibidor de tirosina quinasa conocido.

60 En diversas formas de realización de la invención, las tirosina proteinquinasas inhibidas por los compuestos de Fórmula I se encuentran en las células, en un mamífero o *in vitro*. En el caso de los mamíferos, que incluye a los seres humanos, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma farmacéuticamente aceptable de al menos uno de los compuestos de Fórmula I.

5 La divulgación proporciona adicionalmente los compuesto de la presente invención para utilizarse en el tratamiento de un cáncer en mamíferos, incluidos los seres humanos, administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéuticamente aceptable de al menos un compuesto de Fórmula I. Los cánceres ejemplares incluyen, pero no se limitan a, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de estómago y leucemia de células pilosas. La invención también proporciona métodos para el tratamiento de determinadas lesiones precancerosas, incluida la mielofibrosis. En una forma de realización de la invención, se administra una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I en combinación con una cantidad eficaz de un agente quimioterapéutico.

10 La divulgación proporciona adicionalmente los compuestos de la presente invención para utilizarse en el tratamiento y la prevención de metástasis derivadas de cánceres que incluyen, pero no se limitan a, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de estómago y leucemia de células pilosas.

15 La divulgación proporciona adicionalmente los compuestos de la presente invención para utilizarse en el tratamiento de la osteoporosis, la enfermedad de Paget y otras enfermedades en las que la resorción ósea interviene en la morbilidad, incluidas la artritis reumatoide y otras formas de artritis inflamatoria, la osteoartritis, un fallo protésico, el sarcoma osteolítico, el mieloma y la metástasis tumoral en hueso como ocurre frecuentemente en los cánceres, incluidos, pero no limitados al cáncer de mama, cáncer de próstata y cáncer de colon.

20 La divulgación también proporciona los compuestos de la presente invención para utilizarse en el tratamiento del dolor, en particular el dolor esquelético debido a metástasis tumorales u osteoartritis, así como el dolor visceral, inflamatorio y neurogénico.

25 La divulgación también proporciona los compuestos de la presente invención para utilizarse en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, inflamatorias y autoinmunitarias en mamíferos, incluidos los seres humanos, administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma farmacéuticamente aceptable de al menos uno de los compuestos de Fórmula I. Los ejemplos de enfermedades con un componente inflamatorio incluyen la glomerulonefritis, la enfermedad inflamatoria intestinal, un fallo protésico, la sarcoidosis, la enfermedad pulmonar obstructiva congestiva, la fibrosis pulmonar idiopática, el asma, la pancreatitis, la infección por VIH, la psoriasis, la diabetes, la angiogénesis relacionada con tumores, la degeneración macular relacionada con la edad, la retinopatía diabética, laestenosis, la esquizofrenia o la enfermedad de Alzheimer. Estas pueden tratarse de manera eficaz con los compuestos de la presente invención. Otras enfermedades que pueden tratarse de manera eficaz incluyen, pero no se limitan a la aterosclerosis y la hipertrofia cardíaca.

30 Enfermedades autoinmunitarias tales como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y otras formas de artritis inflamatoria, la psoriasis, el síndrome de Sjogren, la esclerosis múltiple o la uveítis, también pueden tratarse con los compuestos de la presente invención.

35 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que induce la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, animal o ser humano, que busca un investigador, veterinario, médico u otro especialista, que incluye el alivio, la prevención, el tratamiento o el retardo de la aparición o progresión de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratado.

40 Cuando se emplean como inhibidores de tirosina proteinquinasas, los compuestos de la invención pueden administrarse en una cantidad eficaz dentro del intervalo de dosificación de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 g, preferentemente entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 5 g, en dosis diarias únicas o divididas. La dosificación administrada se verá influida por factores tales como la vía de administración, la salud, el peso y la edad del receptor, la frecuencia del tratamiento y la presencia de tratamientos concurrentes y no relacionados.

45 También es evidente para un experto en la materia que la dosis terapéuticamente eficaz para los compuestos de la presente invención o una composición farmacéutica de los mismos variará según el efecto deseado. Por lo tanto, un experto en la materia puede determinar fácilmente las dosificaciones óptimas a administrar y éstas variarán en función del compuesto concreto utilizado, el modo de administración, la potencia de la preparación y la evolución del estado patológico. Además, factores asociados con el sujeto concreto a tratar, incluidos la edad, el peso, la dieta del sujeto y el tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico apropiado. Por lo tanto, las dosificaciones anteriormente indicadas son ejemplares del caso medio. Por supuesto, puede haber casos individuales que justifiquen intervalos de dosificación mayores o menores, y tales pertenecen al alcance de la presente invención.

50 Los compuestos de Fórmula I pueden formularse en composiciones farmacéuticas que comprenden cualquier vehículo farmacéuticamente aceptable conocido. Los vehículos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, cualquier disolvente, medio de dispersión, recubrimiento, antibacteriano y antifúngico, y agente isotónico adecuados. Los

55

60

65

excipientes ejemplares que también pueden ser componentes de la formulación incluyen cargas, aglutinantes, disgregantes y lubricantes.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario que se forman a partir de ácidos o bases orgánicos o inorgánicos. Los ejemplos de tales sales de adición de ácido incluyen acetato, adipato, benzoato, bencenosulfonato, citrato, canforato, dodecilsulfato, clorhidrato, bromhidrato, lactato, maleato, metanosulfonato, nitrato, oxalato, pivalato, propionato, succinato, sulfato y tartrato. Las sales de bases incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos  
10 sales como sales de sodio y de potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y de magnesio, sales con bases orgánicas tales como sales de diciclohexilamino y sales con aminoácidos tales como arginina. Además, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con, por ejemplo, haluros de alquilo.

15 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse mediante cualquier medio que logre su fin previsto. Los ejemplos incluyen la administración por vía parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, bucal u ocular. Como alternativa o simultáneamente, la administración puede ser por vía oral. Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma hidrosoluble, por ejemplo, sales hidrosolubles, soluciones ácidas, soluciones alcalinas, soluciones de dextrosa en agua, soluciones isotónicas de carbohidratos y complejos de inclusión de ciclodextrina.

20 La presente invención también abarca un método de fabricación de una composición farmacéutica que comprende mezclar un vehículo farmacéuticamente aceptable con cualquiera de los compuestos de la presente invención. Además, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas elaboradas mezclando un vehículo farmacéuticamente aceptable con cualquiera de los compuestos de la presente invención. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes  
25 especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

#### ***Polimorfos y solvatos***

30 Además, los compuestos de la presente divulgación pueden tener una o más formas cristalinas polimorfas o amorfas, y como tales se entiende que quedan incluidas en el alcance de la invención. Además, los compuestos pueden formar solvatos, por ejemplo con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "solvato" se refiere a una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de unión  
35 iónica y covalente, incluidos los enlace de hidrógeno. En determinados casos, el solvato será susceptible de aislamiento, por ejemplo cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" pretende abarcar solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los ejemplos no limitativos de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos, y similares.

40 Se pretende que la presente invención incluya en su alcance los solvatos de los compuestos de la presente invención. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" incluirá los medios para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, enfermedad o trastorno descrito en el presente documento con los compuestos de la presente invención o un solvato de los mismos, que obviamente quedará incluido dentro del alcance de la invención aunque no se describa específicamente.

#### ***Método de preparación***

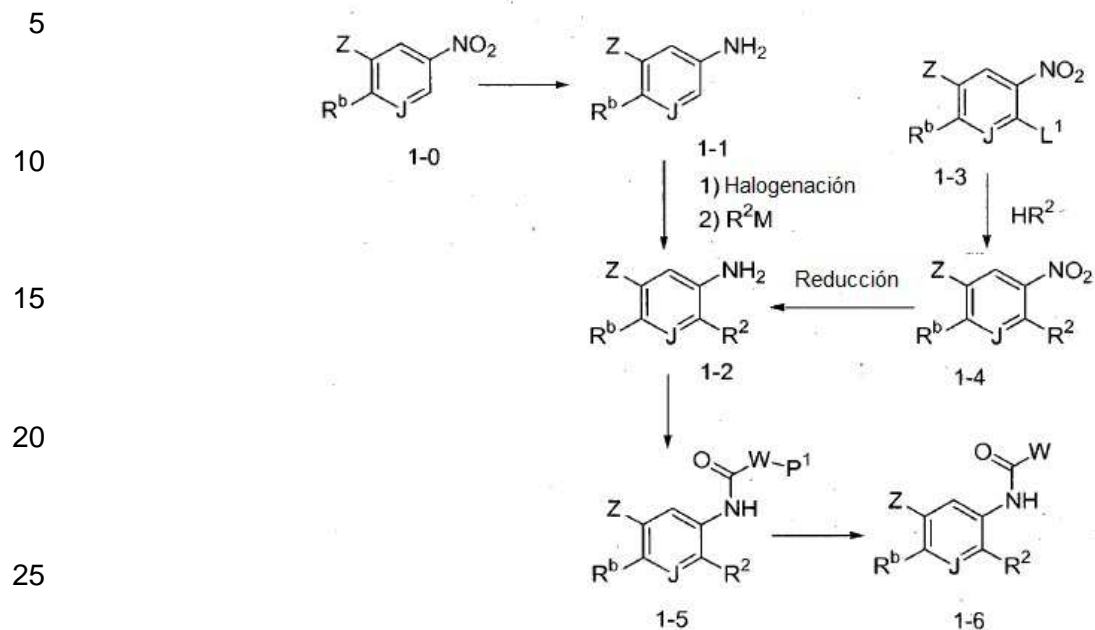
50

55

60

65

## Esquema 1



El Esquema 1 ilustra la metodología general para la preparación de compuestos de Fórmula 1 en los que  $R^b$  es X (cuando X está disponible en el material de partida o se prepara como se muestra en los esquemas posteriores) o compuestos de Fórmula 1-6 en los que  $R^b$  es un grupo saliente (preferentemente bromo, cloro o fluoro) que son productos intermedios útiles utilizados en esquemas posteriores. Para ilustrar la metodología de este esquema, se definen los reactivos y las condiciones para los compuestos en los que J es CH. Los expertos en la materia reconocerán que cuando J es N, pueden ser necesarias pequeñas modificaciones de las condiciones de reacción y de los reactivos preferentes.

Las aminas de Fórmula 1-1 pueden estar disponibles en el mercado o pueden obtenerse a partir de compuestos nitro de Fórmula 1-0 mediante reducción utilizando una metodología de síntesis convencional (véase *Reductions in Organic Chemistry*, M. Hudlicky, Wiley, Nueva York, 1984). Las condiciones preferentes son la hidrogenación catalítica utilizando un catalizador de paladio en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol. En los casos en que  $R^b$  sea un halógeno y no esté disponible como aminas de Fórmula 1-1, pueden realizarse nitrorreducciones utilizando hierro o zinc en un disolvente adecuado tal como ácido acético, o utilizando hierro y cloruro de amonio en etanol y agua.

Los compuestos de Fórmula 1-2 en los que  $R^2$  es cicloalquilo pueden obtenerse mediante ortohalogenación, preferentemente bromación, de los compuestos amino de Fórmula 1-1, seguida de reacciones de acoplamiento catalizadas por metales con ácidos borónicos o ésteres de boronato (reacciones de Suzuki, en las que  $R^2M$  es  $R^2B(OH)_2$  o un éster borónico, véase N. Miyaura y A. Suzuki, *Chem. Rev.*, 95:2457 (1995); A. Suzuki en *Metal-Catalyzed Coupling Reactions*, F. Deiderich, P. Stang, eds., Wiley-VCH, Weinheim (1988)) o reactivos de estaño (reacciones de Stille, en las que  $R^2M$  es  $R^2Sn(\text{alquilo})_3$ , véase J.K. Stille, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 25:508-524 (1986)) en el compuesto intermedio halo. Cuando  $R^b$  es Br, puede introducirse un yodo de manera que reaccione de manera preferente en comparación con el bromo en las reacciones de acoplamiento catalizadas por metales (cuando J es CH, este compuesto está disponible en el mercado). Las condiciones preferentes para la bromación de 1-1 son N-bromosuccinimida (NBS) en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF), diclorometano (DCM) o acetonitrilo. Pueden realizarse acoplamientos catalizados por metales, preferentemente reacciones de Suzuki, según la metodología convencional, preferentemente en presencia de un catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) ( $Pd(PPh_3)_4$ ), una base acuosa tal como solución acuosa de  $Na_2CO_3$ , y un disolvente adecuado tal como tolueno, etanol, 1,4-dioxano, dimetoxietano (DME) o DMF.

Los compuestos de Fórmula 1-2 en los que  $R^2$  es cicloalquilamino (por ejemplo, piperidino) pueden obtenerse por sustitución aromática nucleófila de los grupos salientes  $L^1$  (preferentemente fluoro o cloro) a partir de los compuestos de Fórmula 1-3 que son activados por el grupo nitro con cicloalquilaminas ( $R^2H$ ; por ejemplo, piperidina) en presencia de una base adecuada tal como  $K_2CO_3$ , *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) o  $NEt_3$  para dar los compuestos 1-4, seguido de reducción del grupo nitro como se ha descrito anteriormente.

65

5 A continuación, el grupo amino en los compuestos de Fórmula 1-2 puede acoplarse con un ácido heterocíclico P<sup>1</sup>-WCOOH (o una sal correspondiente del mismo P<sup>1</sup>-WCOOM<sup>2</sup>, en el que M<sup>2</sup> es Li, Na o K) en el que P<sup>1</sup> es un grupo protector opcional (por ejemplo 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM) tal como cuando W es imidazol, triazol, pirrol o bencimidazol) o en el que P<sup>1</sup> no está presente como cuando W es furano. (Para obtener una lista de grupos protectores para W, véase Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Inc., Nueva York (1991)). El acoplamiento puede llevarse a cabo según los procedimientos convencionales para la formación del enlace amida (para una revisión, véase: M. Bodansky y A. Bodansky, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, NY (1984)) o mediante reacción con cloruros de ácido P<sup>1</sup>-WCOCl o ésteres activados P<sup>1</sup>-WCO<sub>2</sub>R<sup>q</sup> (en los que R<sup>q</sup> es un grupo saliente tal como pentafluorofenilo o N-succinimida) para formar los compuestos de Fórmula 1-5. Las condiciones de reacción preferentes para el acoplamiento con P<sup>1</sup>-WCOOH o P<sup>1</sup>-WCOOM<sup>2</sup> son: cuando W es un furano (el grupo protector opcional P<sup>1</sup> no está presente), cloruro de oxalilo en diclorometano (DCM) con DMF como catalizador para formar el cloruro de ácido WCOCl y, a continuación, acoplamiento en presencia de una trialkilamina tal como N,N-diisopropiletilamina (DIEA); cuando W es un pirrol (el grupo protector opcional P<sup>1</sup> no está presente), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt); y cuando W es un imidazol, pirrol o bencimidazol (P<sup>1</sup> opcional presente) las condiciones preferentes son hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBroP) y DIEA en un disolvente tal como DCM o DMF.

20 Cuando W en los compuestos de Fórmula 1-5 contiene un grupo protector opcional P<sup>1</sup> como se ha mencionado anteriormente, éste puede eliminarse en este momento para dar los compuestos de Fórmula 1-6. Por ejemplo, cuando W es imidazol protegido en el nitrógeno con un grupo SEM, el grupo SEM puede eliminarse, ya sea con reactivos ácidos tal como ácido trifluoroacético (TFA) o con fuentes de fluoruro tal como fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) (véase Greene y Wuts, anteriormente indicado).

25 Por último, se entiende que en los compuestos de Fórmula I (es decir, Fórmula 1-6, en los que R<sup>b</sup> es X) pueden derivatizarse adicionalmente. Los ejemplos de derivatización adicional, incluyen, pero no se limitan a: cuando los compuestos de Fórmula I contienen un grupo ciano, este grupo puede hidrolizarse a amidas o ácidos en condiciones ácidas o básicas; cuando los compuestos de Fórmula I contienen un éster, el éster puede hidrolizarse al ácido, y el ácido puede convertirse en amidas mediante los métodos descritos anteriormente para la formación del enlace amida. Las amidas pueden convertirse en aminas mediante una reacción de Curtius o Schmidt (para una revisión véase Angew. Chemie Int. Ed., 44(33), 5188-5240, (2005)) o pueden obtenerse aminas mediante reducción de grupos ciano (Synthesis, 12, 995-6, (1988) y Chem. Pharm. Bull., 38(8), 2097-101, (1990)). Los ácidos pueden reducirse a alcoholes, y los alcoholes pueden oxidarse a aldehídos y cetonas. Las condiciones preferentes para la reducción de un ácido carboxílico en presencia de un grupo ciano incluyen borohidruro sódico y cloroformiato de etilo en tetrahidrofurano (THF); y la oxidación del alcohol puede realizarse utilizando el reactivo de peryodinano de Dess-Martin (Adv. Syn. Catalysts, 346, 111-124 (2004)). Los aldehídos y las cetonas pueden hacerse reaccionar con aminas primarias o secundarias en presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico (véase J. Org. Chem., 61, 3849-3862, (1996)) para dar aminas mediante aminación reductora. Las olefinas pueden reducirse mediante hidrogenación catalítica. Cuando los compuestos de Fórmula I contienen un sulfuro, ya sea cíclico o acíclico, el sulfuro puede oxidarse adicionalmente a los sulfóxidos o sulfonas correspondientes. Los sulfóxidos pueden obtenerse mediante oxidación utilizando un oxidante apropiado tal como un equivalente de ácido *meta*-cloroperbenzoico (MCPBA) o mediante tratamiento con NaIO<sub>4</sub> (véase, por ejemplo, J. Med. Chem., 46:4676-86 (2003)) y las sulfonas pueden obtenerse utilizando dos equivalentes de MCPBA o mediante tratamiento con N-óxido de 4-metilmorfolina y tetróxido de osmio catalítico (véase, por ejemplo, la solicitud PCT WO 01/47919). Además, los sulfóxidos y las sulfonas pueden prepararse utilizando un equivalente y dos equivalentes de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> respectivamente, en presencia de isopropóxido de titanio (IV) (véase, por ejemplo, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1039-1051 (2002)).

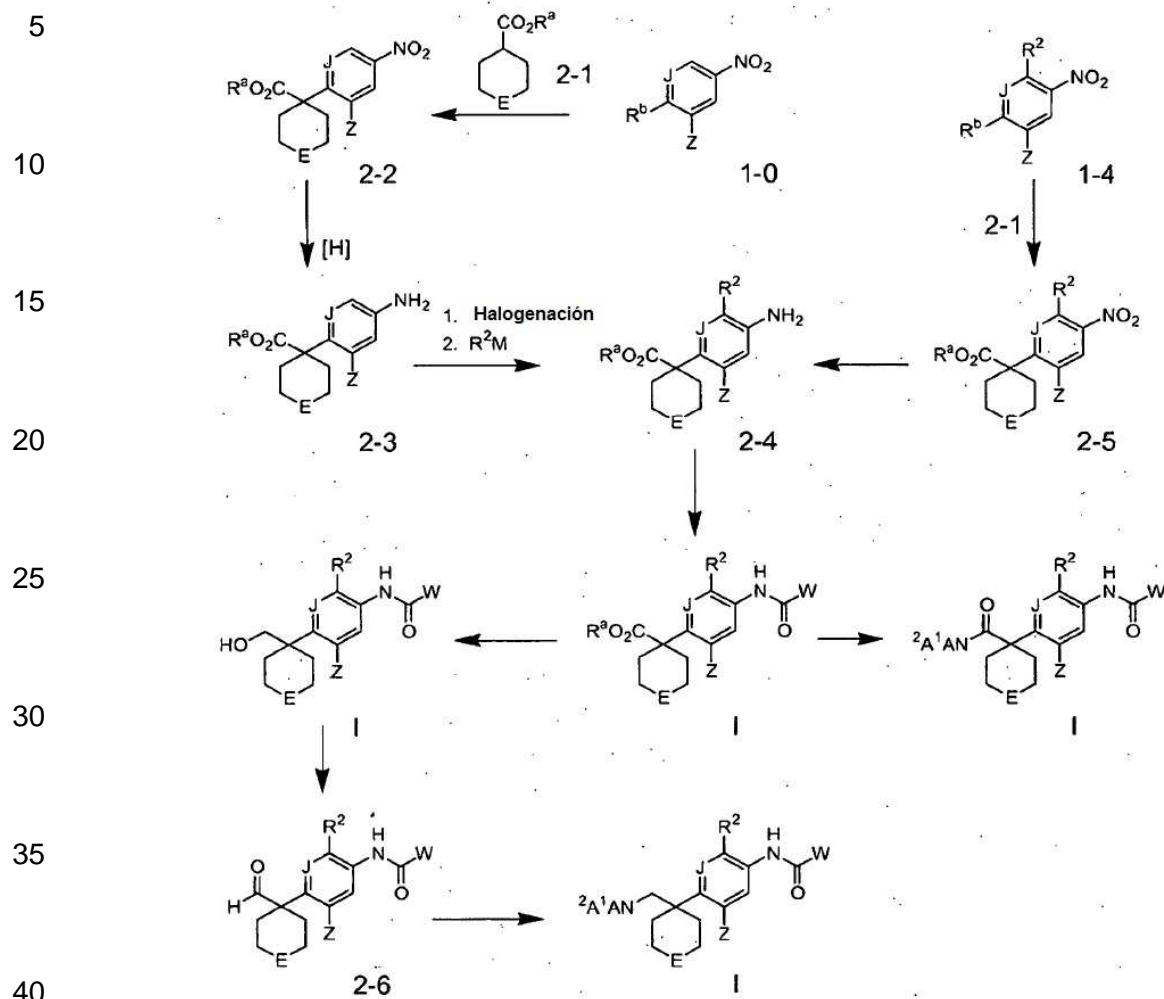
50

55

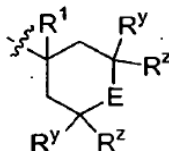
60

65

Esquema 2



45 El Esquema 2 ilustra la metodología general para la preparación de compuestos de Fórmula I en los que X es



55 en los que,  $R^y$  y  $R^z$  son H, alquilo $C_{(1-4)}$  u  $OR^a$ ; E es O,  $NR^3$ , S o  $SO_2$ ; y  $R^1$  es  $CO_2R^a$ ,  $CH_2OH$ ,  $C(O)NA^1A^2$  y  $CH_2NA^1A^2$ .

60 Para ilustrar la estrategia de síntesis en este esquema, se definen los reactivos y las condiciones para el sustrato en el que  $R^y$  es  $R^z$  es H se utiliza en este esquema. Los expertos en la materia reconocerán que la química es aplicable a todos los X,  $R^y$  y  $R^z$  mencionados con modificaciones pequeñas o menores en los reactivos y condiciones. Además, aunque se definen los reactivos y las condiciones para el sustrato en el que J es CH, como se ha mencionado anteriormente en el Esquema 1, se entiende también que pueden utilizarse métodos de síntesis similares con modificaciones menores cuando J es N.

65 Cuando  $R^2$  en la Fórmula I es cicloalquilo (incluido cicloalqueno), la secuencia comienza con el compuesto 2-2, que puede obtenerse mediante tratamiento inicial del éster 2-1 ( $R^a$  es alquilo $C_{(1-4)}$ ) con una base adecuada tal como hexametildisililamida de litio (LHMDS) o preferentemente diisopropilamida de litio (LDA), seguido de sustitución



aromática nucleófila del grupo saliente  $R^b$  (preferentemente fluoro o cloro) en el compuesto 4-halonitrofenil 1-0 (preparado como en el Esquema 1) con el anión intermedio resultante.

5 Puede obtenerse 2-3 a partir de compuestos nitro 2-2 mediante reducción utilizando una metodología de síntesis convencional (véase *Reductions in Organic Chemistry*, M. Hudlicky, Wiley, Nueva York, 1984). Las condiciones preferentes son hidrogenación catalítica utilizando un catalizador de paladio en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol.

10 El compuesto 2-4 puede obtenerse mediante ortohalogenación, preferentemente bromación, del compuesto amino 2-4 seguida de reacciones de acoplamiento catalizadas por metales con ácido borónico o éster de boronato (reacciones de Suzuki, en las que  $R^2M$  es  $R^2B(OH)_2$  o un éster borónico) o reactivo de estaño (reacciones de Stille, en las que  $R^2M$  es  $R^2Sn(\text{alquilo})_3$ ) en el compuesto intermedio halo como se describe en el Esquema 1.

15 Cuando  $R^2$  en la Fórmula I es cicloalquilamino (por ejemplo, piperidino), un método alternativo para preparar el compuesto 2-4 comienza con el material de partida 1-4 como se describe en el Esquema 1, en el que  $R^b$  es preferentemente cloro o flúor. El compuesto 2-5 puede obtenerse a partir de 1-4 y 2-1 mediante el mismo método que el descrito para la conversión del compuesto 1-0 en el compuesto 2-2. A continuación, el compuesto 2-4 puede obtenerse a partir del compuesto 2-5 mediante reducción del grupo nitro utilizando una metodología de síntesis convencional tal como se describe en el Esquema 1 para la conversión del compuesto 1-0 en el compuesto 1-1.

20 Los compuestos de Fórmula I en los que  $R^1$  es un éster ( $R^a$  es  $\text{alquiloC}_{(1-4)}$ ) pueden obtenerse a partir de 2-4 mediante acoplamiento inicial con ácidos carboxílicos  $P^1\text{-WCOOH}$ , seguido de eliminación del grupo protector opcional  $P^1$  según los procedimientos descritos en el Esquema 1 para la conversión de 1-2 en 1-6.

25 Estos compuestos de Fórmula I en los que  $R^1$  es un éster ( $R^a$  es  $\text{alquiloC}_{(1-4)}$ ) pueden hidrolizarse adicionalmente mediante un reactivo de hidróxido metálico apropiado tal como hidróxido sódico para dar compuestos de Fórmula I en los que  $R^1$  es un ácido ( $R^a$  es H).

30 Los compuestos de Fórmula I en los que  $R^1$  es una amida ( $R^1$  es  $C(O)NA^1A^2$ ) pueden obtenerse a partir de compuestos de Fórmula I en los que  $R^1$  es un ácido ( $R^a$  es H) mediante tratamiento inicial con un cloroformiato de alquilo, tal como cloroformiato de etilo, seguido de la inmovilización del producto intermedio acilcarbonato activado con una amina primaria o secundaria adecuada ( $HNA^1A^2$ ). Del mismo modo, los compuestos de Fórmula I en los que  $R^1$  es un grupo hidroximetilo pueden obtenerse mediante reacción del mismo producto intermedio acilcarbonato activado con un reactivo reductor adecuado tal como  $NaBH_4$  (véase, por ejemplo, *Tetrahedron*, 62(4), 647-651; (2006)).

35 Los compuestos de Fórmula I en los que  $R^1$  es un hidroximetilo ( $R^1$  es  $CH_2OH$ ) pueden convertirse adicionalmente en el aldehído 2-6 mediante reacciones de oxidación tales como una oxidación de Swern (*J. Am. Chem. Soc.* 102, 1390 (1980)) o, preferentemente, una oxidación con peryodinano de Dess-Martin (véase, por ejemplo, *Tetrahedron Lett*, 29, 995 (1988.); *J. Org. Chem.*, 55, 1636 (1990)).

40 El aldehído 2-6 puede hacerse reaccionar con aminas primarias y secundarias apropiadas ( $HNA^1A^2$ ) en presencia de reactivos reductores adecuados tales como  $NaBH_4$  o  $NaBH_3CN$  o, preferentemente,  $NaBH(OAC)_3$  según los procedimientos convencionales para la aminación reductora como se describe en el Esquema 1, para formar compuestos de Fórmula 1 en los que  $R^1$  es un grupo aminometilo ( $R^1$  es  $CH_2NA^1A^2$ ).

45 Se entiende que los grupos funcionales de los compuestos en este esquema pueden derivatizarse adicionalmente como se esboza en el Esquema 1.

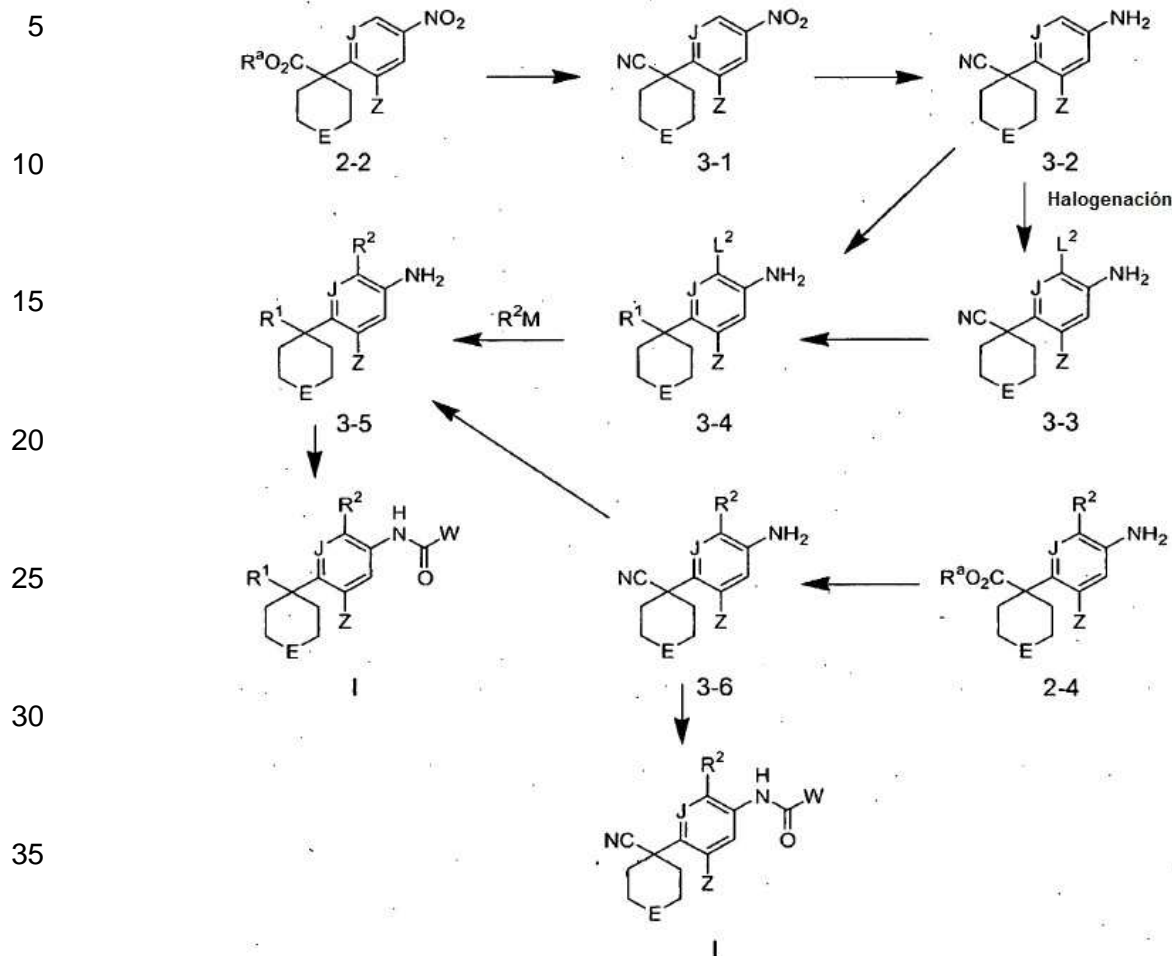
50

55

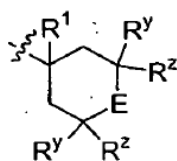
60

65

Esquema 3



El esquema 3-ilustra la metodología general para la preparación de compuestos de Fórmula I en los que X es



en los que  $R^y$  y  $R^z$  son H, alquilo $C_{(1-4)}$  u  $OR^a$ ; E es O,  $NR^3$ , S o  $SO_2$ ; y  $R^1$  es  $-CN$  o heteroarilo.

55 Para ilustrar la estrategia de síntesis en este esquema, se definen los reactivos y las condiciones para el sustrato en el que  $R^y$  es  $R^z$  es H se utiliza en este esquema. Los expertos en la materia reconocerán que la química es aplicable a todos los X,  $R^y$  y  $R^z$  mencionados con modificaciones pequeñas o menores en los reactivos y condiciones. Además, aunque se definen reactivos y condiciones para el sustrato en el que J es CH, como se ha mencionado anteriormente en el Esquema 1, se entiende también que pueden utilizarse métodos de síntesis similares con modificaciones menores cuando J es N.

60 El éster 2-2 ( $R^a$  es alquilo $C_{(1-4)}$ ) puede hidrolizarse mediante un reactivo de hidróxido metálico apropiado tal como hidróxido sódico para dar el ácido 2-2 ( $R^a$  es H). El ácido 2-2 puede convertirse en el nitrilo 3-1 mediante procedimientos convencionales que, en general, comienzan con la activación del ácido, la transformación en una amida o hidroxamato seguida de deshidratación (véase, por ejemplo, J. Med. Chem., 33(10), 2828-41, (1990)), o preferentemente en una sola etapa mediante tratamiento con sulfonamida y cloruro de tionilo en un disolvente adecuado tal como sulfolano (véase, Tetrahedron Lett, 23(14), 1505-1508; (1982)). El compuesto 3-2 puede

obtenerse a partir de 3-1 mediante procedimientos de reducción convencionales, preferentemente hidrogenación catalítica como se describe en el Esquema 1.

5 El compuesto 3-3 ( $L^2$  es halógeno) puede obtenerse mediante ortohalogenación, preferentemente bromación, de la amina 3-2. Las condiciones preferentes para la bromación de 3-2 son N-bromosuccinimida (NBS) en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF), diclorometano (DCM) o acetonitrilo.

10 En este momento, el grupo ciano en 3-3 puede convertirse en un heterociclo insaturado en 3-4 mediante cicloadición [2+3] con un 1,3-dipolo o cicloadición [2+4] con un dieno o heterodieno como se ilustra en el Esquema 3a. Los diversos heterociclos que pueden producirse se muestran en la Tabla 1 utilizando las condiciones en las referencias proporcionadas en la tabla.

15 Cuando el heterociclo insaturado presente no es reactivo hacia la halogenación, una vía alternativa a 3-4 implica el tratamiento del nitrilo 3-2 como se acaba de describir para formar primero el heterociclo insaturado seguido de halogenación para introducir  $L^2$  en 3-4. El compuesto 3-5 puede obtenerse mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de 3-4 con ácidos borónicos o ésteres de boronato (reacciones de Suzuki, en las que  $R^2M$  es  $R^2B(OH)_2$  o un éster borónico) o reactivos de estaño (reacciones de Stille, en las que  $R^2M$  es  $R^2Sn(\text{alquilo})_3$ ). Los acoplamientos catalizados por metales, preferentemente reacciones de Suzuki, pueden realizarse según la metodología convencional como se describe en el Esquema 1.

20 Cuando  $R^2$  en la Fórmula I es cicloalquilamino (por ejemplo, piperidino), un método alternativo para preparar el compuesto 3-5 comienza con el material de partida 2-4 preparado como en el Esquema 2. El éster 2-4 ( $R^a$  es alquilo $_{C(1-4)}$ ) puede hidrolizarse mediante un reactivo de hidróxido metálico apropiado tal como hidróxido sódico para dar el ácido 2-4 ( $R^a$  es H). El ácido 2-4 puede convertirse en el nitrilo 3-6 según los procedimientos descritos para la conversión de 2-2 en 3-1. El compuesto 3-6 puede convertirse en el compuesto 3-5 según los métodos que se describen para la conversión de 3-3 en 3-4.

25 Los compuestos de Fórmula I en los que  $R^1$  es un nitrilo ( $R^1$  es CN) pueden obtenerse a partir de 3-6 mediante acoplamiento inicial con ácidos carboxílicos  $P^1$ -WCOOH, seguido de eliminación del grupo protector opcional  $P^1$  según los procedimientos descritos en el Esquema 1 para la conversión de 1-2 en 1-6.

30 Del mismo modo, los compuestos de Fórmula I en los que  $R^1$  es un heterociclo insaturado pueden obtenerse a partir de 3-5 en dos etapas, a saber, acoplamiento con un ácido carboxílico  $P^1$ -WCOOH seguido de eliminación del grupo protector opcional, como se describe en el Esquema 1 para la conversión de 1-2 en 1-6.

35 Se entiende que los grupos funcionales de los compuestos en este esquema pueden derivatizarse adicionalmente como se describe en el Esquema 1.

Esquema 3a

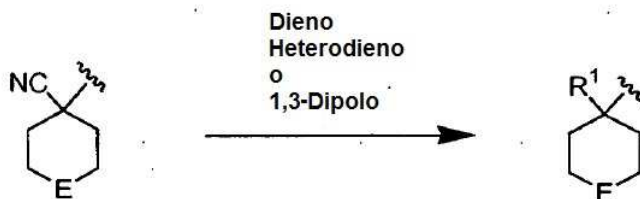


Tabla 1

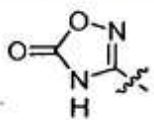
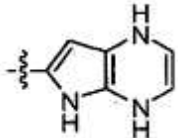
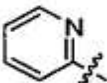
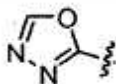
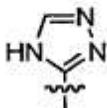
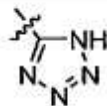
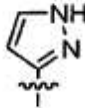
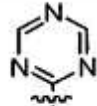
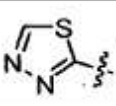
55

60

65

Número	Nombre	Estructura $R^1$	Referencia:
1	Imidazol		U.S. Pat. Appl 2005101785
2	Tiazol		J. Med. Chem., 48(6), 2167-2175; (2005)

(continua)

Número	Nombre	Estructura R <sup>1</sup>	Referencia:
3	4H-[1,2,4]Oxadiazol-5-ona		Bioorganic & Medicinal Chemistry, 13(6), 1989-2007 (2005)
4	4H- Pirrolo [2,3-b]pirazina		Journal of Medicinal Chemistry, 46(2), 222-236; (2003)
5	Piridina		Journal of Organic Chemistry, 67(13), 4414-4422;(2002)
6	[1,3,4]Oxadiazol		Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 16(5), 753-9; (1979)
7	4H-[1,2,4]Triazol		Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 13(24), 4361-4364;(2003)
8	Tetrazole		Eur. Pat. Appl., 648759
9	Pirazol		Journal of Organic Chemistry, 54(3), 635-40; (1989)
10	[1,3,5]Triazina		Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal, 22(12), 1469-75; (1988)
11	[1,3,4] Tiadiazol		Ger. Offen., 102004009933

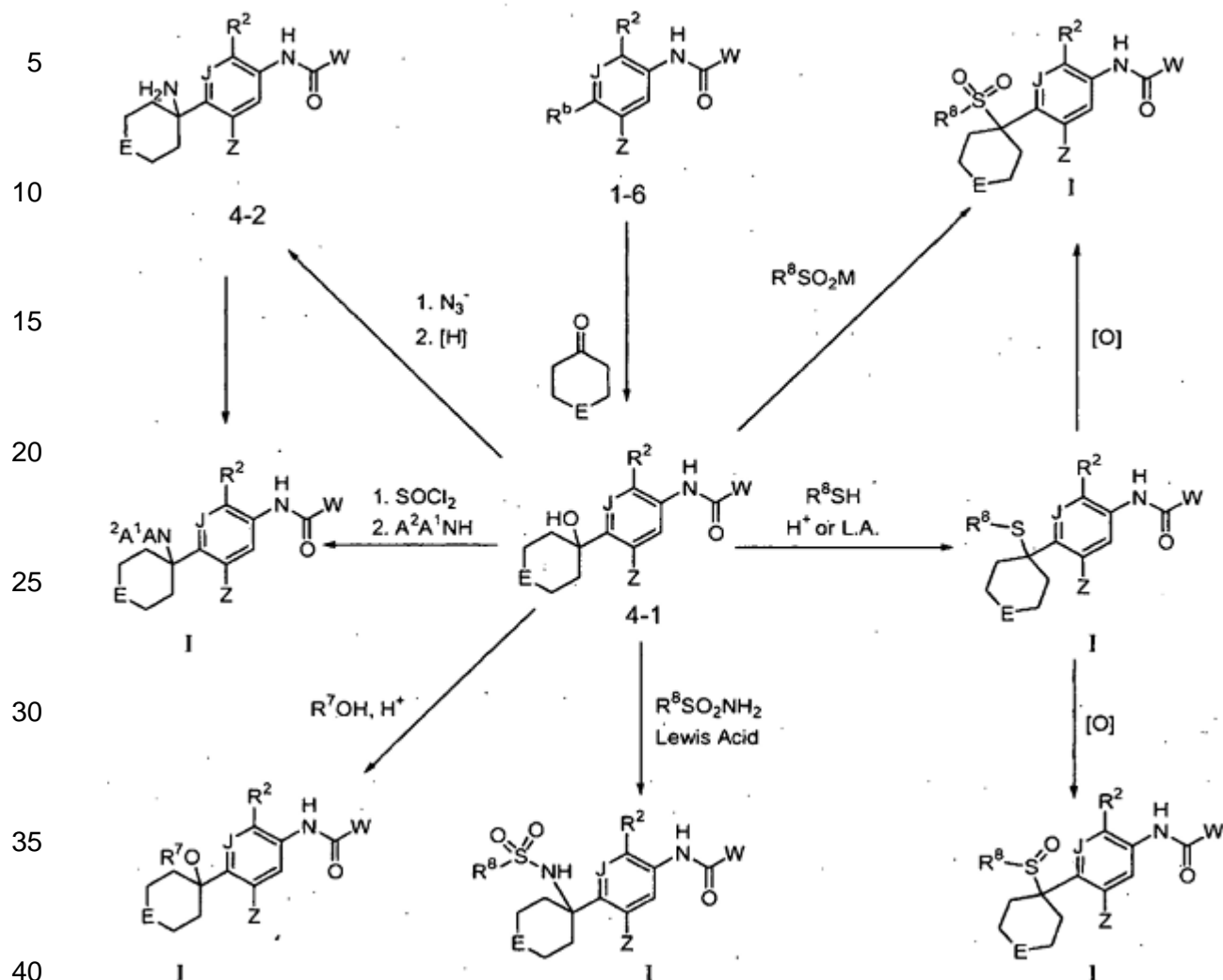
50

55

60

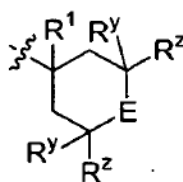
65

Esquema 4



El Esquema 4 describe la síntesis de compuestos de Fórmula I en los que X es

45



50

55 Con el fin de ilustrar la metodología, se definen los reactivos y las condiciones en este esquema para los sustratos en los que  $\text{R}^y$  y  $\text{R}^z$  son H; E es O,  $\text{NR}^3$ , S o  $\text{SO}_2$ ; y J es CH. Los expertos en la materia reconocerán que la química es aplicable a todos los X,  $\text{R}^y$ ,  $\text{R}^z$ , y J anteriormente referenciados pueden utilizarse con modificaciones menores en los reactivos y condiciones.

60 El material de partida, el compuesto 1-6 en el que  $\text{R}^b$  es halógeno, preferentemente Br, se obtiene como se describe en el Esquema 1. El compuesto halo 1-6 puede convertirse en el alcohol 4-1 mediante desprotonación inicial con una base adecuada, tal como cloruro de isopropilmagnesio ( $i\text{-PrMgCl}$ ), seguida de intercambio litio-halógeno con un reactivo de litio apropiado tal como n-butil-litio o, preferentemente, terc-butil-litio, y, a continuación, inmovilizando el producto intermedio de organolitio con una cetona apropiada. El compuesto 4-1 es un compuesto de Fórmula I, y a la vez, puede hacer de producto intermedio útil para la síntesis de otros compuestos con diferentes grupos para  $\text{R}^1$ .

El grupo hidroxilo terciario en el compuesto 4-1 también puede convertirse en un grupo amino en el compuesto I ( $R^1$  es  $NA^1A^2$ ) mediante activación de 4-1 con un reactivo tal como cloruro de tionilo ( $SOCl_2$ ) y la inmovilización del producto o productos intermedios resultantes con una amina primaria o secundaria ( $A^2A^1NH$ ).

5 Los compuestos de Fórmula I en los que  $R^1$  es alcoxi ( $OR^7$ ) pueden obtenerse a partir del compuesto hidroxilo 4-1 mediante tratamiento con reactivos ácidos tales como ácido sulfúrico o, preferentemente, ácido trifluoroacético (TFA) y, a continuación, inmovilización del catión terciario resultante con un alcohol  $R^7OH$  (en el que  $R^7$  es  $CH_2CH_2NA^1A^2$  o  $CH_2CH_2OR^a$  en los que  $A^1$ ,  $A^2$  o  $R^a$  no son H).

10 El compuesto hidroxilo 4-1 también puede hacerse reaccionar con una sulfonamida  $R^8SO_2NR^aH$  en presencia de un ácido de Lewis (L. A:) tal como dietil eterato de trifluoruro bórico ( $BF_3 \cdot OEt_2$ ) en un disolvente adecuado, tal como THF para proporcionar el compuesto I ( $R^1$  es  $NHSO_2R^8$  en el que  $R^8$  es  $CH_2CH_2NA^1A^2$  o  $R^a$ , en los que  $A^1$ ,  $A^2$  o  $R^a$  no son H).

15 Los compuestos de Fórmula I en los que  $R^1$  es un sulfuro ( $R^1$  es  $SR^8$ ) pueden obtenerse a partir del compuesto 4-1 mediante tratamiento con reactivos ácidos tales como TFA o ácidos de Lewis tales como  $BF_3 \cdot OEt_2$  y, a continuación, inmovilizando del catión terciario resultante con un tiol  $R^8SH$  (en el que  $R^8$  es  $CH_2CH_2NA^1A^2$  o  $R^a$ ).

20 Los compuestos de Fórmula I en los que  $R^1$  es un sulfuro ( $R^1$  es  $SR^8$ ) pueden oxidarse adicionalmente al correspondiente sulfóxido (Fórmula I en la que  $R^1$  es  $SOR^8$ ) o sulfona (Fórmula I en la que  $R^1$  es  $SO_2R^8$ ) según los procedimientos de oxidación de sulfuro descritos en el Esquema 1.

25 Los compuestos de Fórmula I en los que  $R^1$  es una sulfona también pueden obtenerse directamente a partir del compuesto 4-1 mediante reacción con una sal de sulfinato metálico  $R^8SO_2M$  (en la que M es Na o K) (véase, por ejemplo, B. Koutek, *et al.*, Synth. Commun., 6 (4), 305-8 (1976)).

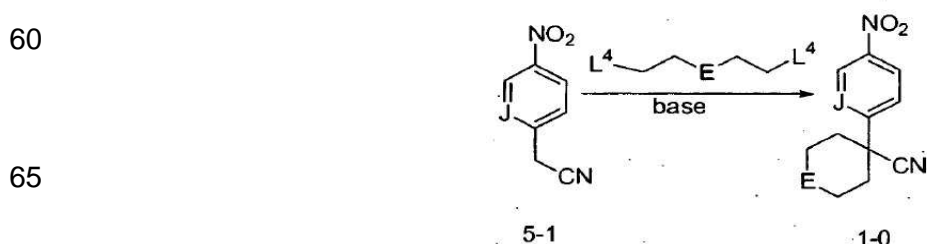
Los compuestos de Fórmula I en los que X es



35 y  $R^1$  es H, pueden obtenerse a partir de los correspondientes compuestos en los que  $R^1$  es OH mediante una reacción de desoxigenación según procedimientos de la bibliografía (véase, por ejemplo: Dolan, S., *et al.*, J. Chem., Soc. Chem. Commun., 1588-9 (1985), la patente WO 98/06700 y Wustrow, D., *et al.*, Tetrahedron Lett., 35, 61-4 (1994)).

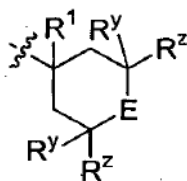
40 Se entiende que los grupos funcionales en este esquema pueden derivatizarse adicionalmente como se esboza en el Esquema 1. Por ejemplo, el grupo amino en el compuesto 4-2 puede hacerse reaccionar con diversos electrófilos. El grupo amino puede hacerse reaccionar con ácidos carboxílicos según los procedimientos convencionales para la formación del enlace amida o mediante reacción con cloruros de ácido o ésteres activados para formar compuestos de amida como se describe en el Esquema 1. También puede hacerse reaccionar con un agente de carbonilación apropiado, tal como fosgeno, carbonildiimidazol o, preferentemente, trifosgeno, en presencia de una base, tal como piridina o DIEA. El producto intermedio así formado puede inmovilizarse con una amina primaria o secundaria, para proporcionar el compuesto de urea correspondiente. Del mismo modo, el grupo amino en el compuesto 4-2 puede hacerse reaccionar con un agente de oxalilación apropiado, tal como cloruro de oxalilo, en presencia de una base, tal como piridina o DIEA y el producto intermedio así formado puede inmovilizarse con una amina primaria o secundaria para proporcionar los compuestos de oxalamida. Además, el grupo amino puede hacerse reaccionar con aldehídos o cetonas apropiados en presencia de reactivos reductores adecuados tales como  $NaBH_4$  o  $NaBH_3CN$  o, preferentemente,  $NaBH(OAc)_3$  según los procedimientos convencionales para la aminación reductora como se describe en el Esquema 1, para formar compuestos de Fórmula I en los que  $R^1$  es  $NA^1A^2$ .

Esquema 5



5 El Esquema 5 describe la síntesis de productos intermedios útiles de Fórmula 1-0 en los que X es

10



15

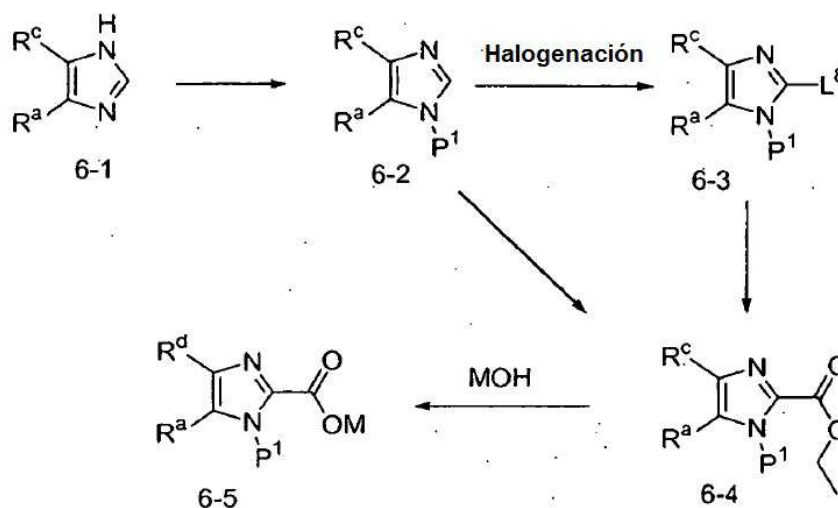
20

Con el fin de ilustrar la metodología,  $R^y$  y  $R^z$  son H; y E es O, S,  $SO_2$  o  $NR^3$ . Los expertos en la materia reconocerán que la química es aplicable a todos los X,  $R^y$  y  $R^z$  mencionados con sólo modificaciones menores en los reactivos y condiciones. Además, aunque se definen reactivos y condiciones para los sustratos en los que J es CH, como se ha mencionado anteriormente en el Esquema 1, se entiende también que pueden utilizarse métodos de síntesis similares con modificaciones menores cuando J es N.

### Esquema 6

25

30



35

40

45

El Esquema 6 ilustra una vía para la preparación de 2-imidazolcarboxilatos de Fórmula 6-5 en los que  $R^a$  es H o alquilo $C_{(1-4)}$ , y  $R^d$  es H, alquilo, -CN o -CONH<sub>2</sub> que se utilizan como productos intermedios en la síntesis de compuestos de Fórmula I en los que W es imidazol.

50

Los imidazoles de Fórmula 6-1 en los que  $R^a$  es H o alquilo $C_{(1-4)}$ , y  $R^c$  es H, alquilo $C_{(1-4)}$  o -CN están disponibles en el mercado o, en el caso en que  $R^c$  es -CN, están fácilmente disponibles a partir de aldehídos disponibles en el mercado (6-1 en los que  $R^c$  es CHO) mediante reacción con hidroxilaminas, seguida de deshidratación con un reactivo adecuado tal como oxiclورو de fósforo o anhídrido acético (Synthesis, 677, 2003). Los imidazoles de Fórmula 6-1 se protegen con un grupo adecuado ( $P^1$ ) tal como una metoximetilamina (MOM), o, preferentemente, un grupo SEM para dar los compuestos de Fórmula 6-2 (véase Theodora W. Greene y Peter GM Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Inc., NY (1991)).

55

60

Los imidazoles de Fórmula 6-2, en los que  $R^c$  es -CN, se halogenan con un reactivo adecuado tal como N-bromosuccinimida o N-yodosuccinimida en condiciones electrófilas en un disolvente tal como DCM o  $CH_3CN$  o en condiciones de radicales en presencia de un iniciador tal como azobis(isobutironitrilo) (AIBN) en un disolvente tal como  $CCl_4$  para dar compuestos de Fórmula 6-3 en los que  $L^8$  es un grupo saliente (preferentemente bromo o yodo). El intercambio halógeno-magnesio en los compuestos de Fórmula 6-3 proporciona la especie organomagnesio, que a continuación se hace reaccionar con un electrófilo adecuado para proporcionar los compuestos de Fórmula 6-4. Las condiciones preferentes para el intercambio halógeno-magnesio son utilizar un reactivo de alquilmagnesio, preferentemente cloruro de isopropilmagnesio en un disolvente adecuado tal como THF a temperaturas entre -78°C

65

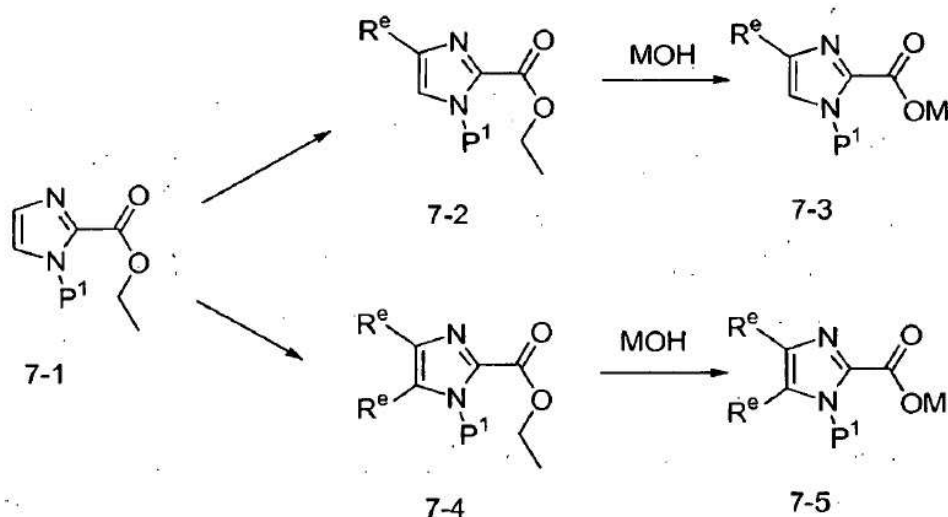


y 0°C. Los electrófilos preferentes son cloroformiato de etilo o cianoformiato de etilo. Para algunos ejemplos de intercambio halógeno-magnesio en cianoimidazoles véase J. Org. Chem. 65, 4618, (2000).

5 Para los imidazoles de Fórmula 6-2, en los que R<sup>c</sup> no es -CN, éstos pueden convertirse directamente en los imidazoles de Fórmula 6-4 mediante desprotonación con una base adecuada tal como un alquil-litio seguida de reacción con un electrófilo tal como se ha descrito anteriormente para la especie organomagnesio. Las condiciones preferentes son tratamiento del imidazol con n-butil-litio en THF a -78°C e inactivación de la especie organolitio resultante con cloroformiato de etilo (para algunos ejemplos, véase Tetrahedron Lett., 29, 3411-3414, (1988)).

10 A continuación, los ésteres de Fórmula 6-4 pueden hidrolizarse a ácidos carboxílicos (M es H) o sales de carboxilato (M es Li, Na o K) de Fórmula 6-5 utilizando un equivalente de una solución acuosa de hidróxido metálico (MOH), preferentemente hidróxido potásico en un disolvente adecuado tal como etanol o metanol. La síntesis de los compuestos de Fórmula 6-5 en los que R<sup>d</sup> es -CONH<sub>2</sub> se lleva a cabo tratando primero los compuestos de Fórmula 6-4 en los que R<sup>c</sup> es -CN con un alcóxido apropiado tal como etóxido potásico para convertir el grupo ciano en un grupo imidato (reacción de Pinner) seguido de hidrólisis de los grupos éster y de los grupos imidato con dos equivalentes de una solución acuosa de hidróxido metálico.

### Esquema 7

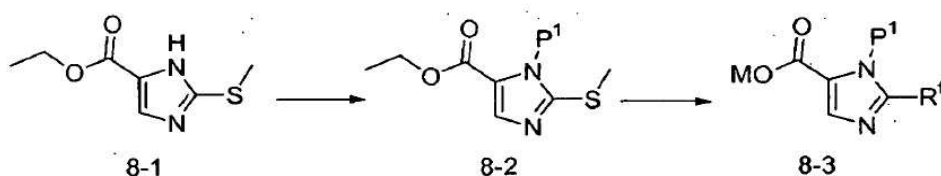


45 El Esquema 7 ilustra una vía hacia los 2-imidazolcarboxilatos de Fórmula 7-3 ó 7-5 en los que R<sup>e</sup> es cloro o bromo, y M es H, Li, K o Na que se utilizan como productos intermedios en la síntesis de los compuestos de Fórmula I en los que W es imidazol.

50 Los compuestos de Fórmula 7-1 se preparan primero mediante protección de imidazolcarboxilato de etilo disponible en el mercado según los métodos esbozados en el Esquema 6, preferentemente con un grupo SEM.

55 Los compuestos de Fórmula 7-2 se preparan mediante reacción de los compuestos de Fórmula 7-1 con un equivalente de un reactivo de halogenación apropiado, tal como NBS o NCS en un disolvente adecuado tal como CH<sub>3</sub>CN, DCM o DMF a 25°C. Los compuestos de Fórmula 7-4 se preparan mediante reacción de los compuestos de Fórmula 7-1 con dos equivalentes de un reactivo de halogenación apropiado, tal como NBS o NCS en un disolvente adecuado tal como CH<sub>3</sub>CN o DMF, a temperaturas entre 30°C y 80°C. A continuación, se obtienen los imidazoles de Fórmula 7-3 y 7-5 a partir de los respectivos ésteres mediante hidrólisis como se describe en el Esquema 6.

### Esquema 8



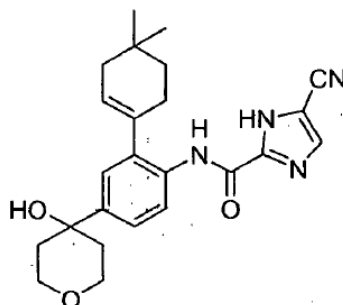


El Esquema 8 ilustra un método de preparación de imidazoles de Fórmula 8-3 en los que R<sup>f</sup> es -SCH<sub>3</sub>, -SOCH<sub>3</sub> o -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, M es H, Li, K o Na que se utilizan como productos intermedios en la síntesis de los compuestos de Fórmula I en los que W es imidazol.

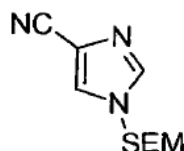
5 El imidazol 8-1 (WO 1996011932) se protege según los métodos descritos en el Esquema 6, preferentemente con un grupo protector SEM para dar los compuestos de Fórmula 8-2. La hidrólisis del éster según el procedimiento del Esquema 6 da compuestos de Fórmula 8-3 en los que R<sup>f</sup> es -SCH<sub>3</sub>. La oxidación de los 2-metilimidazoles de Fórmula 8-2 con un equivalente de un oxidante apropiado, seguida de hidrólisis del éster según el procedimiento del Esquema 6 da compuestos de Fórmula 8-3 en los que R<sup>f</sup> es -SOCH<sub>3</sub>. La oxidación con dos equivalentes de un oxidante apropiado, seguida de hidrólisis del éster según el procedimiento del Esquema 6 da compuestos de Fórmula 8-3 en los que R<sup>f</sup> es -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. El reactivo preferente para la oxidación es MCPBA en DCM. Se proporcionan referencias para la conversión de sulfuros en sulfóxidos y sulfonas en el Esquema 1.

### Ejemplo 1

**[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

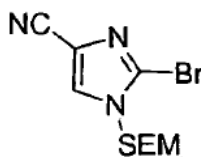


**a) 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo**



Se agitó un matraz cargado con imidazol-4-carbonitrilo (0,50 g, 5,2 mmol) (Synthesis, 677, 2003), cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEMCl) (0,95 ml, 5,3 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,40 g, 10,4 mmol) y acetona (5 ml), durante 10 horas a TA. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml) y la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El producto bruto se eluyó a partir de un cartucho SPE 20-g (sílice) con EtOAc al 30%/hexano para dar 0,80 g (70%) del compuesto del título como un aceite incoloro. Espectro de masas (CI (CH<sub>4</sub>), m/z): Calc. para C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>OSi, 224,1 (M+H), encontrado 224,1.

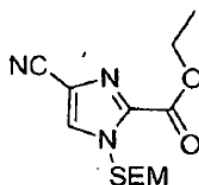
**b) 2-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo**



A una solución de 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo (0,70 g, 3,1 mmol) (preparado como en la etapa anterior) en CCl<sub>4</sub> (10 ml) se añadió N-bromosuccinimida (NBS) (0,61 g, 3,4 mmol) y azobis(isobutironitrilo) (AIBN) (cat.), y la mezcla se calentó a 60°C durante 4 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (2 x 30 ml), salmuera (30 ml), la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y, a continuación, se concentró. El compuesto del título se eluyó a partir de un cartucho SPE 20-g (sílice) con EtOAc al 30%/hexano para dar 0,73 g

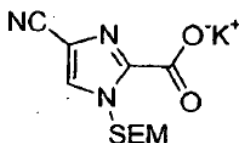
(77%) de un sólido amarillo. Espectro de masas (CI (CH<sub>4</sub>), m/z): Calc. para C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>3</sub>OSi, 302,0/304,0 (M+H), encontrado 302,1/304,1.

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



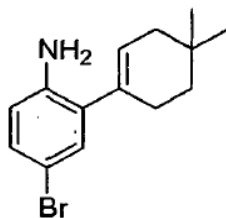
A una solución de 2-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo (0,55 g, 1,8 mmol) (preparado como en la etapa anterior) en tetrahidrofurano (THF) (6 ml) a -40°C se añadió, gota a gota, una solución de i-PrMgCl 2 M en THF (1 ml). La reacción se dejó en agitación durante 10 minutos a -40°C y, a continuación, se enfrió a -78°C, y se añadió cianoformiato de etilo (0,30 g, 3,0 mmol). Se dejó que la reacción alcanzara la TA y se agitó durante 1 hora. La reacción se interrumpió con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con salmuera (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y, a continuación, se concentró. El compuesto del título se eluyó a partir de un cartucho SPE 20-g (sílice) con EtOAc al 30%/hexano para dar 0,40 g (74%) de un aceite incoloro. Espectro de masas (ESI m/z): Calc. para C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si, 296,1 (M+H), encontrado 296,1.

**d) Sal potásica de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato**



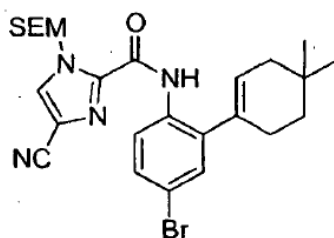
A una solución de éster etílico del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (0,40 g, 1,3 mmol) (preparado como en la etapa anterior) en etanol (3 ml) se añadió una solución de KOH 6M (0,2 ml, 1,2 mmol) y la reacción se agitó durante 10 minutos y, a continuación, se concentró para dar 0,40 g (100%) del compuesto del título como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD; 400 MHz) δ 7,98 (s, 1H), 5,92 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 0,94 (m, 2H), 0,00 (s, 9H). Espectro de masas (ESI-neg, m/z): Calc. para C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>KN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si, 266,1 (M-K), encontrado 266,0.

**e) 4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenilamina**



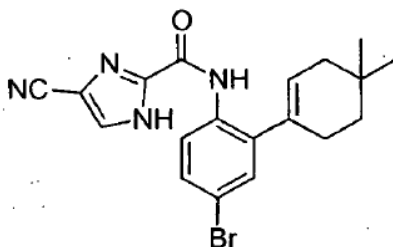
Se cargó un matraz con 4-bromo-2-yodo-fenilamina (1,10 g, 3,70 mmol), ácido 4,4-dimetilciclohexen-1-ilborónico (0,630 g, 4,07 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,24 g, 5% en moles), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (16 ml), EtOH (16 ml) y tolueno (32 ml) y se calentó a 80°C durante 6 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10%/hexanos para dar 0,680 g (66%) del compuesto del título como un aceite amarillo claro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>BrN, 280,1 (M+H), encontrado 280,1.

**f) [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico**



A una suspensión de 4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenilamina (0,640 g, 2,29 mmol) (preparada en la etapa anterior) y sal potásica de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato (0,700 g, 2,30 mmol) (preparada en este ejemplo, etapa (d)) en DCM (12 ml), se añadió DIPEA (0,800 ml, 4,60 mmol) y PyBroP (1,29 g, 2,76 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a TA durante 10 horas. La mezcla se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 50 ml) y la capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El compuesto del título se eluyó a partir de un cartucho SPE 20-g con DCM/hexanos 1:1 para dar 1,04 g (86%) del compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{Si}$ , 529,1 (M+H), encontrado 529,1.

**g) [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**



A una solución de [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (0,95 g, 1,80 mmol) (preparada en el etapa anterior) en 10 ml de DCM, se añadieron 0,4 ml de EtOH y 10 ml de TFA y la mezcla se agitó durante 1 hora a TA. La mezcla se concentró y se trituró con  $\text{Et}_2\text{O}$  para dar 0,68 g (95%) de un sólido blanco:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11,23 (br s, 1H), 9,52 (br s, 1H), 8,27 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 2,3, 8,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,82 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,08 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}$ , 399,1 (M+H), encontrado 399,0.

**h) [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidroxi-tetrahidropiran-4-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

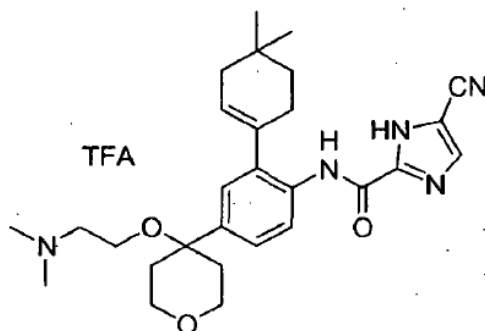
A una suspensión de [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (0,550 g, 1,38 mmol) (preparada en el etapa anterior) en 20 ml de THF a  $-40^\circ\text{C}$ , se añadió i-PrMgCl (1,40 ml, 2,80 mmol, 2 M en THF) y, a continuación, la solución se calentó a  $0^\circ\text{C}$  y se agitó durante 10 minutos. A continuación, la solución se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$ , y se añadió, gota a gota, t-BuLi (2,15 ml, 3,65 mmol, 1,7 M en pentano) durante 5 minutos y, a continuación, se añadió inmediatamente tetrahidro-piran-4-ona (0,650 ml, 7,05 mmol) posteriormente. Después de 5 minutos a  $-78^\circ\text{C}$ , la reacción se interrumpió con solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El compuesto del título se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de Si) eluyendo con EtOAc al 50%/DCM para dar 0,460 g (79%) de un sólido blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  14,28 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,67 (m, 1H), 5,03 (s, 1H), 3,83-3,66 (m, 4H), 2,31-2,22 (m, 2H), 2,04-1,92 (m, 4H), 1,58-1,46 (m, 4H), 1,01 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$ , 421,2 (M+H), encontrado 421,1.

**Ejemplo 2**

**Sal del ácido trifluoroacético de [4-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-tetrahidro-piran-4-il]-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

5

10



15

20

25

A una suspensión de [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (48,0 mg, 0,114 mmol) (preparada en el Ejemplo 1, etapa (h)) en 1 ml de DCM, se añadió 2-dimetilaminoetanol (0,114 ml, 1,14 mmol), TFA (0,130 ml, 1,17 mmol), y la mezcla se calentó a 50°C durante 8 horas. La mezcla se concentró y el compuesto del título se purificó mediante RP-HPLC en una columna C<sub>18</sub> eluyendo con un gradiente lineal de CH<sub>3</sub>CN al 30%-50% en TFA al 0,1%/H<sub>2</sub>O durante 12 minutos para dar 14 mg (20%) de un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,67 (m, 1H), 3,83-3,66 (m, 4H), 3,30-3,15 (m, 4H), 2,76 (s, 6H), 2,26-2,20 (m, 2H), 2,12-1,94 (m, 6H), 1,51 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,00 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 492,3 (M+H), encontrado 492,0.

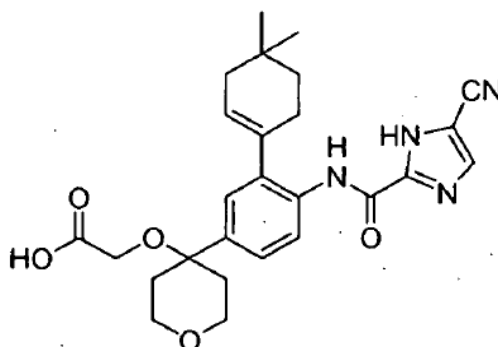
### Ejemplo 3

30

**Ácido {4-[4-[(5-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-2-enil)-fenil]-tetrahidro-piran-4-iloxi}-acético**

35

40



45

50

55

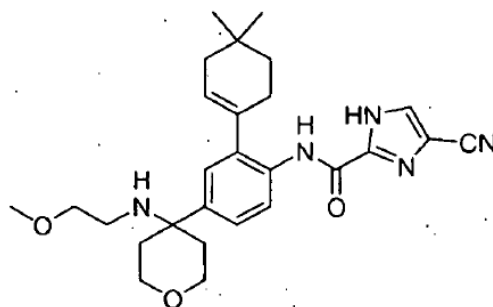
A una suspensión de [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (48,0 mg, 0,114 mmol) (preparada en el Ejemplo 1, etapa (h)) en 1 ml de DCM, se añadió glicolato de metilo (0,235 ml, 2,78 mmol), TFA (0,036 ml, 0,464 mmol), y la mezcla se agitó durante 8 horas a TA. La mezcla se concentró y el éster metílico del compuesto del título se eluyó a partir de una columna SPE 10-g con EtOAc al 50%/hexanos. El éster resultante se disolvió en 1 ml de MeOH, se añadió KOH 2N (0,30 ml, 0,60 mmol) y la mezcla se agitó durante 8 horas a TA. El compuesto del título se purificó mediante RP-HPLC en una columna C<sub>18</sub> eluyendo con un gradiente lineal de CH<sub>3</sub>CN al 30%-60% en TFA al 0,1%/H<sub>2</sub>O durante 12 minutos para dar 13 mg (30%) de un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,79 (m, 1H), 4,03-3,94 (m, 2H), 3,88-3,80 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,35-2,27 (m, 2H), 2,13-2,06 (m, 4H), 1,60 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,11 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, 477,2 (M-H), encontrado 477,2.

### Ejemplo 4

60

**{2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-(2-metoxi-etilamino)-tetrahidro-piran-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

65

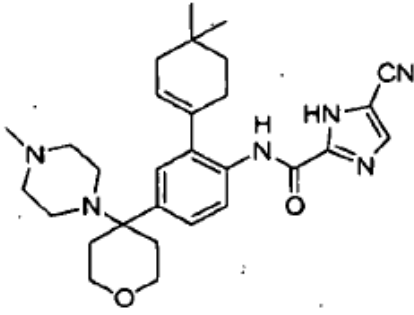
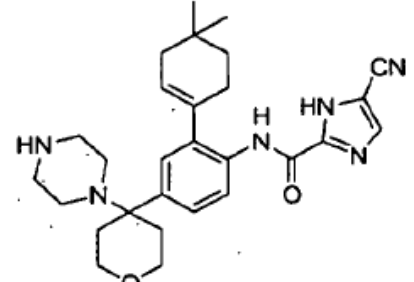


5  
10  
15 A una suspensión de [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 1, etapa (h), 50,0 mg, 0,120 mmol) en 1,5 ml de DCM a 0°C, se añadió  $\text{SOCl}_2$  (26,0  $\mu\text{l}$ , 0,360 mmol) en atmósfera de Ar. Después de agitar a TA durante 2 horas, la mezcla se enfrió a 0°C. A continuación, se añadió a la reacción 2-metoxietilamina (104  $\mu\text{l}$ , 1,20 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). Después de secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y concentrar a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH al 1%-4%/DCM) para proporcionar el compuesto del título (36,8 mg, 65%) como un sólido blanco.

20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$  1:5; 400 MHz):  $\delta$  8,31 (d, 1H,  $J = 8,6$  Hz), 7,70 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H,  $J = 8,6, 2,3$  Hz), 7,20 (d, 1H,  $J = 2,3$  Hz), 5,77 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,41 (t, 2H,  $J = 6,1$  Hz), 3,28 (s, 3H), 2,38 (t, 2H,  $J = 6,1$  Hz), 2,28 (m, 2H), 2,07-2,20 (m, 4H), 1,88 (m, 2H), 1,59 (t, 2H,  $J = 6,3$  Hz), 1,10 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$ , 476,3 (M-H), encontrado 476,3.

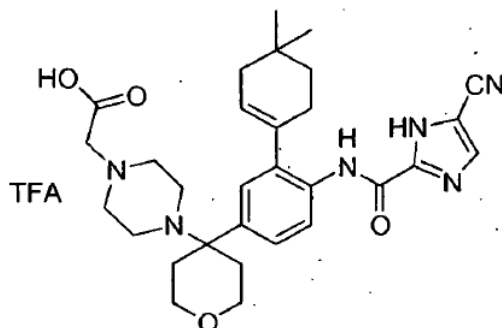
25 Los Ejemplos 5-9 se prepararon según el procedimiento del Ejemplo 4

Ejemplo	Nombre	Estructura	Espectro de masas
5	<b>[4-(4-amino-tetrahidro-piran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</b>		(ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$ , 476,3 (M-H), encontrado 476,3.
6	<b>[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-morfolin-4-il-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida del ácido del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</b>		(APGI, m/z): Calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$ , 488,3 (M-H), encontrado 488,4.
7	<b>[4-(4-dimetil-amino-tetrahidro-piran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</b>		(APCI, m/z): Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2$ , 446,3 (M-H), encontrado 446,5.

8	<b>{2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-tetrahidro-piran-4-il]-fenil]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</b>		(APCI, m/z): Calc. para C <sub>29</sub> H <sub>38</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> , 501,3 (M-H), encontrado 501,4.
9	<b>[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-piperazin-1-il-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</b>		(APCI, m/z): Calc. para C <sub>28</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> , 487,3 (M-H), encontrado 487,4.

**Ejemplo 10**

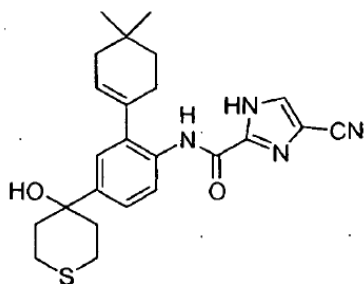
**Sal del ácido trifluoroacético del ácido (4-{4-[4-[(5-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahidropiran-4-il}-piperazin-1-il)-acético**



A una solución de sal del ácido trifluoroacético de [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-piperazin-1-il-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (22 mg, 0,036 mmol) (preparada en el Ejemplo 1, etapa (h)) en DCM (0,3 ml), se añadió NEt<sub>3</sub> (0,015 ml, 0,11 mmol) y bromoacetato de etilo (0,0044 ml, 0,040 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 horas a TA. La mezcla se concentró y se añadió el residuo disuelto en 1 ml de EtOH y KOH 7N (0,031 ml, 0,22 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas a TA. La mezcla se diluyó con 5 ml de H<sub>2</sub>O, se ajustó el pH a 2, y el compuesto del título se purificó mediante RP-HPLC en una columna C<sub>18</sub> eluyendo con un gradiente lineal de CH<sub>3</sub>CN al 20%-50% en TFA al 0,1%/H<sub>2</sub>O durante 10 minutos para dar 22 mg (91%) de un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,41 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,01 (s, 1 H), 7,44 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,81 (m, 1H), 4,00-3,92 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,42-3,34 (m, 2H), 3,26-2,86 (m, 8H), 2,70-2,58 (m, 2H), 2,38-2,29 (m, 2H), 2,23-2,05 (m, 4H), 1,60 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,10 (s, 6H). Espectro de masas (APCI, m/z): Calc. para C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>, 545,3 (M-H), encontrado 545,3.

**Ejemplo 11**

**[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidroxi-tetrahidro-tiopiran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**



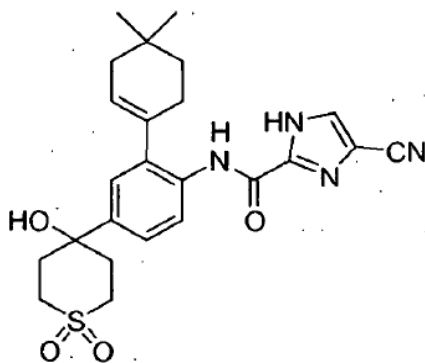
15 A una solución de [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-imidazol-2-1H-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 1, etapa (g), 120 mg, 0,300 mmol) en 4 ml de THF a -78°C en atmósfera de Ar, se añadió cloruro de isopropilmagnesio (165 µl, 0,331 mmol, 2,0 M en THF). La mezcla resultante se calentó a TA y se agitó durante 5 minutos, se enfrió a -78°C de nuevo. Se añadió a la mezcla terc-butil-litio (530 µl, 0,902 mmol, 1,7 M en pentano) y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 10 minutos. A continuación, se añadió una solución de tetrahidro-tiopiran-4-ona (1,75 mg, 1,50 mmol) en 1 ml de THF, y la reacción se calentó a TA y se agitó durante 0,5

20 horas en atmósfera de Ar. La mezcla se trató con 2 ml de solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl seguido de 20 ml de EtOAc, se lavó con salmuera (10 ml) y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La eliminación del disolvente a presión reducida seguida de cromatografía ultrarrápida del residuo en gel de sílice (MeOH al 1%-2%/DCM) dio 85,0 mg (65%) del compuesto del título como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): δ 12,62 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 5,78 (m, 1H), 3,12-3,33 (br s, 2H), 2,46-2,54 (m, 2H), 2,26-2,33 (m, 2H), 2,16-2,22 (m, 2H), 2,00-2,13 (m, 4H), 1,79 (s, 1H), 1,59 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 1,10 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, 437,2 (M+H), encontrado 437,2.

25

### Ejemplo 12

30 **[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidroxi-1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**



50 A una solución de [2-ciclohex-1-enil-4-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 11, 45,0 mg, 0,103 mmol) en 2 ml de DCM/1,4-dioxano 3:1 a -78°C, se añadió una solución de MCPBA (57,0 mg, 0,165 mmol) en 2 ml de DCM/1,4-dioxano 3:1. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 3 horas en atmósfera de Ar. Después de calentar a 0°C, la reacción se trató con 2 ml de solución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 15%, seguido de 2 ml de solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con MeOH al 1%-2%/DCM para proporcionar 28 mg (58%) del compuesto del título como un sólido blanco: <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD; 400 MHz): δ 8,26 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,83 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 5,74 (m, 1H), 3,57 (td, 2H, J = 13,4,3,0 Hz), 2,95 (m, 2H), 2,60 (td, 2H, J = 14,4, 3,0 Hz), 2,29 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,58 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 1,08 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S, 469,2 (M+H), encontrado 469,1.

55

60

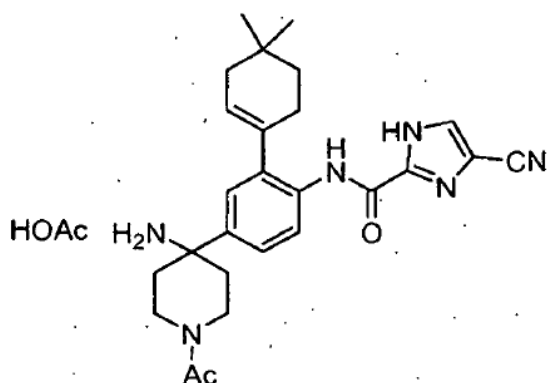
### Ejemplo 13

65 **Sal del ácido acético de [4-(1-acetil-4-amino-piperidin-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

5

10

15



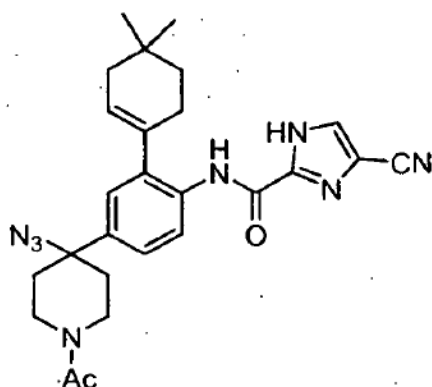
20

**a) [4-(1-acetil-4-amino-piperidin-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

25

30

35



40

45

A una mezcla de [4-(1-acetil-4-hidroxi-piperidin-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 35, 40,0 mg, 0,0867 mmol) y  $\text{NaN}_3$  (56,3 mg, 0,0867 mmol) en 2 ml de DCM a  $0^\circ\text{C}$  en atmósfera de Ar, se añadió TFA (100  $\mu\text{l}$ , 1,30 mmol). La mezcla resultante se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 0,5 horas, a TA durante 2 d en atmósfera de Ar. Se trató con 20 ml de EtOAc, la mezcla se lavó con solución saturada acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml), salmuera (5 ml) y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La eliminación del disolvente a presión reducida seguida de cromatografía ultrarrápida del residuo en gel de sílice (MeOH al 1%-3%/DCM) dio 40,0 mg (95%) del compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_2$ , 487,3 (M+H), encontrado 487,0.

50

55

**b) Sal del ácido acético de [4-(1-acetil-4-amino-piperidin-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

A una mezcla de [4-(1-acetil-4-azido-piperidin-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en la etapa anterior, 40,0 mg, 0,0822 mmol) y zinc (54,0 mg, 0,822 mmol) en 1,6 ml de THF, se añadió ácido acético (0,40 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 horas en atmósfera de Ar. El sólido se eliminó mediante filtración en Celite y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 10%/DCM) para dar 13 mg (30%) del compuesto del título como un sólido blanco.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 400 MHz):  $\delta$  8,33 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,91 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,40 (s, 1H), 5,77 (m, 1H), 3,76-3,98 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,86-2,03 (m, 2H), 1,93 (s, 6H), 1,59 (t, 2H, J = 6,1 Hz). Espectro de masas (ESI-neg, m/z): Calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2$ , 459,3 (M-H), encontrado 459,5.

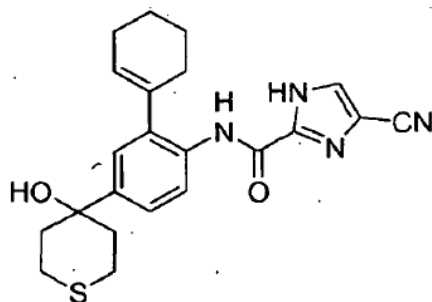
60

**Ejemplo 14**

**[2-ciclohex-1-enil-4-(4-hidroxi-tetrahydro-tiopian-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

65





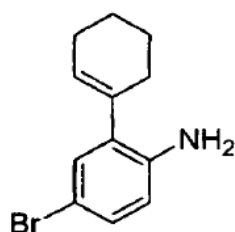
5

10

15 **a) 4-bromo-2-ciclohex-1-enil-fenilamina**

20

25



30

35

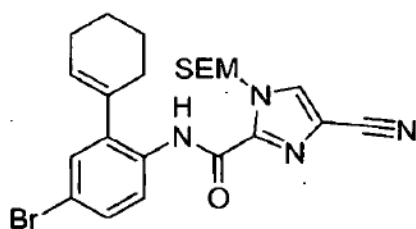
A una mezcla de 4-bromo-2-yodo-fenilamina (2,00 g, 6,71 mmol), 2-ciclohex-1-enil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (1,40 g, 6,71 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (388 mg, 0,336 mmol) en 40 ml de 1,4-dioxano se añadió una solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2,0 M (26,8 ml, 53,7 mmol). Después de agitar a 80°C durante 5 horas en atmósfera de Ar, la reacción se enfrió a TA. La mezcla se trató con EtOAc (100 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O (3 x 30 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 10%-20%/hexano) para dar 1,47 g (87%) del compuesto del título como un aceite marrón claro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>BrN, 252,0 (M+H), encontrado 252,0.

40

**b) (4-bromo-2-ciclohex-1-enil-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico**

45

50



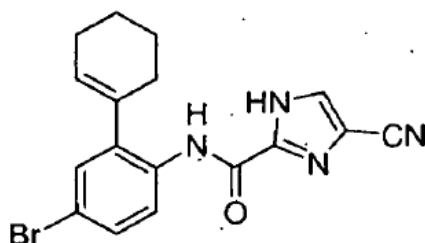
55

60

A una mezcla de 4-bromo-2-ciclohex-1-enil-fenilamina (preparada como en la etapa anterior, 1,23 g, 4,88 mmol), 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato de potasio (preparado como en el Ejemplo 1, etapa (d), 1,49 g, 4,88 mmol) y hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBroP) (2,27 g, 4,88 mmol) en 25 ml de DMF, se añadió N,N-diisopropiletilamina (DIEA) (2,55 ml, 14,6 mmol). Después de agitar a TA durante 16 horas, la mezcla se trató con 100 ml de EtOAc y se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x 30 ml), salmuera (30 ml) y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El disolvente orgánico se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 5%-10%/hexano) para dar 2,21 g (90%) del compuesto del título como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): δ 9,70 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,78 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 5,94 (s, 2H), 5,86 (m, 1H), 3,66 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 2,19-2,33 (m, 4H), 1,75-1,88 (m, 4H), 0,97 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 0,00 (s, 9H).

**c) (4-bromo-2-ciclohex-1-enil-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

65



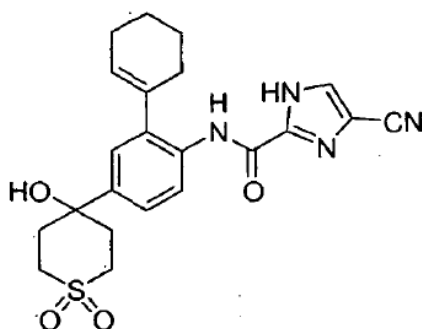
A una solución de (4-bromo-2-ciclohex-1-enil-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en la etapa anterior, 1,20 g, 2,39 mmol) en 10 ml de DCM (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) se añadieron 0,30 ml de EtOH, seguido de 5,0 ml de TFA. Después de agitar a TA durante 3 horas, la mezcla se trató con 20 ml de n-propanol y se concentró a vacío. El residuo se trituró con DCM para proporcionar 853 mg (96%) del compuesto del título como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>; 400 MHz): δ 9,80 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,50 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 5,80 (m, 1H), 2,12-2,25 (m, 4H), 1,61-1,77 (m, 4H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>4</sub>O, 371,0 (M+H), encontrado 371,0.

**d) [2-ciclohex-1-enil-4-(4-hidroxi-tetrahydro-tiopiran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

Se preparó el compuesto del título mediante el procedimiento del Ejemplo 11 utilizando (4-bromo-2-ciclohex-1-enil-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en la etapa anterior, 120 mg, 0,323 mmol) y tetrahidrotiopiran-4-ona (188 mg, 1,62 mmol). La cromatografía en gel de sílice (MeOH al 1%-3%/DCM) proporcionó el compuesto del título (82,3 mg, 62%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): δ 12,56 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 5,86 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,46-2,54 (m, 2H), 2,22-2,33 (m, 4H), 2,16-2,22 (m, 2H), 2,01-2,09 (m, 2H), 1,73-1,89 (m, 5H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, 409,2 (M+H), encontrado 409,1.

**Ejemplo 15**

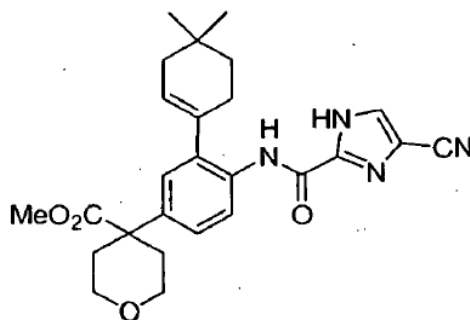
**[2-ciclohex-1-enil-4-(4-hidroxi-1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**



Se preparó el compuesto del título mediante el procedimiento del Ejemplo 12 utilizando [2-ciclohex-1-enil-4-(4-hidroxi-tetrahydro-tiopiran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 14, etapa (d), 60,0 mg, 0,147 mmol). La cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10%-40%/DCM) proporcionó el compuesto del título (25,7 mg, 40%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD; 400 MHz): δ 8,26 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,83 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 5,74 (m, 1H), 3,57 (td, 2H, J = 13,4, 3,0 Hz), 2,95 (m, 2H), 2,60 (td, 2H, J = 14,4, 3,0 Hz), 2,29 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,58 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 1,08 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S, 469,2 (M+H), encontrado 469,1.

**Ejemplo 16**

**Éster metílico del ácido 4-[4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico**

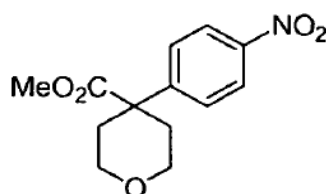


5

10

15 **a) Éster metílico del ácido 4-(4-nitro-fenil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico**

20



25

30

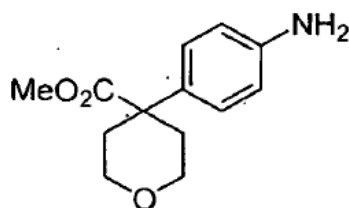
35

A una solución de diisopropilamida de litio (12,2 ml, 22,0 mmol, 1,8 M) en 40 ml de THF a  $-78^{\circ}\text{C}$  se añadió, gota a gota, éster metílico del ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico (2,88 g, 20,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos, se calentó a TA. Se añadió 1,3-dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ona (2,69 g, 22,0 mmol). La reacción se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$  de nuevo, se añadió lentamente 1-fluoro-4-nitro-benceno (3,10 g, 22,0 mmol). La mezcla resultante se calentó a TA y se agitó durante 1 d en atmósfera de Ar. La reacción se trató con 30 ml de solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con 80 ml de EtOAc. El extracto orgánico se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml), salmuera (20 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 5%-20%/hexano) para dar 1,61 g (30%) del compuesto del título como un sólido amarillo.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  8,21 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 3,97 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,00 (m, 2H).

40

40 **b) Éster metílico del ácido 4-(4-amino-fenil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico**

45



50

55

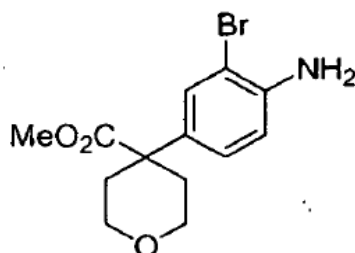
Una mezcla de éster metílico del ácido 4-(4-nitro-fenil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico (preparado como en la etapa anterior, 2,12 g, 8,00 mmol) y Pd/C al 10% (1,06 g, 50% en peso) en 20 ml de MeOH se agitó a TA en atmósfera de  $\text{H}_2$  (presión de globo) durante 2 horas. El catalizador de Pd se eliminó mediante filtración en Celite y el filtrado se concentró para dar 1,69 g (90%) del compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ , 236,1 (M+H), encontrado 236,2.

60

60 **c) Éster metílico del ácido 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico**

65

5



10

15

20

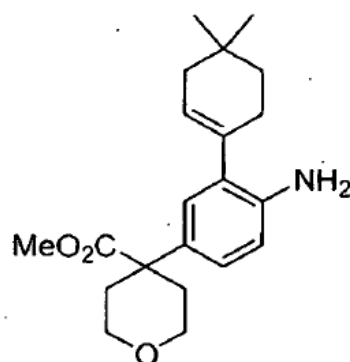
A una solución de éster metílico del ácido 4-(4-amino-fenil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico (preparado como en la etapa anterior, 1,65 g, 7,01 mmol) en 100 ml de DCM/CH<sub>3</sub>CN 1:1 a 0°C, se añadió lentamente N-bromosuccinimida (NBS) (1,25 g, 7,01 mmol) en 25 ml de DCM/CH<sub>3</sub>CN 1:1 en atmósfera de Ar. Después de agitar a 0°C durante 0,5 horas, la mezcla se trató con 50 ml de EtOAc y se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x 30 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 1%-4%/DCM) para dar 1,85 g (84%) del compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>3</sub>, 314,0 (M+H), encontrado 314,2.

**d) Éster metílico del ácido 4-[4-amino-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico**

25

30

35



40

45

A una mezcla de éster metílico del ácido 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico (preparado como en la etapa anterior, 1,45 g, 4,61 mmol), ácido 4,4-dimetilciclohexen-1-ilborónico (782 mg, 5,08 mmol) y aducto de diclorometano de dicloro(1,1-bisdifenilfosfino-ferroceno) paladio (II) (Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>) (337 mg, 0,461 mmol) en 40 ml de DMF se añadió K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3,91 g, 18,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 18 horas en atmósfera de Ar. Después de enfriar a TA, la mezcla se trató con 150 ml de EtOAc, se lavó con H<sub>2</sub>O (3 x 30 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 0%-2%/DCM) para proporcionar 1,14 g (72%) del compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>, 344,2 (M+H), encontrado 344,4.

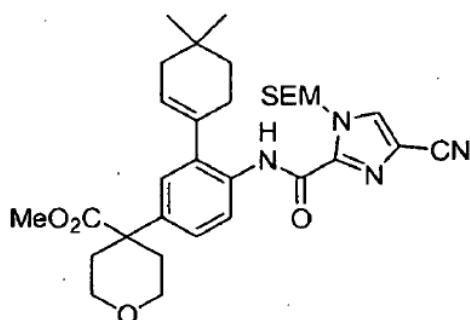
50

**e) Éster metílico del ácido 4-[4-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico**

55

60

65



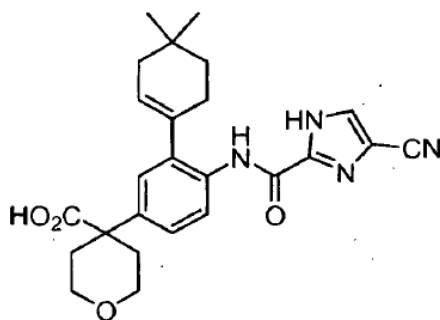
Se preparó el compuesto del título mediante el procedimiento de acoplamiento del Ejemplo 1, etapa (f) utilizando éster metílico de ácido 4-[4-amino-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahydro-piran-4-carboxílico (preparado como en la etapa anterior, 650 mg, 1,89 mmol) y 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato de potasio (preparado como en el Ejemplo 1, etapa (d), 636 mg, 2,08 mmol). La cromatografía en gel de sílice (DCM) proporcionó el compuesto del título (1,01 g, 90%) como un aceite incoloro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si, 593,3 (M+H), encontrado 593,0.

**f) Éster metílico del ácido 4-[4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahydro-piran-4-carboxílico**

Se preparó el compuesto del título mediante el procedimiento del Ejemplo 1, etapa (g) utilizando éster metílico del ácido 4-[4-[(4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahydro-piran-4-carboxílico (preparado como en la etapa anterior, 550 mg, 0,927 mmol). El compuesto del título (411 mg, 96%) es un sólido blanco <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): δ 12,14 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,34 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 5,78 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 1,59 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 1,11 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, 463,2 (M+H), encontrado 463,2.

**Ejemplo 17**

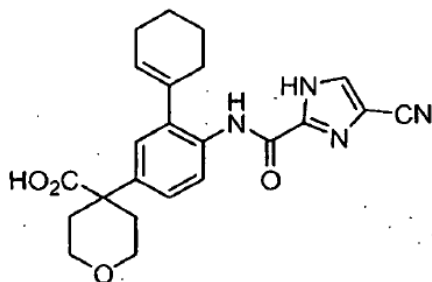
**Acido 4-[4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahydro-piran-4-carboxílico**



A una solución de éster metílico del ácido 4-[4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahydro-piran-4-carboxílico (preparado como en el Ejemplo 16, etapa (f), 129 mg, 0,279 mmol) en 2 ml de THF/MeOH 1:1, se añadió NaOH 6 N (400 µl, 2,40 mmol). Después de agitar a TA durante 2 d, la mezcla se trató con 10 ml de H<sub>2</sub>O y se lavó con EtOAc (3 x 10 ml). La capa acuosa se acidificó a pH = 5 con ácido cítrico al 15% y se extrajo con EtOAc-MeOH 10:1 (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío para proporcionar 119 mg (95%) del compuesto del título como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD; 400 MHz): δ 8,20 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,00 (s, 1H), 7,37 (dd, 1H, J = 8,8, 2,3 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 5,75 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,61 (t, 2H, J = 11,5 Hz), 2,49 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,60 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 1,09 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, 449,2 (M+H), encontrado 449,2.

**Ejemplo 18**

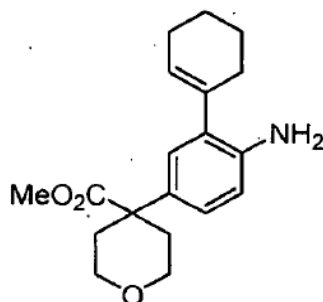
**Ácido 4-[4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil]-tetrahydro-piran-4-carboxílico**



**a) Éster metílico del ácido 4-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-tetrahydro-piran-4-carboxílico**

5

10



15

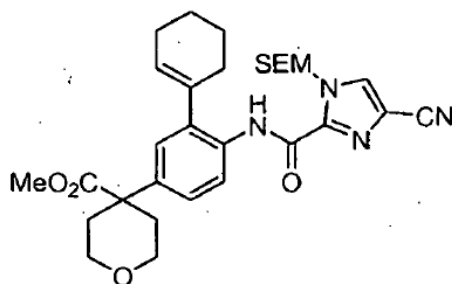
20

Se preparó el compuesto del título mediante el procedimiento de acoplamiento de Suzuki del Ejemplo 16, etapa (d) utilizando éster metílico del ácido 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-tetrahydro-piran-4-carboxílico (preparado como en el Ejemplo 16, etapa (c), 380 mg, 1,21 mmol), y 2-ciclohex-1-enil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (277 mg, 1,33 mmol). La cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0%-2%/DCM) proporcionó el compuesto del título (268 mg, 70%) como un sólido blanco. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para  $C_{19}H_{25}NO_3$ , 316,2 (M+H), encontrado 316,2.

25

**b) Éster metílico del ácido 4-(4-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil)-tetrahydro-piran-4-carboxílico**

30



35

40

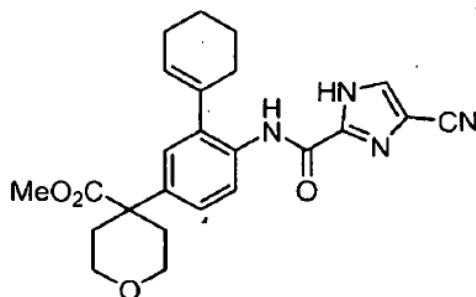
Se preparó el compuesto del título mediante el procedimiento de acoplamiento del Ejemplo 1, etapa (f) utilizando éster metílico del ácido 4-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-tetrahydro-piran-4-carboxílico (preparado como en la etapa anterior, 250 mg, 0,793 mmol), y 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato de potasio (preparado como en el Ejemplo 1, etapa (d), 266 mg, 0,872 mmol). La cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 20%-hexano) proporcionó el compuesto del título (348 mg, 78%) como un aceite incoloro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para  $C_{30}H_{40}N_4O_5Si$ , 565,3 (M+H), encontrado 565,0.

45

**c) Éster metílico del ácido 4-{4-[[4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-tetrahydro-piran-4-carboxílico**

50

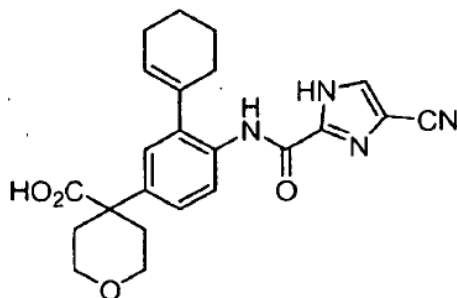
55



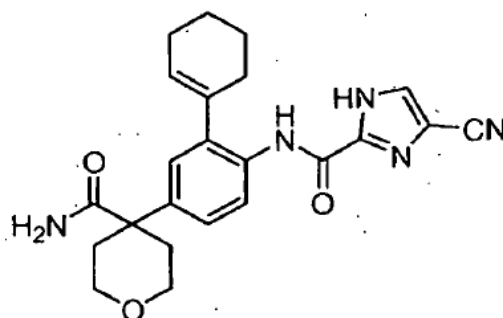
60

65

Se preparó el compuesto del título mediante el procedimiento del Ejemplo 1, etapa (g) utilizando éster metílico del ácido 4-(4-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil)-tetrahydro-piran-4-carboxílico (preparado como en la etapa anterior, 339 mg, 0,600 mmol). El compuesto del título (249 mg, 95%) es un sólido amarillo pálido. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para  $C_{24}H_{26}N_4O_4$ , 435,2 (M+H), encontrado 435,2.

**d) Ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-tetrahidro-piran-4-carboxílico**

Se preparó el compuesto del título mediante el procedimiento del Ejemplo 17 utilizando éster metílico del ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-tetrahidro-piran-4-carboxílico (preparado como en la etapa anterior, 239 mg, 0,550 mmol). El compuesto del título (227 mg, 98%) es un sólido blanco.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 400 MHz):  $\delta$  8,25 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,84 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 5,84 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,20-2,34 (m, 4H), 1,97 (m, 2H), 1,74-1,89 (m, 4H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ , 421,2 (M+H), encontrado 421,1.

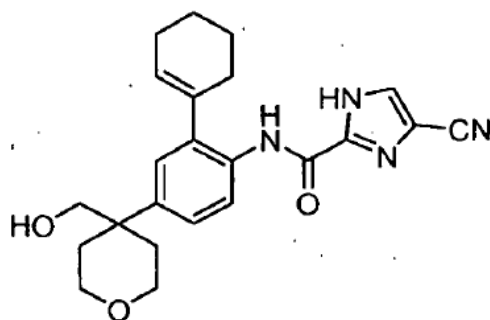
**Ejemplo 19****[4-(4-carbamoyl-tetrahidro-piran-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

A una solución de ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-tetrahidro-piran-4-carboxílico (preparado como en el Ejemplo 18, etapa (d), 14,5 mg, 0,0345 mmol) en 1 ml de THF, se añadió  $\text{ClCO}_2\text{Me}$  (3,6 mg, 0,038 mmol). La mezcla se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ , se añadió DIEA (18  $\mu\text{l}$ , 0,10 mmol). Después de calentar a TA y de agitar durante 1 hora, la mezcla se enfrió de nuevo a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió hidróxido de amonio concentrado (25  $\mu\text{l}$ , 0,37 mmol) y la mezcla resultante se calentó a TA y se agitó durante 16 horas. La reacción se trató con 30 ml de EtOAc y se lavó con salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (1-5 MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (4,7 mg, 32%) como un sólido blanco.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  12,00 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,33 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,33 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 5,85 (m, 1H), 5,81 (br s, 1H), 5,32 (br s, 1H), 3,82 (m, 4H), 2,38 (m, 2H), 2,19-2,34 (m, 4H), 2,11 (m, 2H), 1,82 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3$ , 420,2 (M+H), encontrado 420,1.

**Ejemplo 20****[2-ciclohex-1-enil-4-(4-hidroximetil-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

5

10



15

20

25

A una mezcla de ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-tetrahidro-piran-4-carboxílico (preparado como en el Ejemplo 18, etapa (d), 20,0 mg, 0,0476 mmol) y trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) (7,3  $\mu\text{l}$ , 0,052 mmol) en 1 ml de THF a  $0^\circ\text{C}$ , se añadió  $\text{ClCO}_2\text{Et}$  (3,6 mg, 0,038 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 0,5 horas y se añadió  $\text{NaBH}_4$  (5,4 mg, 0,14 mmol). Después de agitar a TA durante 16 horas, la mezcla se trató con 30 ml de EtOAc y 10 ml de ácido cítrico al 10%. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml),  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml) y salmuera (10 ml). Después de secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y concentrar a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH al 1%-2%/DCM) para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 70%) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$  1:5; 400 MHz):  $\delta$  8,24 (d, 1H,  $J = 8,6$  Hz), 7,72 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H,  $J = 8,6, 2,3$  Hz), 7,14 (d, 1H,  $J = 2,3$  Hz), 5,84 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,54-3,60 (m, 2H), 2,27 (m, 4H), 2,14 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,82 (m, 4H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$ , 407,2 (M+H), encontrado 407,1.

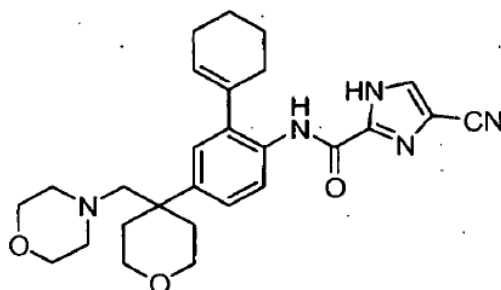
#### Ejemplo 21

30

**[2-ciclohex-1-enil-4-(4-morfolin-4-ilmetil-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

35

40



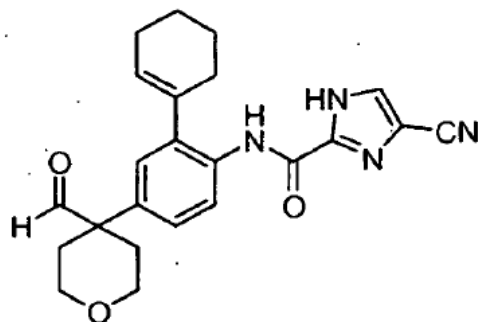
45

**a) [2-ciclohex-1-enil-4-(4-formil-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

50

55

60



65

Una mezcla de [2-ciclohex-1-enil-4-(4-hidroxi-metil-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 20, 75,4 mg, 0,185 mmol), peryodinato de Dess-Martin (157 mg, 0,369 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (155 mg, 1,85 mmol) en 3 ml de DCM, se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 0,5 horas, a TA durante 1 hora. Se añadieron a la reacción 2 ml de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  al 10% y la mezcla resultante se agitó enérgicamente durante 5



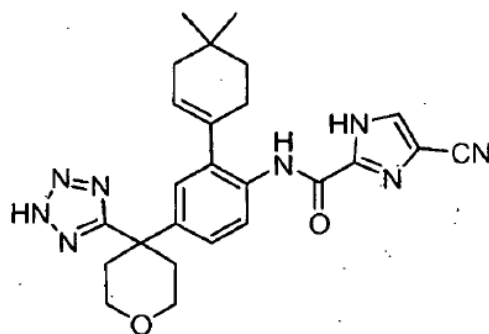
minutos. La mezcla se trató con 20 ml de H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), H<sub>2</sub>O (10 ml) y salmuera (10 ml). Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentrar a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10%-20%/DCM) para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 60%) como un sólido blanco. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 405,2 (M+H), encontrado 405,1.

**b) [2-ciclohex-1-enil-4-(4-morfolin-4-ilmetil-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

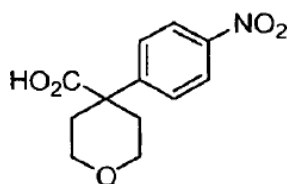
Una mezcla de [2-ciclohex-1-enil-4-(4-formil-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el etapa anterior, 30,5 mg, 0,0754 mmol), morfolina (14 µl, 0,15 mmol) y borohidruro sódico (6,0 mg, 0,16 mmol) en 2 ml de DCM/THF 1:1, se agitó a TA durante 3 horas. A continuación, se trató la mezcla con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (10 ml) y salmuera (10 ml) y se concentró a vacío. Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentrar a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10%-30%/DCM) para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 77%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): δ 12,61 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,31 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,76 (s, 1H), 7,28 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 5,86 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,53 (m, 4H), 2,45 (s, 2H), 2,29 (m, 4H), 2,13-2,21 (m, 6H), 1,77-1,98 (m, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>, 476,3 (M+H), encontrado 476,2.

**Ejemplo 22**

**{2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-(2H-tetrazol-5-il)-tetrahidropiran-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**



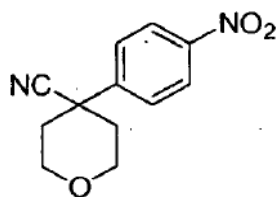
**a) Ácido 4-(4-nitro-fenil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico**



Se preparó el compuesto del título mediante el procedimiento del Ejemplo 17 utilizando éster metílico del ácido 4-(4-nitro-fenil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico (preparado como en el Ejemplo 16, etapa (a), 531 mg, 2,00 mmol) para proporcionar 465 mg (92%) de un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD; 400 MHz): δ 8,24 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 3,93 (ddd, 2H, J = 11,9, 3,8, 3,5 Hz), 3,64 (ddd, 2H, J = 11,9, 11,1, 2,3 Hz), 2,55 (m, 2H), 1,98 (m, 2H).

**b) 4-(4-nitro-fenil)-tetrahidro-piran-4-carbonitrilo**

5



10

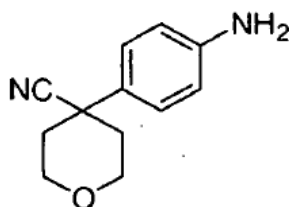
15

A una mezcla de ácido 4-(4-nitro-fenil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico (preparado como en la etapa anterior, 251 mg, 1,00 mmol) y sulfonamida (115 mg, 1,20 mmol) en 1 ml de sulfolano, se añadió cloruro de tionilo (80  $\mu$ l, 1,10 mmol). La mezcla resultante se agitó a 120°C durante 16 horas. Después de enfriar a 0°C, la mezcla se neutralizó a pH 7 y salmuera (10 ml). Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentrar a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/DCM 3:7) para proporcionar el compuesto del título (223 mg, 96%) como un sólido amarillo pálido. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz):  $\delta$  8,30 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 4,13 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,07 (m, 2H).

20

**c) 4-(4-amino-fenil)-tetrahidro-piran-4-carbonitrilo**

25



30

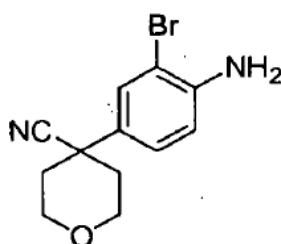
35

Una mezcla de 4-(4-nitro-fenil)-tetrahidro-piran-4-carbonitrilo (preparado como en el etapa anterior, 223 mg, 0,960 mmol) y Pd/C al 10% (112 mg, 50% en peso) en 10 ml de MeOH, se agitó a TA en atmósfera de H<sub>2</sub> (presión de globo) durante 1 hora. El catalizador de Pd se eliminó mediante filtración en Celite y el filtrado se concentró para dar 195 mg (100%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O, 203,1 (M+H), encontrado 203,2.

40

**d) 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-tetrahidro-piran-4-carbonitrilo**

45



50

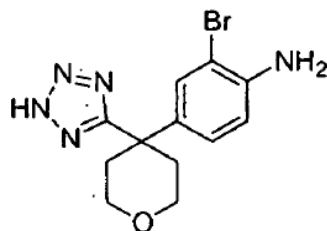
55

Se preparó el compuesto del título mediante el procedimiento del Ejemplo 16, etapa (c) utilizando 4-(4-amino-fenil)-tetrahidropiran-4-carbonitrilo (preparado como en el etapa anterior, 195 mg, 0,964 mmol). La cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 20%/hexano) proporcionó el compuesto del título (166 mg, 61%) como un sólido blanco. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O, 281,0 (M+H), encontrado 281,2.

60

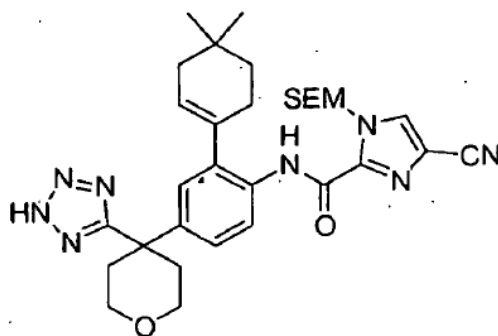
**e) 2-bromo-4-[4-(2H-tetrazol-5-il)-tetrahidro-piran-4-il]-fenilamina**

65



15 Una mezcla de 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-tetrahidro-piran-4-carbonitrilo (preparado como en el etapa anterior, 141 mg, 0,500 mmol), trimetilsililazida (133  $\mu$ l, 1,00 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (65 mg, 0,25 mmol), se agitó a 120°C durante 18 horas en atmósfera de Ar. Después de enfriar a TA, la mezcla se trató con 30 ml de EtOAc y se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x 10 ml), solución acuosa de ácido cítrico al 15% (3 x 10 ml) y salmuera (10 ml). Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, la capa orgánica se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (147 mg, 91%) como un sólido amarillo pálido. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>5</sub>O, 324,6 (M+H), encontrado 324,1.

20 **f) {2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-(2H-tetrazol-5-il)-tetrahidro-piran-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico**



40 A una mezcla de 2-bromo-4-[4-(2H-tetrazol-5-il)-tetrahidro-piran-4-il]-fenilamina (70,0 mg, 0,216 mmol), ácido 4,4-dimetilciclohexen-1-ilborónico (36,6 mg, 0,238 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (25,0 mg, 0,0216 mmol) en 2 ml de 1,4-dioxano, se añadió solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2,0 M (0,85 ml, 1,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 2 d en atmósfera de Ar. Después de enfriar a TA, la reacción se trató con H<sub>2</sub>O (20 ml) y se lavó con EtOAc (2 x 10 ml). La mezcla acuosa se neutralizó a pH 6 con solución acuosa de ácido cítrico al 15% y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para proporcionar 76 mg de un producto bruto de 2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-(2H-tetrazol-5-il)-tetrahidro-piran-4-il]-fenilamina como un aceite marrón. El producto se utilizó para el siguiente experimento inmediatamente sin purificación adicional.

50 Al producto bruto de 2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-(2H-tetrazol-5-il)-tetrahidro-piran-4-il]-fenilamina (76 mg, ca. 0,22 mmol) en 2,5 ml de DMF, se añadió 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato de potasio (preparado como en el Ejemplo 1, etapa (d), 72 mg, 0,24 mmol), PyBroP (110 mg, 0,236 mmol) y DIEA (112  $\mu$ l, 0,645 mmol). Después de agitar a TA durante 2 d, la mezcla se trató con 20 ml de H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentrar a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (1-3 MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 42% para 2 etapas) como un sólido marrón pálido. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C<sub>31</sub>H<sub>42</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>Si, 603,3 (M+H), encontrado 602,9.

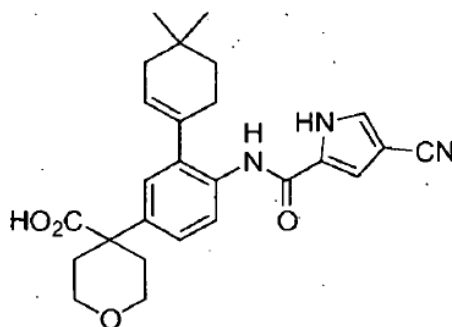
55 **g) {2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-(2H-tetrazol-5-il)-tetrahidro-piran-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

60 Se preparó el compuesto del título mediante el procedimiento del Ejemplo 11, etapa (g), utilizando {2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-(2H-tetrazol-5-il)-tetrahidro-piran-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en la etapa anterior, 51,2 mg, 0,0850 mmol). La cromatografía en gel de sílice (MeOH al 1%-4%/DCM) proporcionó el compuesto del título (17 mg, 43%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD; 400 MHz):  $\delta$  8,26 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,90 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 5,73 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,58 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 1,09 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>, 473,2 (M+H), encontrado 473,2.

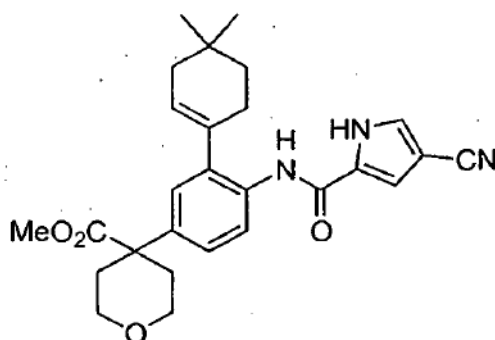
65

## Ejemplo 23

5 **Ácido carboxílico** 4-[4-[(4-ciano-1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahidro-piran-4-



25 **a) Éster metílico del ácido** 4-[4-[(4-ciano-1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico



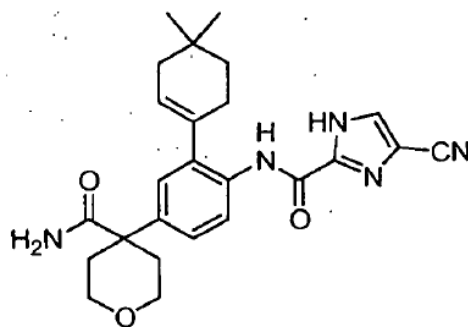
40 Una solución de éster metílico del ácido 4-[4-amino-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahidropiran-4-carboxílico (preparado como en el Ejemplo 16, etapa (d), 68,7 mg, 0,200 mmol), ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico (Canadian *J. Chem.* 59, 2673 (1981), 40,8 mg, 0,300 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (57,5 mg, 0,300 mmol), hidroxibenzotriazol (HOBt) (40,5 mg, 0,300 mmol) y DIEA (105 µl, 0,600 mmol) en 2,5 ml de DMF, se agitó a TA durante 2 d en atmósfera de Ar. La mezcla resultante se trató con H<sub>2</sub>O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (10 ml) y salmuera (10 ml). Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentrar a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10%-20%/DCM) para proporcionar el compuesto del título (46 mg, 50%) como un sólido blanco. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 462,2 (M+H), encontrado 462,2.

50 **b) Ácido** 4-[4-[(4-ciano-1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico

55 Se preparó el compuesto del título mediante el procedimiento del Ejemplo 17 utilizando éster metílico del ácido 4-[4-[(4-ciano-1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico (preparado como en la etapa anterior, 28,0 mg, 0,0607 mmol). El compuesto del título (11,1 mg, 41%) es un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD 1:1; 400 MHz): δ 7,65 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,36 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,04 (s, 1H), 5,69 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 1,91-2,01 (m, 4H), 1,50 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 0,98 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 448,2 (M+H), encontrado 448,2.

## Ejemplo 24

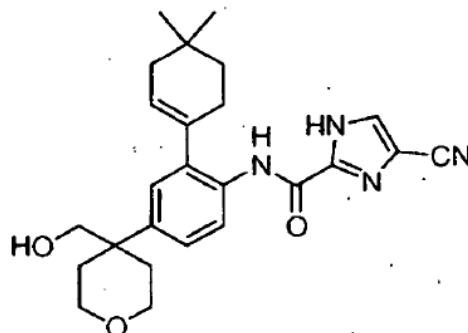
65 **[4-(4-carbamoil-tetrahidro-piran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**



Se preparó el compuesto del título mediante el procedimiento del Ejemplo 19 utilizando ácido 4-[4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico (preparado como en el Ejemplo 17, 13,0 mg, 0,0290 mmol). La cromatografía en gel de sílice (MeOH al 5%/DCM) proporcionó el compuesto del título (4,0 mg, 31%) como un sólido blanco.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 400 MHz):  $\delta$  8,27 (d, 1H,  $J = 8,6$  Hz), 7,91 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H,  $J = 8,6, 2,3$  Hz), 7,24 (d, 1H,  $J = 2,3$  Hz), 5,76 (m, 1H), 3,81-3,89 (m, 2H), 3,68-3,76 (m, 2H), 2,42-2,50 (m, 2H), 2,26-2,36 (m, 2H), 1,98-2,12 (m, 4H), 1,60 (t, 2H,  $J = 6,3$  Hz), 1,10 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$ , 448,2 (M+H), encontrado 448,2.

#### Ejemplo 25

**[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidroximetil-tetrahidropiran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**



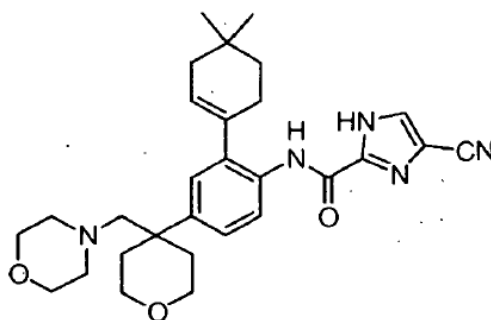
A una mezcla de éster metílico del ácido 4-[4-[(4-ciano-1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico (preparado como en el Ejemplo 16, etapa (f), 300 mg, 0,649 mmol) y  $\text{NaBH}_4$  (123 mg, 3,24 mmol) en 10 ml de t-BuOH a  $80^\circ\text{C}$ , se añadió MeOH (1,30 ml) durante 20 minutos. La mezcla resultante se agitó a  $80^\circ\text{C}$  durante 32 horas en atmósfera de Ar. Después de enfriar a TA, la mezcla se trató con solución acuosa de ácido cítrico al 15% hasta un pH de 5. A continuación, la mezcla se trató con 30 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml), salmuera (10 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con MeOH al 2%-3%/DCM para proporcionar 107 mg (38%) del compuesto del título como un sólido blanco:  $\delta$  8,19 (d, 1H,  $J = 8,6$  Hz), 7,95 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H,  $J = 8,6, 2,3$  Hz), 7,19 (d, 1H,  $J = 2,3$  Hz), 5,75 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,47-3,57 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,05-2,17 (m, 4H), 1,90-1,99 (m, 2H), 1,59 (t, 2H,  $J = 6,3$  Hz), 1,08 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$ , 435,2 (M+H), encontrado 435,1.

#### Ejemplo 26

**[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-tetrahidropiran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

5

10

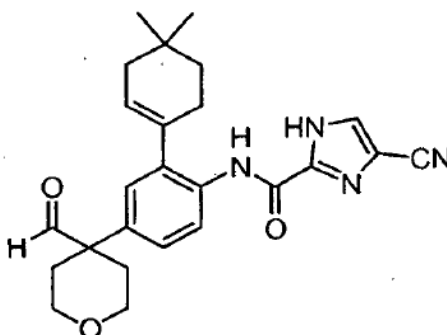


15 **a) [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-formil-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

20

25

30



35 Se preparó el compuesto del título mediante el procedimiento del Ejemplo 21, etapa (a) utilizando [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidroximetil-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 25, 40,0 mg, 0,0921 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (80,5 mg, 0,184 mmol). Se obtuvo el compuesto del título (40 mg, 100%) como un sólido blanco y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para  $C_{25}H_{28}N_4O_3$ , 433,2 (M+H), encontrado 433,4.

40 **b) [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

45 Se preparó el compuesto del título mediante el procedimiento del Ejemplo 21, etapa (b) utilizando [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-formil-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en la etapa anterior, 40,0 mg, 0,0921 mmol), morfolina (13  $\mu$ l, 0,14 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (5,2 mg, 0,14 mmol). La cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10%-20%/DCM y, a continuación, MeOH al 1%-2%/DCM) proporcionó el compuesto del título (20 mg, 43%) como un sólido blanco.  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  12,61 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,33(d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,75 (s, 1H), 7,28 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 5,78 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,50-3,62 (m, 4H), 2,45 (s, 2H), 2,25-2,31 (m, 2H), 2,11-2,22 (m, 8H), 1,93 (m, 2H), 1,61 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 1,13 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para  $C_{29}H_{37}N_5O_3$ , 504,3 (M+H), encontrado 504,3.

50

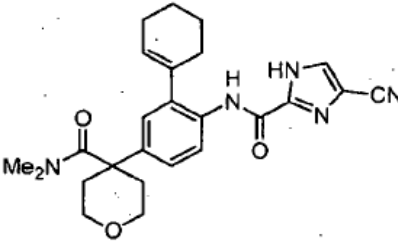
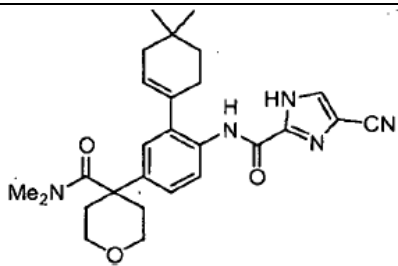
Se han preparado los siguientes compuestos según los ejemplos tal como se indica:

55

60

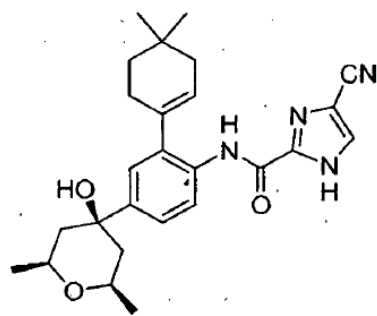
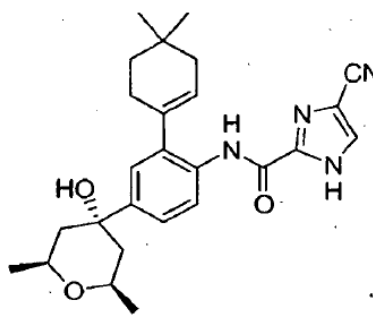
65

Nº de ej.	Nombre	Estructura	Referencia del procedimiento	Espectro de masas
27	<b>[2-ciclohex-1-enil-4-(4-hidroxi-tetrahidropiran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</b>		Ejemplo 14, etapa (d)	(ESI, m/z) Calc. para $C_{22}H_{24}N_4O_3$ , 393,2 (M+H), encontrado 393,1.

28	<b>[2-ciclohex-1-enil-4-(4-dimetilcarbamoil-tetrahidropiran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</b>		Ejemplo 19	(ESI, m/z) Calc. para C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> , 448,2 (M+H), encontrado 448,2.
29	<b>[4-(4-dimetilcarbamoil-tetrahidropiran-4-il)-2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</b>		Ejemplo 24	(ESI, m/z) Calc. para C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> , 476,3 (M+H), encontrado 476,2.

**Ejemplos 30 y 31**

**[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(cis-4-hidroxi-cis-2,6-dimetil-tetrahidropiran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico** y **[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(trans-4-hidroxi-cis-2,6-dimetil-tetrahidropiran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

**31****32**

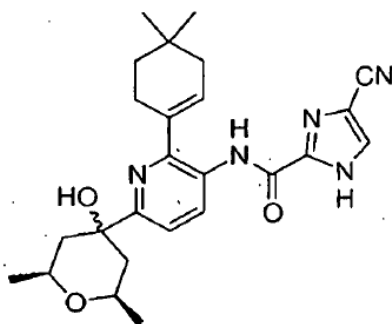
Los compuestos del título se prepararon como se describe en el Ejemplo 1, etapa (h) utilizando [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 1 (etapa g)) y bis-2,6-dimetiltetrahidropiran-4-ona (Monatshefte fuer Chemie, 136(7), 1197-1203, (2005)).

31: Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 449,2 (M+H), encontrado 449,2.

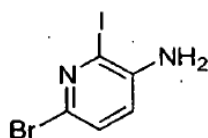
32: Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 449,2 (M+H), encontrado 449,2.

**Ejemplo 32**

**[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(4-hidroxi-cis-2,6-dimetil-tetrahidropiran-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

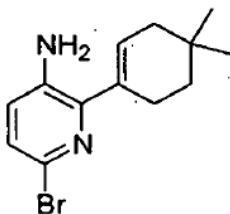


a) 6-bromo-2-yodo-piridin-3-ilamina



A una solución agitada de 6-bromo-piridin-3-ilamina (10,2 g, 0,0580 mol) y  $\text{Ag}_2\text{SO}_4$  (18,1 g, 0,0580 mol) en EtOH (150 ml) se añadió  $\text{I}_2$  (7,59 g, 0,0580 mol) y la reacción se dejó en agitación durante la noche. En este momento se añadió hexano (200 ml) y la mezcla resultante se filtró a través de Celite. El disolvente se eliminó a vacío, se disolvió en  $\text{CHCl}_3$  (200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (100 ml), agua (1 x 100 ml), y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). El disolvente se concentró a vacío y el residuo se disolvió en EtOAc caliente (100 ml), se filtró y se trató con hexanos (100 ml). La filtración dio 11,2 g (65%) de 6-bromo-2-yodo-piridin-3-ilamina como un material cristalino blanco.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  7,10 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,74 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,06 (br s, 2H).

b) 6-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-3-ilamina



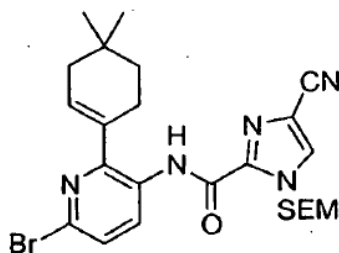
Una solución de 6-bromo-2-yodo-piridin-3-ilamina (preparada como en la etapa anterior, 1,00 g, 3,35 mmol) en tolueno (27 ml) y EtOH (13,5 ml) se trató con solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2,0 M (13,4 ml, 26,8 mmol) y ácido 4,4-dimetil-ciclohex-1-enilborónico (567 mg, 3,68 mmol). La mezcla se desgasificó mediante sonicación, se colocó en atmósfera de Ar, se trató con  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (27) mg, 0,234 mmol) y se calentó a 80°C durante 5 horas. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (1 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron a vacío. La cromatografía en gel de sílice del resto en una columna Varian MegaBond Elut 50-g con EtOAc al 10%-hexano proporcionó 668 mg (71%) de 6-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-3-ilamina como un sólido de color canela.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  7,06 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 5,95 (m, 1H), 3,86 (br s, 2H), 2,43-2,39 (m, 2H), 1,99-1,97 (m, 2H), 1,51 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 0,99 (s, 6H).

c) [6-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico



5

10



15

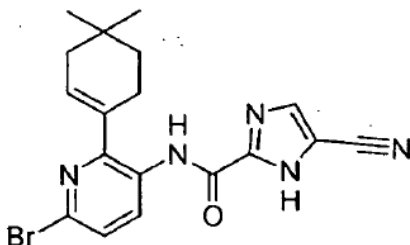
Se preparó el compuesto del título a partir de 6-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-3-ilamina (preparada como en la etapa anterior, 60 mg, 0,21 mmol), 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato de potasio (preparado como en el Ejemplo 1, etapa (d), 91,0 mg, 0,290 mmol), PyBroP (157 mg, 0,330 mmol) y DIEA (91,0  $\mu$ l, 0,520 mmol) según el procedimiento del Ejemplo 1, etapa (f) (84 mg, 78%).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  9,91 (s, 1H), 8,64 (d, 1H,  $J = 8,6$  Hz), 7,79 (s, 1H), 7,38 (d, 1H,  $J = 8,6$  Hz), 6,00 (m, 1H), 5,92 (s, 2H), 3,67 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,62 (t, 2H,  $J = 6,3$  Hz), 1,12 (s, 6H), 0,98 (m, 2H).

20

**d) [6-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-3-il]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

25

30



35

Se preparó el compuesto del título a partir de [6-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en la etapa anterior) según el procedimiento del Ejemplo 1, etapa (g).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 400 MHz):  $\delta$  8,53 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz), 8,03 (s, 1H), 7,48 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz), 6,04-5,99 (m, 1H), 2,48-2,40 (m, 2H), 2,13-2,08 (m, 2H), 1,61 (t, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 1,09 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrN}_5\text{O}$ , -400,1 (M+H), encontrado 400,0.

40

**e) [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(4-hidroxi-cis-2,6-dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

45

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1, etapa (h) utilizando [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en la etapa anterior) y *cis*-2,6-dimetiltetrahidropiran-4-ona (Monatshefte fuer Chemie, 136(7), 1197-1203, (2005)). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3$ , 450,2 (M+H), encontrado 450,2.

### Ejemplo 33

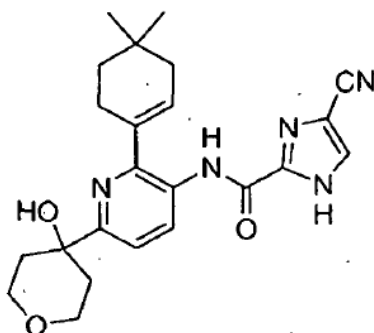
50

**[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

55

60

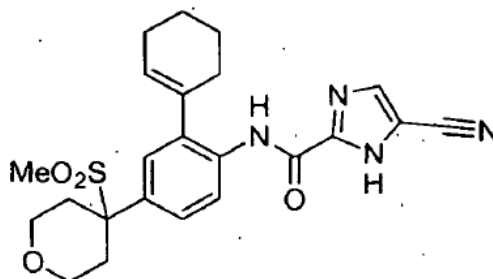
65



Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1, etapa (h) utilizando [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridina-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 32, etapa (d)) y tetrahidropiran-4-ona. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para  $C_{25}H_{27}N_5O_3$ , 422,2 (M+H), encontrado 422,2.

#### Ejemplo 34

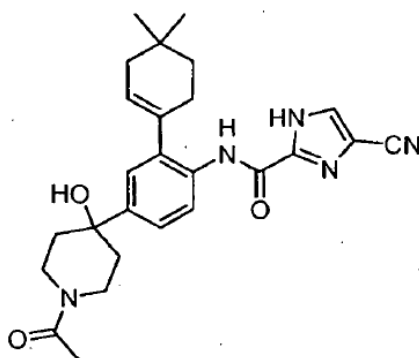
#### [2-ciclohex-1-enil-4-(4-metanosulfonil-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



A una mezcla de [2-ciclohex-1-enil-4-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparado como en el Ejemplo 27, 75 mg, 0,19 mmol) y metilsulfonato sódico (195 mg, 1,90 mmol) en 4 ml de metanol, se añadieron 0,28 ml (3,80 mmol) de TFA. La mezcla se agitó durante la noche a 70°C y, a continuación, se concentró a vacío. El residuo bruto se repartió en EtOAc (20 ml) y solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  (20 ml). La capa orgánica se secó ( $Na_2SO_4$ ) y, a continuación, se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa en gel de sílice (acetato de etilo al 20%-hexano) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón claro (18 mg, 21%).  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  9,64 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, J = 8,0), 7,71 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,23 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 5,87 (s, 1H), 3,90-3,81 (m, 4H), 3,01 (s, 3H), 2,30-2,25 (m, 4H), 2,07-1,79 (m, 8H).

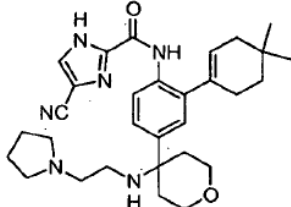
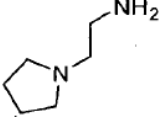
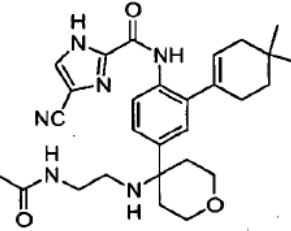
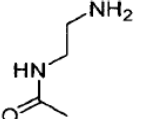
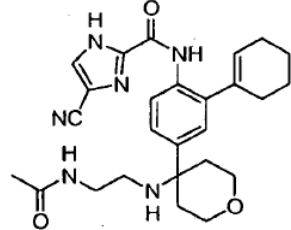
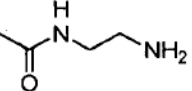
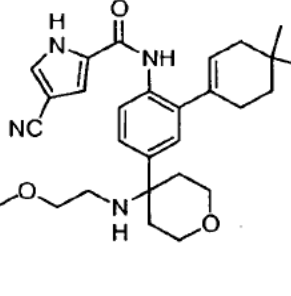
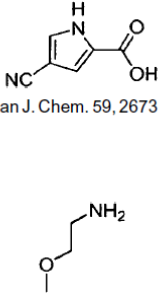
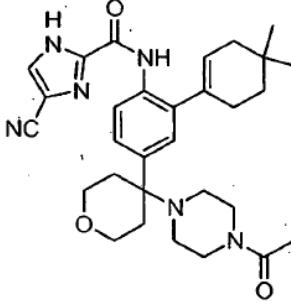
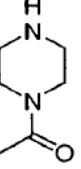
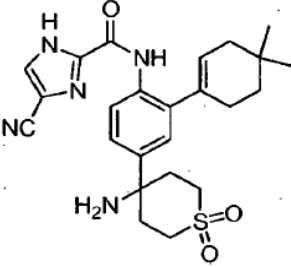
#### Ejemplo 35

#### [4-(1-acetil-4-hidroxi-piperidin-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

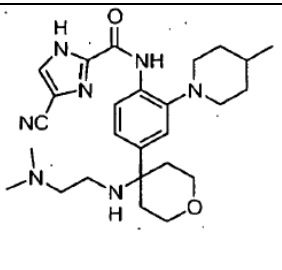
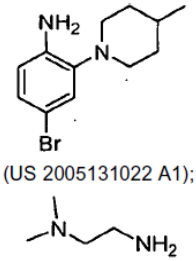
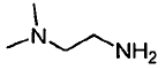
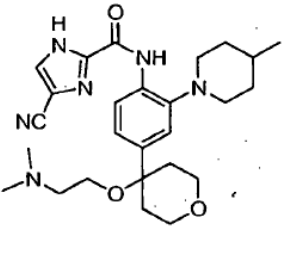
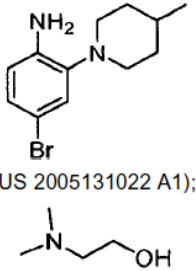
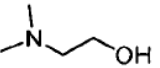
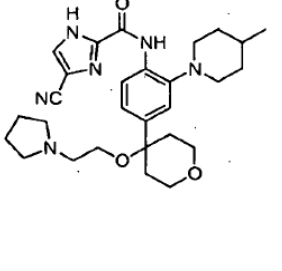
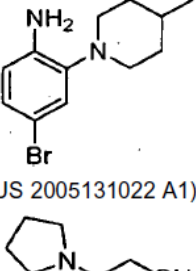
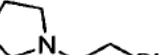
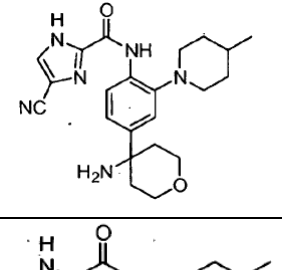
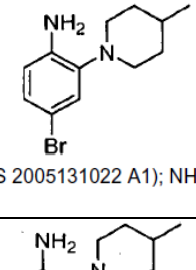
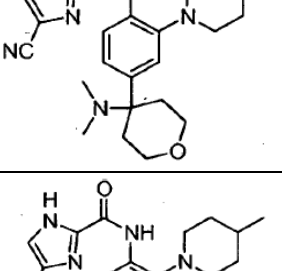
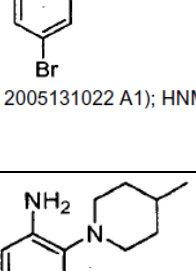
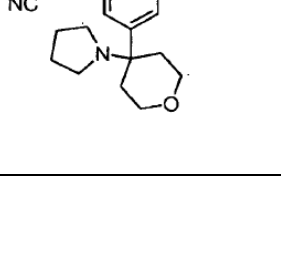
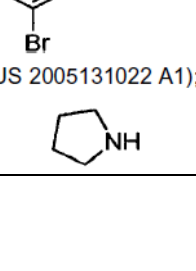
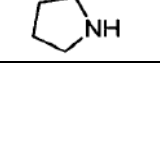


Se preparó el compuesto del título mediante el procedimiento del Ejemplo 11 utilizando [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 1, etapa (g)), 80,0 mg, 0,200 mmol) y 1-acetil-piperidin-4-ona (123  $\mu$ l, 1,00 mmol). La cromatografía en gel de sílice (MeOH al 2%-5%/DCM) proporcionó el compuesto del título (59,1 mg, 64%) como un aceite incoloro.  $^1H$ -RMN ( $CD_3OD$ ; 400 MHz):  $\delta$  8,18 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,00 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 5,74 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,28-2,35 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,91-2,10 (m, 4H), 1,76 (m, 2H), 1,59 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 1,09 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para  $C_{26}H_{31}N_5O_3$ , 462,2 (M+H), encontrado 462,0.

Los siguientes ejemplos se producen según los procedimientos de los ejemplos anteriores con los reactivos correspondientes como se indica en la siguiente tabla:

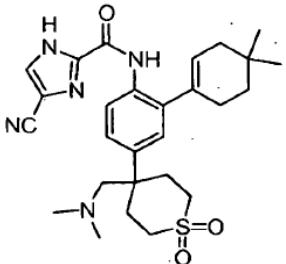
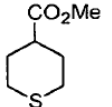
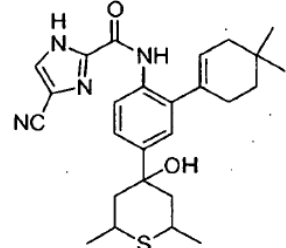
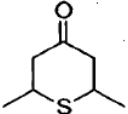
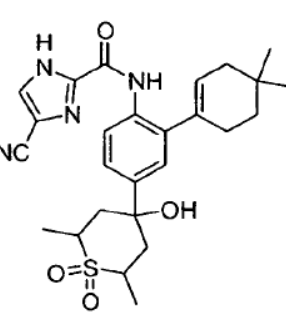
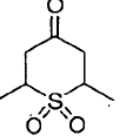
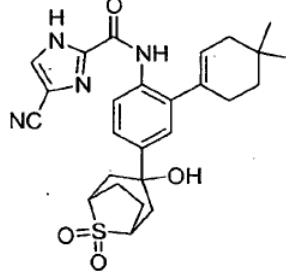
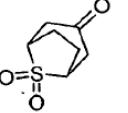
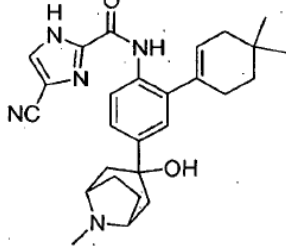
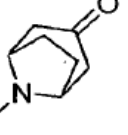
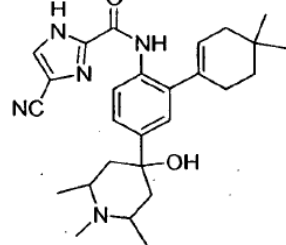
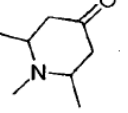
Nº de ej.	Nombre	Estructura	Referencia del procedimiento	Reactivos
5 36	<i>{2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-tetrahidro-piran-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>		Ejemplo 4	
10 37	<i>[4-[4-(2-acetilamino-etilamino)-tetrahidro-piran-4-il]-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>		Ejemplo 4	
15 38	<i>{4-[4-(2-acetilamino-etilamino)-tetrahidro-piran-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>		Ejemplo 4	
20 39	<i>{2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-(2-metoxi-etilamino)-tetrahidro-piran-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico</i>		Ejemplo 1, etapas (f), (h); Ejemplo 4	 (Canadian J. Chem. 59, 2673 (1981));
35 40	<i>[4-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-tetrahidro-piran-4-il]-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>		Ejemplo 4	
50 41	<i>[4-(4-amino-1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>		Ejemplo 12; Ejemplo 4	NH <sub>4</sub> OH

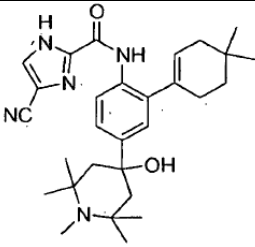
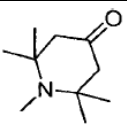
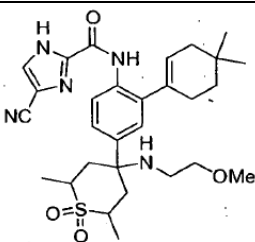
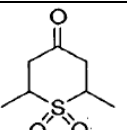
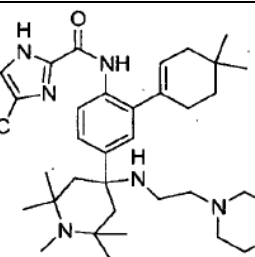
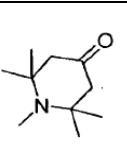
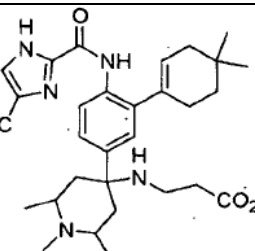
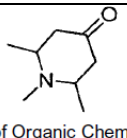
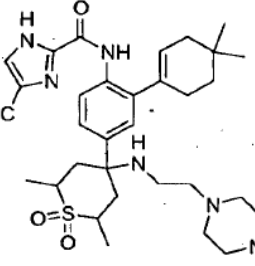
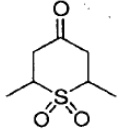
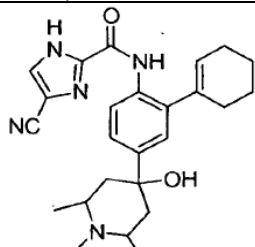
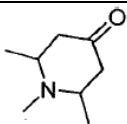
5	42	[4-(4-dimetilamino-1,1-dioxo-hexahidro-1λ <sup>6</sup> -tiopiran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Ejemplo 12; Ejemplo 4	HNMe <sub>2</sub>
10					
15	43	[4-(1-acetil-4-dimetilamino-piperidin-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Ejemplo 35; Ejemplo 4	HNMe <sub>2</sub>
20					
25	44	{2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-tetrahidropiran-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Ejemplo 2	
30					
35	45	{2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-tetrahidropiran-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico		Ejemplo 1, etapas (f), (h); Ejemplo 2	 (Canadian J. Chem. 59, 2673 (1981)); 
40					
45	46	[4-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-tetrahidropiran-4-il]-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico		Ejemplo 1, etapas (f), (h); Ejemplo 2	 (Canadian J. Chem. 59, 2673 (1981)); 
50					
55	47	{2-(4-metil-piperidin-1-il)-4-[4-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-tetrahidropiran-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Ejemplo 1, etapas (f)-(h); Ejemplo 4	 (US 2005131022 A1); 
60					
65					

5	48	<i>[4-[4-(2-dimetilamino-etilamino)-tetrahidropiran-4-il]-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>		Ejemplo 1, etapas (f)-(h); Ejemplo 4	 (US 2005131022 A1); 
10					
15	49	<i>[4-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-tetrahidro-piran-4-il]-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>		Ejemplo 1, etapas (f)-(h); Ejemplo 2	 (US 2005131022 A1); 
20					
25	50	<i>{2-(4-metil-piperidin-1-il)-4-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-tetrahidro-piran-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>		Ejemplo 1, etapas (f)-(h); Ejemplo 2	 (US 2005131022 A1); 
30					
35	51	<i>[4-(4-amino-tetrahidro-piran-4-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>		Ejemplo 1, Etapas (f)-(h); Ejemplo 4	 (US 2005131022 A1); NH <sub>4</sub> OH
40					
45	52	<i>[4-(4-dimetilamino-tetrahidro-piran-4-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>		Ejemplo 1, Etapas (f)-(h); Ejemplo 4	 (US 2005131022 A1); HNMe <sub>2</sub>
50					
55	53	<i>[2-(4-metil-piperidin-1-il)-4-(4-pirrolidin-1-il-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</i>		Ejemplo 1, Etapas (f)-(h); Ejemplo 4	 (US 2005131022 A1); 
60					
65					

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

<p>54</p>	<p><b>[4-(1,1-dioxo-4-pirrolidin-1-il-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</b></p>		<p>Ejemplo 1, Etapas (f)-(h); Ejemplo 12; Ejemplo 4</p>	<p>(US 2005131022A1);</p>
				<p>MCPBA; Pyrrolidine</p>
<p>55</p>	<p><b>[4-(1-acetil-4-pirrolidin-1-il-piperidin-4-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</b></p>		<p>Ejemplo 1, Etapas (f)-(h); Ejemplo 4</p>	<p>(US 2005131022 A1); N-(4-metil-piperidin-1-il)-acetamida Pyrrolidine</p>
<p>56</p>	<p><b>[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-pirrolidin-1-il-metil-tetrahidropiran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</b></p>		<p>Ejemplo 26, etapa (b)</p>	<p>Pyrrolidine</p>
<p>57</p>	<p><b>[4-(4-dimetilaminometil-tetrahidro-piran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</b></p>		<p>Ejemplo 26, etapa (b)</p>	<p>HNMe<sub>2</sub></p>

5	58	<b>[4-(4-dimetilaminometil-1,1-dioxo-hexahidro-1<math>\lambda^6</math>-tiopiran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</b>		Ejemplo 16; etapa (a); Ejemplo 12; Ejemplo 16, Etapas (b)-(f); Ejemplo 25; Ejemplo 26, etapas (a)-(b)	 (Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, 47(1-2), 157-64 (1990)); MCPBA; HNMe <sub>2</sub>
10	59	<b>[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidroxi-2,6-dimetil-tetrahidro-tiopiran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</b>		Ej. 1, etapa (h)	 <i>Khimiya Geterotsikliches kikh Soedinenii, Sbornik, No. 2 (Kislorodsoderz hashchie Geterotsikly), 174-80, (1970)</i>
15	60	<b>[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-etil)-4-(4-hidroxi-2,6-dimetil-1,1-dioxo-hexahidro-1<math>\lambda^6</math>-tiopiran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</b>		Ej. 1, etapa (h)	 Journal of the America Chemical Society, 97(13), 3666-72, (1975).
20	61	<b>[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(3-hidroxi-8,8-dioxo-8<math>\lambda^6</math>-tia-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</b>		Ej. 1, etapa (h)	 <i>Heterocycles 13 (Spec.Issue), 293-6, (1979),</i>
25	62	<b>[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(3-hidroxi-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</b>		Ej. 1, etapa (h)	
30	63	<b>[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidroxi-1,2,6-trimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</b>		Ej. 1, etapa (h)	 Journal of Organic Chemistry, 15 337-42, (1950)
35					
40					
45					
50					
55					
60					
65					

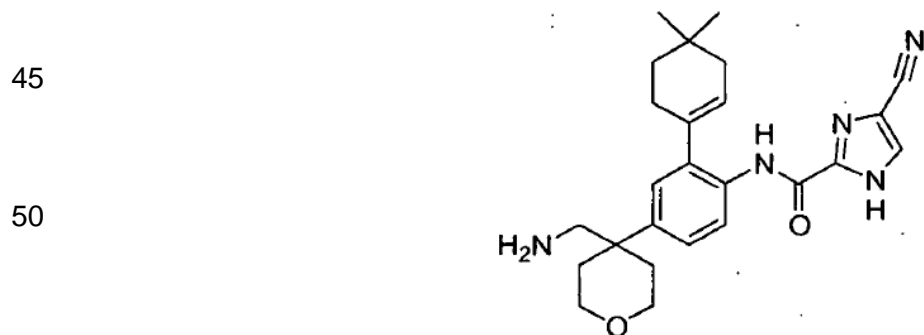
5 10	64 [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidroxi-1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Ej. 1, etapa (h)	 EP 729947
15 20	65 {2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-(2-metoxi-etilamino)-2,6-dimetil-1,1-dioxo-hexahidro-1λ <sup>6</sup> -tiopiran-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Ej. 1, etapa (h)	 Journal of the American Chemical Society, 97(13), 3666-72. (1975). H <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OMe
25 30	66 {2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[1,2,2,6,6-pentametil-4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Ej. 1, etapa (h)	 EP 729947 H <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
35 40	67 Éster metílico del ácido 3-{4-[4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-1,2,6-trimetil-piperidin-4-il-amino}-propiónico		Ej. 1, etapa (h)	 Journal of Organic Chemistry, 15 337-42, (1950) H <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Me
45 50	68 (2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(2,6-dimetil-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilamino]-1,1-dioxo-hexahidro-1λ <sup>6</sup> -tiopiran-4-il)-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Ej. 1, etapa (h)	 Journal of the America Chemical Society, 97(13), 3666-72. (1975). H <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me
55 60	69 [2-ciclohex-1-enil-4-(4-hidroxi-1,2,6-trimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Ej. 14, etapa (d)	 Journal of Organic Chemistry, 15 337-42, (1950)



5	70	{2-ciclohex-1-enil-4-[1,2,6-trimetil-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Ej. 14, etapa (d) Ej. 2	
10					Journal of Organic Chemistry, 15 337-42, (1950)
15	71	{2-ciclohex-1-enil-4-[1,2,6-trimetil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Ej. 14, etapa (d) Ej. 2	
20					Journal of Organic Chemistry, 15 337-42, (1950)
25	72	(2-ciclohex-1-enil-4-{4-[2-(1,1-dioxo-1λ <sup>6</sup> -tiomorfolin-4-il)-etoxi]-1,2,6-trimetil-piperidin-4-il}-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Ej. 14, etapa (d) Ej. 2	
30					Journal of Organic Chemistry, 15 337-42, (1950) (ChemPacific)
35					

**Ejemplo 73**

40 [4-(4-aminometil-tetrahidro-piran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

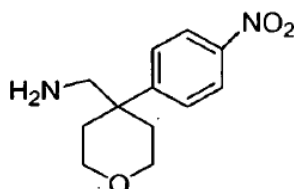


a) 4-(4-nitro-fenil)-tetrahidro-piran-4-carbonitrilo



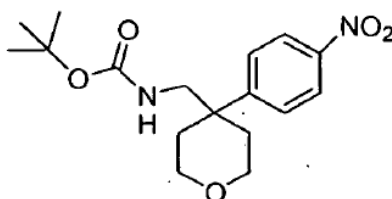
Se trata una suspensión de NaH (95%, seco, 2,4 eq.) en DMSO con 4-(nitro-fenil)-acetonitrilo (1 eq.) en porciones y se agita a TA hasta que cesa el desprendimiento de H<sub>2</sub>. La mezcla se trata con 1-bromo-2-(2-bromo-etoxi)-etano (1,2 eq.) y se agita a 70°C durante 3 horas. La solución se diluye con EtOAc y se lava con agua. La capa orgánica se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con un disolvente apropiado para proporcionar el compuesto del título.

**b) C-[4-(4-nitro-fenil)-tetrahidro-piran-4-il]-metilamina**



Una solución de 4-(4-nitro-fenil)-tetrahidro-piran-4-carbonitrilo (preparado como en el etapa anterior) en THF se trata con ZrCl<sub>4</sub> y NaBH<sub>4</sub> (Synthesis, (12), 995-6 (1988)) a TA. La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con agua. La capa orgánica se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con el disolvente apropiado para proporcionar el compuesto del título.

**c) Éster terc-butílico del ácido [4-(4-nitro-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilmetil]-carbámico**



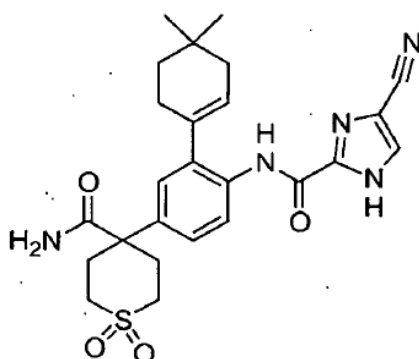
Una solución de C-[4-(4-nitro-fenil)-tetrahidro-piran-4-il]-metilamina (preparada como en la etapa anterior) en THF se trata con BOC<sub>2</sub>O a TA. La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con agua. La capa orgánica se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con el disolvente apropiado para proporcionar el compuesto del título.

**d) [4-(4-aminometil-tetrahidro-piran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

Se prepara el compuesto del título a partir éster terc-butílico del ácido [4-(4-nitro-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilmetil]-carbámico (preparado como en el etapa anterior) según el procedimiento del Ejemplo 22, etapa (c) y el Ejemplo 1, etapas (e)-(g).

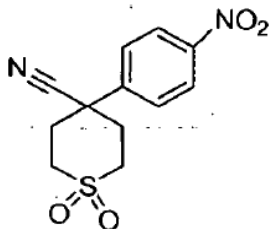
**Ejemplo 74**

**[4-(4-carbamoil-1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**



a) **4-(4-nitro-fenil)-1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-carbonitrilo**

5

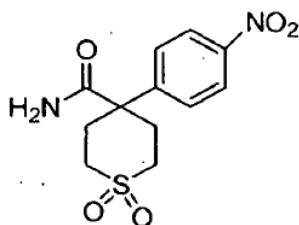


10

15 Se prepara el compuesto del título a partir de 4-(nitro-fenil)-acetonitrilo y 1-bromo-2-(2-bromo-etanosulfonil)-etano según el procedimiento del Ejemplo 73, etapa (a):

b) **Amida del ácido 4-(4-nitro-fenil)-1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-9-carboxílico**

20



25

30

Una solución de 4-(4-nitro-fenil)-1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-carbonitrilo (preparado como en el etapa anterior) en etanol y agua se trata con NaBO<sub>3</sub> (Synthetic Communications, 20(4), 563-71, (1990)). La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con agua. La capa orgánica se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con el disolvente apropiado para proporcionar el compuesto del título.

35

c) **[4-(4-carbamoil-1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

40

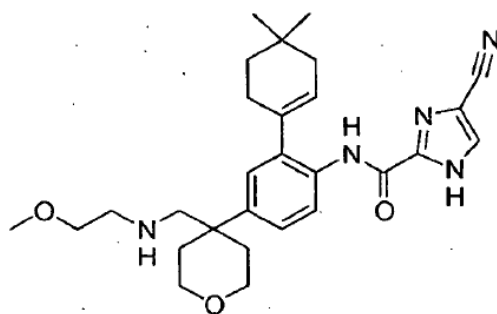
Se preparó el compuesto del título a partir de amida del ácido 4-(4-nitro-fenil)-1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-carboxílico (preparada como en el etapa anterior) según el procedimiento del Ejemplo 22, etapa (c) y el Ejemplo 1, etapas (e)-(g).

**Ejemplo 75**

45

**(2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-{4-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-tetrahidro-piran-4-il}-fenil)amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

50



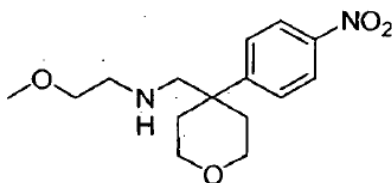
55

60

a) **(2-metoxi-etil)-[4-(4-nitro-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilmetil]-amina**

65

5



10

Una solución de C-[4-(4-nitro-fenil)-tetrahidro-piran-4-il]-metilamina (preparada como en el Ejemplo 73, etapa (b)) en THF se trata con 1-bromo-2-metoxi-etano y TEA. La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con agua. La capa orgánica se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con el disolvente apropiado para proporcionar el compuesto del título.

15

**b) (2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-{4-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-tetrahidro-piran-4-il}-fenil)amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

20

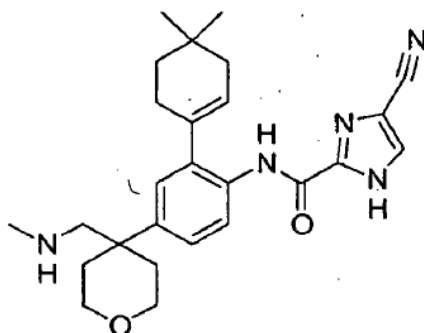
Se prepara el compuesto del título a partir de (2-metoxi-etil)-[4-(4-nitro-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilmetil]-amina (preparada como en el etapa anterior) según el procedimiento del Ejemplo 22, etapa (c) y el Ejemplo 1, etapas (e)-(g).

#### Ejemplo 76

25

**[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-metilaminometil-tetrahidropiran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

30

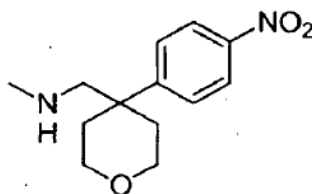


35

40

**a) Metil-[4-(4-nitro-fenil)-tetrahidro-piran-4-il-metil]-amina**

45



50

55

Una solución de C-[4-(4-nitro-fenil)-tetrahidro-piran-4-il]-metilamina (preparada como en el Ejemplo 73, etapa (b)) en DCM se trata con formaldehído según el procedimiento de la bibliografía que se encuentra en J. Org. Chem., 61, 3849-3862, (1996). La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con agua. La capa orgánica se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con el disolvente apropiado para proporcionar el compuesto del título.

60

**b) [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-metilaminometil-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

65

Se prepara el compuesto del título a partir de metil-[4-(4-nitro-fenil)-tetrahidro-piran-4-il-metil]-amina (preparada como en el etapa anterior) según los procedimientos del Ejemplo 22, etapa (c) y el Ejemplo 1, etapas (e)-(g).

**Ejemplo 77**

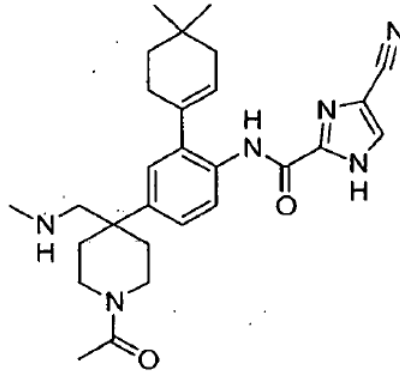
**[4-(1-acetil-4-metilaminometil-piperidin-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

5

10

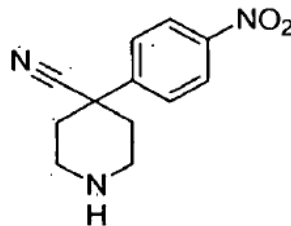
15

20

**a) 4-(4-nitro-fenil)-piperidina-4-carbonitrilo**

25

30



35

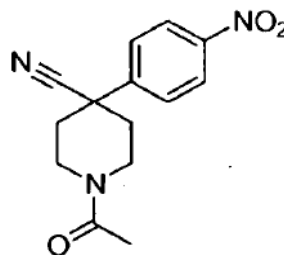
Se prepara el compuesto del título a partir de 4-(nitro-fenil)-acetronitrilo y clorhidrato de mecloretamina según el procedimiento del Ejemplo 73, etapa (a).

**b) 1-acetil-4-(4-nitro-fenil)-piperidina-4-carbonitrilo**

40

45

50



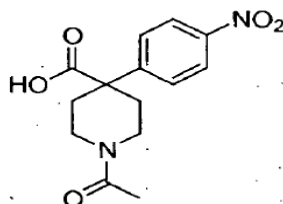
55

Una solución de 4-(4-nitro-fenil)-piperidina-4-carbonitrilo (preparado como en el etapa anterior) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se trata con CH<sub>3</sub>COCl y DIEA. La mezcla se lava con agua, y la capa orgánica se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con el disolvente apropiado para proporcionar el compuesto del título.

**c) Ácido 1-acetil-4-(4-nitro-fenil)-piperidina-4-carboxílico**

60

65



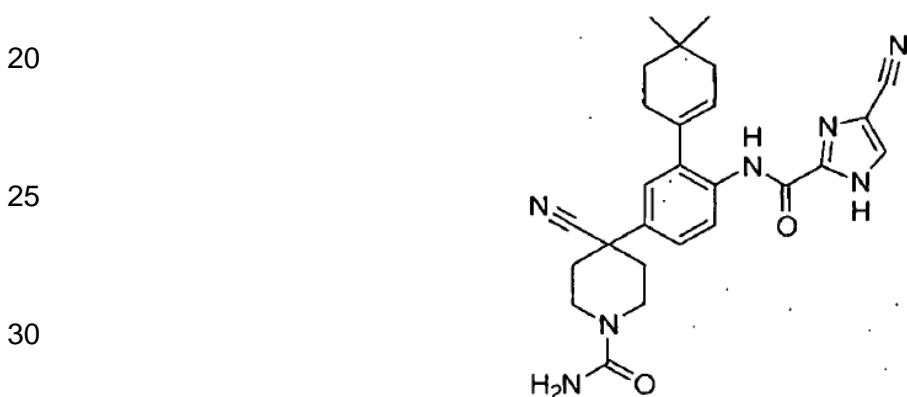
Se calienta a reflujo una solución de 1-acetil-4-(4-nitro-fenil)-piperidina-4-carbonitrilo (preparado como en el etapa anterior) en EtOH y solución acuosa de NaOH. La mezcla se trata con solución acuosa de HCl y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía de fase inversa para proporcionar el compuesto del título.

5 **d) [4-(1-acetil-4-metilaminometil-piperidin-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

10 Se prepara el compuesto del título a partir de ácido 1-acetil-4-(4-nitro-fenil)-piperidina-4-carboxílico (preparado como en el etapa anterior) según los procedimientos del Ejemplo 20, el Ejemplo 21, etapas (a)-(b), el Ejemplo 22, etapas (c)-(d), y el Ejemplo 1, etapas (e)-(g).

**Ejemplo 78**

15 **Amida del ácido 4-ciano-4-[4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-piperidina-1-carboxílico**



35 **a) Amida del ácido 4-ciano-4-(4-nitro-fenil)-piperidina-1-carboxílico**



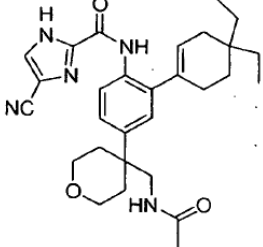
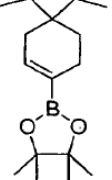
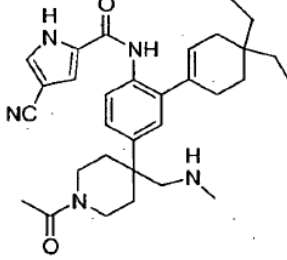
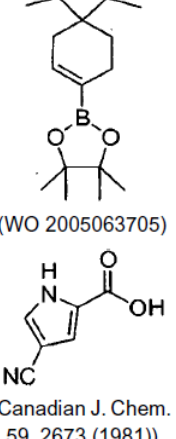
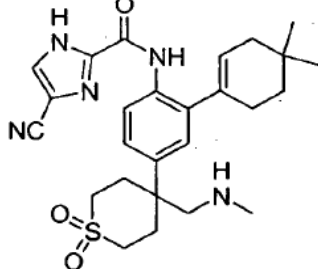
50 Se prepara el compuesto del título a partir de 4-(4-nitro-fenil)-piperidina-4-carbonitrilo (preparado como en el Ejemplo 77, etapa (a)) utilizando cloroformiato de 4-nitro-fenilo y amoníaco en 1,4-dioxano según el procedimiento en QSAR & Combinatorial Science, 23(10), 854-858 (2004).

55 **b) Amida del ácido 4-ciano-4-[4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-piperidina-1-carboxílico**

Se prepara el compuesto del título a partir de amida del ácido 4-ciano-4-(4-nitro-fenil)-piperidina-1-carboxílico (preparado como en el etapa anterior) según los procedimientos del Ejemplo 22, etapa (c) y del Ejemplo 1, etapas (e)-(g).

60 Los siguientes ejemplos se producen según los procedimientos de los ejemplos anteriores con los reactivos correspondientes como se indica en la siguiente tabla:

65

Nº de ej.	Nombre	Estructura	Referencia del procedimiento	Reactivos
5 10	79 [4-[(4-acetilamino-metil)-tetrahidro-piran-4-il]-2-(4,4-dietilciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Ej. 73, etapas (a)-(c); Ej. 22, etapa (c) y Ej. 1, etapas (e)-(g)	 (WO 2005063705)
15 20 25 30	80 [4-(1-acetil-4-metilaminometil-piperidin-4-il)-2-(4,4-dietil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico		Ej. 77, Etapas (a) y (b)	 (WO 2005063705) (Canadian J. Chem. 59, 2673 (1981))
35 40	81 [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-metilaminometil-1,1-dioxo-hexahidro-1λ <sup>6</sup> -tiopiran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		Ej. 74, etapa (a); Ej. 73, etapa (b)-(d); Ej. 76, etapa (a)	

Ejemplo 82

45 {2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-tetrahidro-piran-4-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



a) [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



Se preparó el compuesto del título a partir [6-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-3-il]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 32, etapa (d)) y tetrahidro-piran-4-ona según el procedimiento del Ejemplo 1, etapa (h).

**5 b) {2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-tetrahidro-piran-4-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

Se prepara el compuesto del título a partir de [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(4-hidroxi-tetrahydro-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en la etapa anterior) y N-metilpiperazina según el procedimiento del Ejemplo 4.

Los siguientes ejemplos se producen según los procedimientos de los ejemplos anteriores con los reactivos correspondientes como se indica en la siguiente tabla:

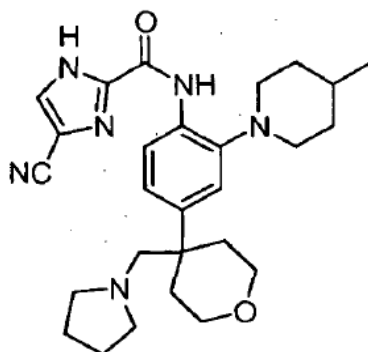
Nº de ej.	Nombre	Estructura	Referencia del procedimiento	Reactivos
83	<b>{2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-[4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-tetrahidropiran-4-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</b>		Ejemplo 82	
84	<b>{2-(4,4-dietil-ciclohex-1-enil)-6-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-tetrahidro-piran-4-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</b>		Ejemplo 82, etapa (a); Ej. 2	
85	<b>{2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-tetrahidro-piran-4-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico</b>		Ej. 82	

**Ejemplo 86**

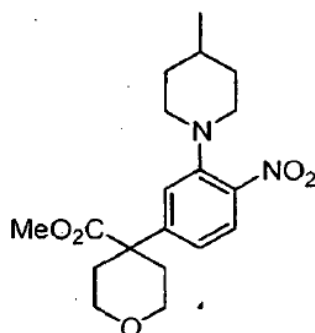
**[2-(4-metil-piperidin-1-il)-4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-tetrahidropiran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

65



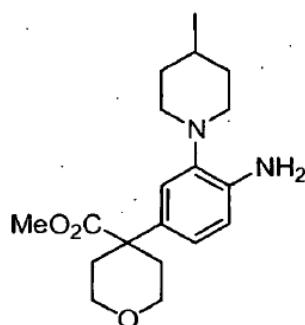


a) Éster metílico del ácido 4-[3-(4-metil-piperidin-1-il)-4-nitro-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico



35 Se prepara el compuesto del título mediante el procedimiento del Ejemplo 16, etapa (a) utilizando éster metílico del ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico y 1-(5-bromo-2-nitro-fenil)-4-metilpiperidina (US 200513102 A1).

b) Éster metílico del ácido 4-[4-amino-3-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico



55 Se prepara el compuesto del título mediante el procedimiento de reacción del Ejemplo 16, etapa (b) utilizando éster metílico del ácido 4-[3-(4-metil-piperidin-1-il)-4-nitro-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico (preparado como en la etapa anterior).

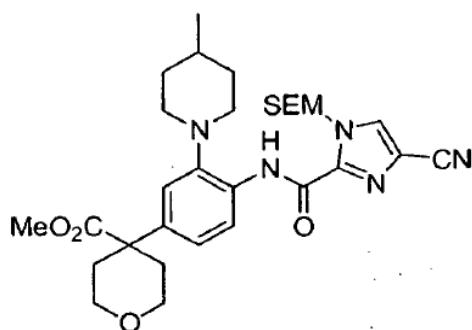
d) Éster metílico del ácido 4-[4-[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-3-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico

60

65

5

10



15

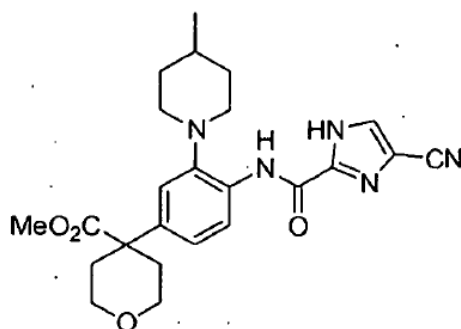
Se prepara el compuesto del título mediante el procedimiento del Ejemplo 16, etapa (e) utilizando éster metílico del ácido 4-[4-amino-3-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico (preparado como en la etapa anterior) y 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato de potasio (preparado como en el Ejemplo 1, etapa (d)).

20

**d) Éster metílico del ácido 4-[4-[[4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-3-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico**

25

30



35

40

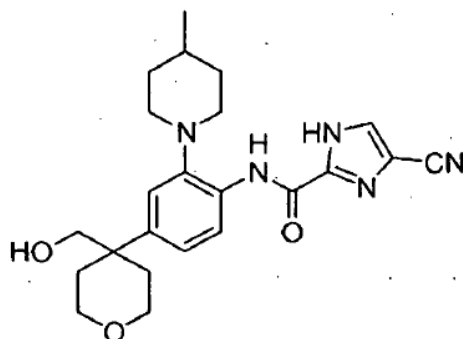
Se prepara el compuesto del título mediante el procedimiento del Ejemplo 16, etapa (f) utilizando éster metílico del ácido 4-[4-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-3-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico (preparado como en la etapa anterior).

45

**e) [4-(4-hidroximetil-tetrahidro-piran-4-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

50

55



60

Se prepara el compuesto del título mediante el procedimiento del Ejemplo 25 utilizando éster metílico del ácido 4-[4-[[4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-3-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico (preparado como en la etapa anterior).

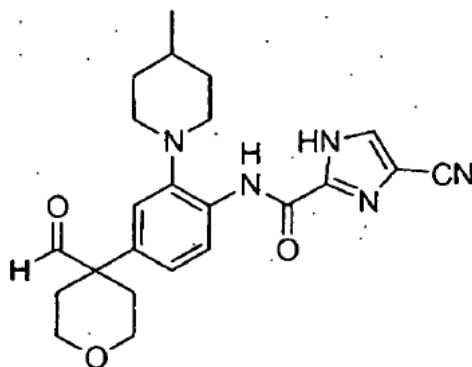
65

**f) [4-(4-formil-tetrahidro-piran-4-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

5

10

15



20

Se prepara el compuesto del título mediante el procedimiento del Ejemplo 26, etapa (a) utilizando [4-(4-hidroximetil-tetrahidro-piran-4-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en la etapa anterior).

**g) [2-(4-metil-piperidin-1-il)-4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-tetrahidropiran-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

25

Se prepara el compuesto del título mediante el procedimiento del Ejemplo 26, etapa (b) utilizando [4-(4-formil-tetrahidro-piran-4-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en la etapa anterior) y pirrolidina.

30

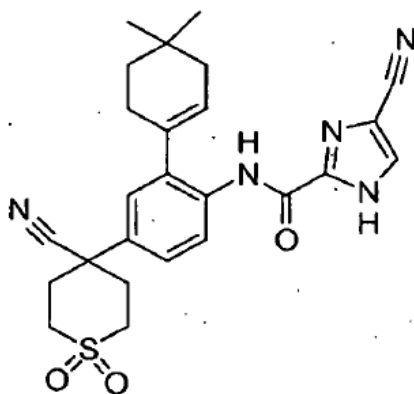
**Ejemplo 87**

**[4-(4-ciano-1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

35

40

45

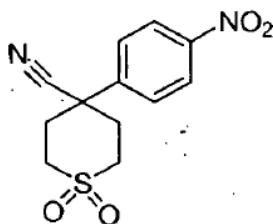


50

a) 4-(4-nitro-fenil)-1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda^6$ -tiopiran-4-carbonitrilo

55

60

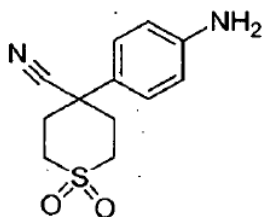


65

Una suspensión de NaH (71,4 mg, 1,79 mmol, dispersión al 60%) en DMSO (3 ml) y THF (1 ml) se trató con (4-nitrofenil)-acetonitrilo sólido (121 mg, 0,744 mmol) y se agitó a TA durante 3 minutos. Se añadió una solución de 1-bromo-2-(2-bromoetanosulfonil)-etano (250 mg, 0,893 mmol) en THF (3 ml), y la mezcla se calentó a 70°C durante

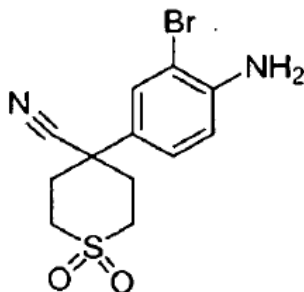
1,5 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (75 ml), y se añadió salmuera (25 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. La cromatografía en gel de sílice del residuo en una columna Isolute SPE 20-g con EtOAc al 10%-50%-hexano proporcionó el compuesto del título (205 mg, 98%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): δ 8,33 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,75 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 3,64-3,52 (m, 2H), 3,29-3,19 (m, 2H), 2,88-2,76 (m, 2H), 2,54-2,44 (m, 2H).

b) 4-(4-amino-fenil)-1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-carbonitrilo



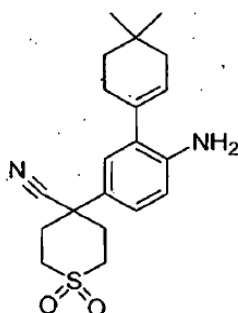
Una suspensión de 4-(4-nitro-fenil)-1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-carbonitrilo (205 mg, 0,731 mmol, preparado como en la etapa anterior) en EtOH (5 ml) y agua (5 ml), se trató con NH<sub>4</sub>Cl sólido (204 mg, 3,66 mmol) y polvo de Fe (392 mg, 7,31 mmol) y se calentó a 50°C durante 1,5 horas. La mezcla enfriada se filtró a través de Celite, y la torta de filtro se lavó con MeOH. Los disolventes se evaporaron a vacío. El residuo se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. La cromatografía en gel de sílice del residuo en una columna Varian MegaBond Elut SPE 50-g con EtOAc al 50%-hexano proporcionó el compuesto del título (114 mg, 62°C) como un sólido amarillo pálido. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, 251,1 (M+H), encontrado 251,2.

c) 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-carbonitrilo



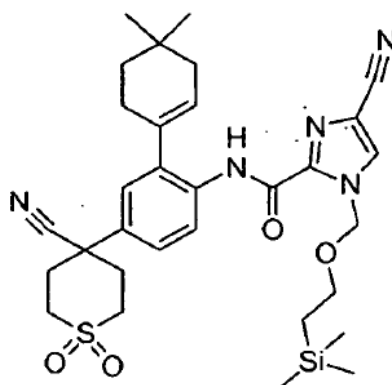
Una solución de 4-(4-amino-fenil)-1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-carbonitrilo (114 mg, 0,455 mmol, preparado como en la etapa anterior) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) se enfrió a 0°C, se trató con NBS sólido (77,0 mg, 0,433 mmol), y se agitó a esa temperatura durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1 x 20 ml). La capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. La cromatografía en gel de sílice del residuo en una columna Varian MegaBond Elut SPE 50-g con EtOAc al 50%-hexano proporcionó el compuesto del título (136 mg, 90%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz): δ 7,53 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,23 (dd, 1H, J = 8,4, 2,0 Hz), 6,79 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,40-4,15 (br s, 2H), 3,60-3,45 (m, 2H), 3,26-3,11 (m, 2H), 2,78-2,63 (m, 2H), 2,51-2,38 (m, 2H).

d) 4-[4-amino-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-1,1-dioxo-hexahidro-1λ<sup>6</sup>-tiopiran-4-carbonitrilo



Una solución de 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda$ <sup>6</sup>-tiopiran-4-carbonitrilo (109 mg, 0,332 mmol, preparado como en la etapa anterior) en DMF (4 ml) se trató con 2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolano (94,1 mg, 0,398 mmol) y solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,32 ml, 2,66 mmol, 2,0 M). La mezcla se desgasificó mediante sonicación, se colocó en atmósfera de Ar, se trató con Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (24,3 mg, 0,034 mmol) y se calentó a 60°C durante 24 horas. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice en una columna Isolute SPE 10-g (sistema FlashMaster) con EtOAc al 25%-hexano proporcionó el compuesto del título (119 mg, 100%) como un sólido blanco. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, 359,2 (M+H), encontrado 359,3.

**e) [4-(4-ciano-1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda$ <sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico**



Una solución de 4-[4-amino-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda$ <sup>6</sup>-tiopiran-4-carbonitrilo (119 mg, 0,332 mmol, preparado como en la etapa anterior) y sal potásica de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato (123 mg, 0,398 mmol, preparada como en el Ejemplo 1, etapa (d)) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml), se trató con PyBroP (217 mg, 0,465 mmol) y DIEA (231  $\mu$ l, 1,33 mmol) a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1 x 30 ml). La capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 x 30 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. La cromatografía en gel de sílice del residuo en una columna Isolute SPE 20-g (sistema FlashMaster) con EtOAc al 10%-25%-hexano proporcionó el compuesto del título (193 mg, 95%) como un sólido blanquecino. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>SSi, 608,3 (M+H), encontrado 608,3.

**f) [4-(4-ciano-1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda$ <sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

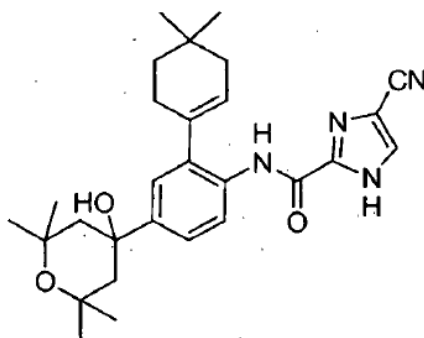
Una solución de [4-(4-ciano-1,1-dioxo-hexahidro-1 $\lambda$ <sup>6</sup>-tiopiran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (193 mg, 0,318 mmol, preparada como en la etapa anterior) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml), se trató con TFA (2 ml) y se agitó a TA durante 3 horas. Se añadió EtOH (5 ml), y la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó cuidadosamente con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1 x). La capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub> (1 x), y las capas acuosas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. La cromatografía en gel de sílice del residuo en una columna Isolute SPE 20-g (sistema FlashMaster) con EtOAc al 25%-50%-hexano proporcionó el compuesto del título (50,4 mg, 33%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD; 400 MHz):  $\delta$  8,39 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 5,85-5,80 (m, 1H), 3,59-3,46 (m, 2H), 2,81-2,69 (m, 2H), 2,62-2,52 (m, 2H), 2,39-2,32 (m, 2H), 2,17-2,10 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 4H), 1,13 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 478,2 (M+H), encontrado 478,2.

#### Ejemplo 88

**[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-piran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

5

10



15

20

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1, etapa (h) utilizando [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 1, etapa (g) y 2,2,6,6-tetrametil-tetrahidropiran-4-ona (WO 2005012220)  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 400 MHz):  $\delta$  8,16 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 5,74 (br s, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,87 (m, 4H), 1,56-1,58 (m, 8H), 1,56 (s, 6H), 1,21 (s, 6H).

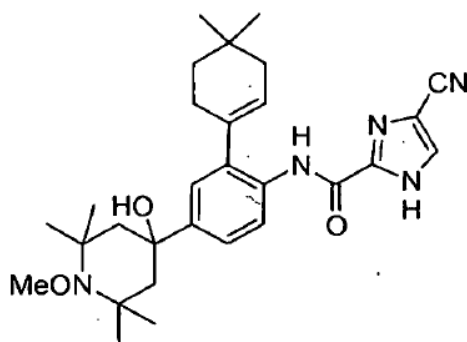
#### Ejemplo 89

25

**[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidroxi-1-metoxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

30

35



40

45

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1, etapa (h) utilizando [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 1, etapa (g) y 1-metoxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ona (WO 9854174)  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 400 MHz):  $\delta$  8,21 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 5,75 (br s, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,35 (m, 4H), 2,09 (m, 4H), 1,72 (s, 6H), 1,61 (m, 2H), 1,50 (s, 6H), 1,10 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para  $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_3$ , 506,3 (M+H), encontrado 506,3.

50

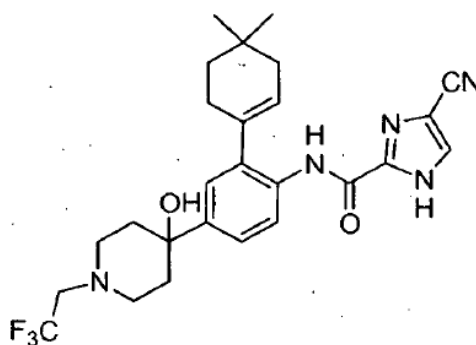
#### Ejemplo 90

55

60

65

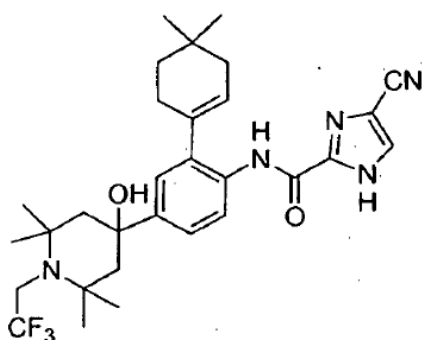
**[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-piperidin-4-il]-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**



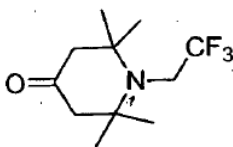
Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1, etapa (h) utilizando [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 1, etapa (g) y 1-(2,2,2-trifluoroetil)-piperidin-4-ona (WO 9621452) <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD; 400 MHz): δ 12,9 (br s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,63 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 5,73 (br s, 1H), 4,13 (m, 2H), 2,91-3,23 (m, 4H), 1,93- 2,32 (m, 4H), 1,53 (m, 2H), 1,08 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 502,5 (M+H), encontrado 502,2.

### 10 Ejemplo 91

**{2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**



a) **2,2,6,6-tetrametil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidin-4-ona**



A una solución de 2,2,6,6-tetrametil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidin-4-ol (780 mg, 3,25 mmol; J. Phys Org. Chem., 16(3), 175-182 (2003)) en DCM (50 ml) se añadió, en porciones, peryodinano de Dess-Martin (1,6 g, 3,2 mmol; Adv. Syn. Catalysis, 346, 111-124 (2004)) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a TA durante 48 horas, se diluyó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío. El aceite resultante se sometió a cromatografía en sílice (EtOAc al 10%-50%/hexano) para obtener el compuesto del título 309 mg, 40%. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N, 238,1 (M+H), encontrado 238,0.

b) **{2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1, etapa (h) utilizando [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 1, etapa (g) y 2,2,6,6-tetrametil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidin-4-ona (preparada como anteriormente). <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD; 400 MHz): δ 8,22 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,43 (dd, 1H, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 5,73 (br s, 1H), 4,18 (m, 2H), 2,28- 2,36 (m, 4H), 2,08 (m, 4H), 1,73 (s, 6H), 1,58 (m, 2H), 1,42 (m, 6H), 1,08 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 558,3 (M+H), encontrado 558,0.

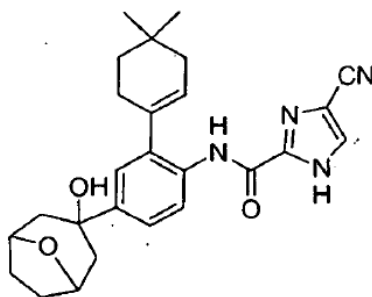
### 60 Ejemplo 92

**[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(3-hidroxi-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

65

5

10



15

20

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1, etapa (h) utilizando [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 1, etapa (g)) y 8-oxa-biciclo[3.2.1]octan-3-ona (*Liebigs Annalen der Chemie*, (1), 1-5 (1987)).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz):  $\delta$  11,69 (br s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,36 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 7,70 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H,  $J = 8,4, 2,0$  Hz), 7,30 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz), 5,79-5,74 (m, 1H), 4,58-4,50 (m, 2H), 2,48-2,41 (m, 2H), 2,40-2,37 (m, 2H), 2,32-2,25 (m, 2H), 2,12-2,07 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 2H), 1,57-1,53 (m, 2H), 1,10 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$ , 447,2 (M+H), encontrado 447,1.

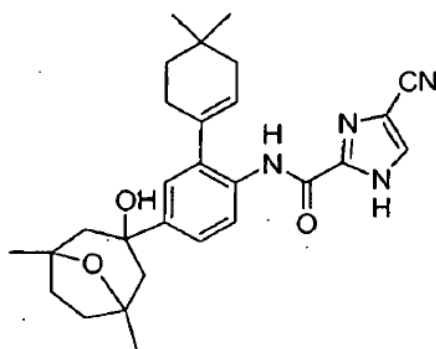
### Ejemplo 93

25

**[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(3-hidroxi-1,5-dimetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

30

35



40

45

Se prepara el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 1, etapa (h) utilizando [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 1, etapa (g)) y 1,5-dimetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]octan-3-ona (*J. Org. Chem.*, 64(10), 3398-3408 (1999)).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ; 400 MHz):  $\delta$  14,25 (bs, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,90 (d, 1H,  $J = 8,3$  Hz), 7,33 (dd, 1H,  $J = 2,3, 8,6$  Hz), 7,27 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 4,88 (s, 1H), 2,42-2,37 (m, 2H), 2,26-2,22 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,81-1,71 (m, 4H), 1,53-1,47 (m, 4H), 1,23 (s, 6H), 1,00 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$ , 475,2 (M + 1), encontrado 475,1.

50

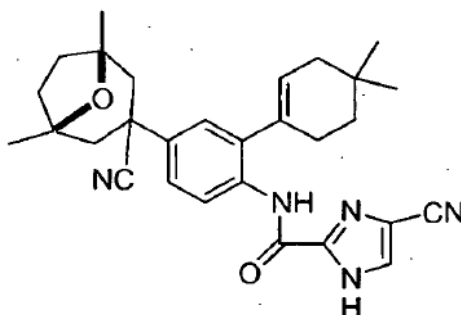
### Ejemplo 94

55

**[4-(3-ciano-1,5-dimetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

60

65





5 A una suspensión de [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(3-hidroxi-1,5-dimetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (21 mg, 0,044 mmol, preparada como en el Ejemplo 93) en 1 ml de DCM a 0°C, se añadió TMSCN (25 µl, 0,19 mmol) seguido de SnCl<sub>4</sub> (4 mg, 0,01 mmol) disuelto en 0,08 ml de DCM. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se trató de nuevo con 25 µl de TMSCN y, a continuación, SnCl<sub>4</sub> (8 mg, 0,02 mmol) en 0,2 ml de BCM. Una vez la reacción se hizo homogénea, se añadió 1 ml de MeOH seguido de 2 ml de agua. La mezcla se agitó durante 5 minutos, se añadió CHCl<sub>3</sub> (5 ml) y se separaron las capas. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío. La purificación del residuo dos veces mediante TLC preparativa (MeOH al 5%-CHCl<sub>3</sub>, a continuación, EtOAc al 50%-hexanos) proporcionó el compuesto del título (6 mg, 28%). <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD; 400 MHz): δ 8,09 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 5,66-5,64 (m, 1H), 2,80-2,56 (m, 4H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,81-1,77 (m, 4H), 1,51-1,46 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,25 (s, 1H), 0,98 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 484,2 (M + 1), encontrado 484,0.

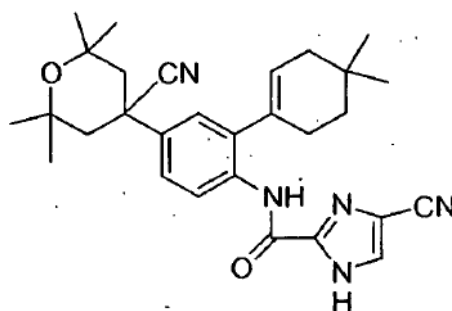
### 15 Ejemplo 95

**[4-(4-ciano-2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

20

25

30



35

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 94 utilizando [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 88): <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD; 400 MHz): δ 8,47 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,00 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, J = 2,5, 8,6 Hz), 7,52 (m, 1H), 5,94 (m, 1H), 2,53-2,49 (m, 4H), 2,25 (m, 2H), 2,02-1,99 (m, 2H), 1,79-1,75 (m, 8H), 1,45 (s, 6H), 1,25 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C<sub>29</sub>R<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 486,2 (M+H), encontrado 486,2.

40

### IV. Resultados

#### Inmunoensayo competitivo por polarización de fluorescencia

45

Se utilizó un inmunoensayo competitivo por polarización de fluorescencia y autofosforilación, para determinar la potencia para la inhibición de c-fms presentada por los compuestos de Fórmula 1 seleccionados. El ensayo se realizó en microplacas de 96 pocillos de color negro (LJL BioSystems). El tampón de ensayo utilizado fue ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanosulfónico (HEPES) 100 mM, pH 7,5, 1,4-ditio-DL-treitol (DTT) 1 mM, Tween-20 al 0,01% (v/v). Los compuestos se diluyeron en tampón de ensayo que contenía dimetilsulfóxido (DMSO) al 4% justo antes del ensayo. Se añadieron a cada pocillo 5 µl de compuesto, seguido de la adición de 3 µl de una mezcla que contenía c-fms 33 nM (Johnson & Johnson PRD) y MgCl<sub>2</sub> 16,7 mM (Sigma) en tampón de ensayo. La reacción de la quinasa se inició añadiendo 2 µl de ATP 5 mM (Sigma) en tampón de ensayo. Las concentraciones finales en el ensayo fueron c-fms 10 nM, ATP 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, DMSO al 2%. Se llevaron a cabo reacciones de control en cada placa: en los pocillos de control positivo y negativo, el compuesto se sustituyó por tampón de ensayo (preparado al 4% en DMSO); además, los pocillos de control positivo recibieron 1,2 µl de ácido etilenediaminatetraacético (EDTA) 50 mM.

55

Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 45 minutos. Al final de la incubación, la reacción se interrumpió con 1,2 µl de EDTA 50 mM (no se añadió EDTA a los pocillos de control positivo en este momento; véase lo anteriormente indicado). Tras una incubación de 5 minutos, cada pocillo recibió 10 µl de una mezcla 1:1:3 de anticuerpo anti-fosfotirosina, 10X, indicador verde PTK, 10X (agitado en vórtex), tampón de dilución FP, respectivamente (todos de PanVera, nº de cat. P2837). Se cubrió la placa, se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se leyó la polarización de fluorescencia en el Analyst. Los ajustes del instrumento fueron: filtro de excitación a 485 nm; filtro de emisión a 530 nm; altura Z: mitad del pocillo; factor G: 0,93. En estas condiciones, los valores de polarización de fluorescencia para los controles positivo y negativo fueron aproximadamente 300 y 150, respectivamente, y se utilizaron para definir el 100% y el 0% de inhibición de la reacción de c-fms. Los valores de CI<sub>50</sub> presentados son los promedios de tres mediciones independientes.

65

Ensayo de macrófagos procedentes de médula ósea de ratón activados por CSF-1

5 Los macrófagos se obtienen cultivando médula ósea de ratón en alfa-MEM complementado con FCS al 10% y 50 ng/ml de CSF-1 recombinante de ratón en placas bacteriológicas. El sexto día, los macrófagos se separan de las placas, se lavan y se resuspenden a 0,05 millones de células/ml en alfa-MEM que contiene FCS al 10%. Se distribuyen cien ul de la suspensión de células por pocillo en placas de cultivo de 96 pocillos. Los pocillos se complementan adicionalmente añadiendo 50 ul de medio que contiene 15 ng/ml de CSF-1, 3 indometacina uM, y 3X de una serie de diluciones de los compuestos de ensayo. Las células se cultivan durante 30 horas a 37 grados y CO<sub>2</sub> al 5%. Durante las últimas seis horas, los cultivos se complementan con 30 ul más de medio que contiene una dilución 1:500 de bromodesoxiuridina (BrDU). Al final del periodo de cultivo, las placas se centrifugan a 1.000 RPM durante 1 minuto y se aspiran 130 ul de medio con una pipeta y se sustituyen con 150 ul de solución de fijación durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se elimina el fijador de las placas y se dejan secar las placas al aire. Se cuantifica la incorporación de BrDU en las células fijadas y secas mediante un ELISA específico.

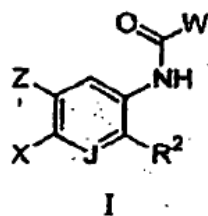
15 La Tabla 2 enumera los resultados de los ensayos para los compuestos representativos de la invención.

Tabla 2

Nº de ejemplo	c-fms 1 nM; CI-50 del ensayo Pi del péptido (µM)	CI-50 de la proliferación de BMDM activada por mCSF (ratón) (µM)
1	0,0007	0,004
2	0,00042	0,0022
3	0,0017	N/A
4	0,0018	0,014
5	0,0005	0,0024
6	0,0016	0,015
7	0,00067	0,011
8	0,004	0,015
9	0,0019	0,1
10	0,0079	>0,3
11	0,0029	0,035
12	0,0011	0,031
13	0,0008	0,0081
14	0,0039	0,0095
15	0,0029	0,014
16	0,00067	0,046
17	0,00056	>0,3
18	0,0036	0,3
19	0,0018	0,019
20	0,0018	0,02
21	0,0016	0,0079
22	0,0008	>0,3
23	0,0064	>0,3
24	0,0008	0,014
25	0,00049	0,0065
26	0,003	0,0053
27	0,0029	0,0045
28	0,0084	0,028
29	0,0016	0,011
30	0,0032	0,007
31	0,0014	0,003
32	0,0032	0,019
33	0,0037	0,033
34	0,0015	0,0172
35	0,0007	0,0058
87	0,0011	0,0082
88	0,0024	0,0064
89	0,013	0,02
90	0,0065	0,04
91	-0,21	0,061
92	0,0022	0,012
93	0,0029	0,0089
94	0,082	>0,1
95	0,026	0,029

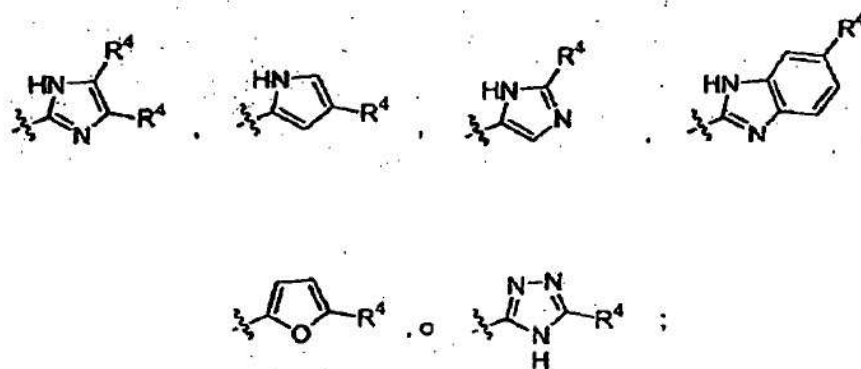
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de Fórmula I



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

W es



en el que cada  $R^4$  es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH,  $OCH_3$ ,  $OCH_2CH_3$ ,  $SalquiloC_{(1-4)}$ ,  $SOalquiloC_{(1-4)}$ ,  $SO_2alquiloC_{(1-4)}$ ,  $-alquiloC_{(1-3)}$ ,  $CO_2R^d$ ,  $CONR^eR^f$ ,  $C\equiv R^g$  o CN;

en el que  $R^d$  es H o  $-alquiloC_{(1-3)}$ ;

$R^e$  es H o  $-alquiloC_{(1-3)}$ ;

$R^f$  es H o  $alquiloC_{(1-3)}$ ; y

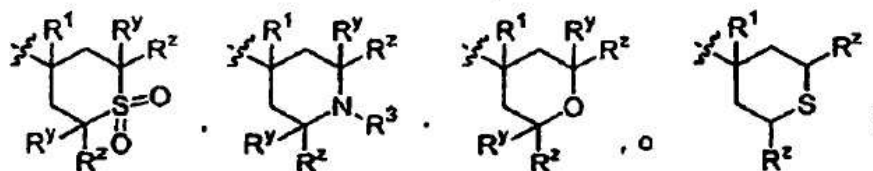
$R^g$  es H,  $-CH_2OH$  o  $-CH_2CH_2OH$ ,

$R^2$  es cicloalquilo, cicloalqueno espiro-sustituido, piperidinilo o fenilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido independientemente con uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro, hidroxilo,  $alquiloC_{(1-3)}$  y  $alquiloC_{(1-4)}$ ;

Z es H, F o  $CH_3$ ;

J es CH o N;

X es



en el que  $R^1$  es  $-alquiloC_{(1-4)}$ ,  $-OR^a$ ,  $-CN$ ,  $-NA^1A^2$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $-COOR^a$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-CH_2-NA^1A^2$ ,  $-CONA^1A^2$ ,  $-CH_2OR^a$ ,  $-OalquiloC_{(1-4)}OR^a$ ,  $-NHCH_2CH_2CO_2R^a$ ,  $-NHCH_2CH_2OR^a$ ,  $-NR^aCH_2CH_2NA^1A^2$ ,  $-OalquiloC_{(1-4)}NA^1A^2$ ,  $-OCH_2CO_2R^a$ ,  $-CH_2CO_2R^a$ ,  $-CH_2CH_2SO_2alquiloC_{(1-4)}$ ,  $-SO_2CH_2CH_2NA^1A^2$ ,  $-SOCH_2CH_2NA^1A^2$ ,  $-SCH_2CH_2NA^1A^2$ ,  $-NHSO_2CH_2CH_2NA^1A^2$ , fenilo, imidazolilo, tiazolilo, 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-onilo, 4H-pirrololo[2,3-b]pirazinilo, piridinilo, [1,3,4]oxadiazolilo, 4H-[1,2,4]triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, [1,3,5]triazinilo y [1,3,4]tiadiazolilo;

$R^2$  y  $R^y$  son independientemente H o  $-alquiloC_{(1-4)}$ , en el que ambos  $R^2$  pueden tener estereoquímica *syn* o *anti*; como alternativa ambos  $R^2$  en una relación *syn* juntos pueden formar  $-(CH_2)_n-$ , en el que n es 2 ó 3;

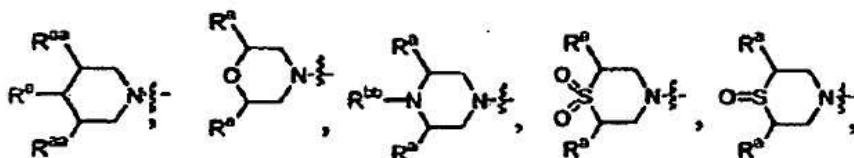
R<sup>3</sup> es H, alquiloC<sub>(1-4)</sub>, alquiloC<sub>(1-3)</sub>-CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>, -COCH<sub>3</sub>, CONH<sub>2</sub> o CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>;

A<sup>1</sup> es H, -alquiloC<sub>(1-4)</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>;

A<sup>2</sup> es H, -alquiloC<sub>(1-4)</sub>, COR<sup>a</sup>, CH<sub>2</sub>CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SalquiloC<sub>(1-4)</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SOalquiloC<sub>(1-4)</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>alquiloC<sub>(1-4)</sub>;

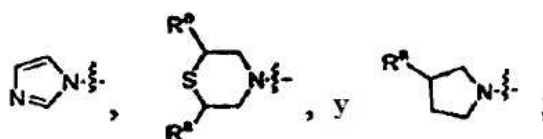
5 como alternativa, A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> pueden formar, junto con el nitrógeno al que están fijados, un anillo heterocíclico seleccionado de entre los siguientes:

10



15

20



25

en el que R<sup>a</sup> es H o alquiloC<sub>(1-4)</sub>;

R<sup>aa</sup> es H o alquiloC<sub>(1-4)</sub>; y

R<sup>bb</sup> es H, -alquiloC<sub>(1-4)</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -C(O)alquiloC<sub>(1-4)</sub> o -CH<sub>2</sub>C(O)alquiloC<sub>(1-4)</sub>

en el que el cicloalquilo es un anillo saturado o parcialmente insaturado compuesto por 3 a 8 átomos de carbono; y

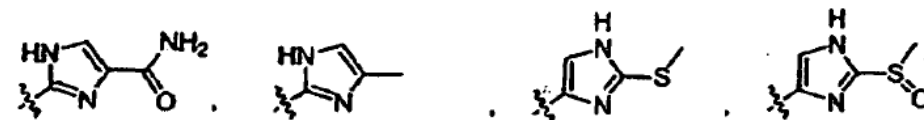
30

en el que el cicloalqueno espiro-sustituido es un par de anillos cicloalquilo que comparten un solo átomo de carbono y al menos uno de los anillos está parcialmente insaturado.

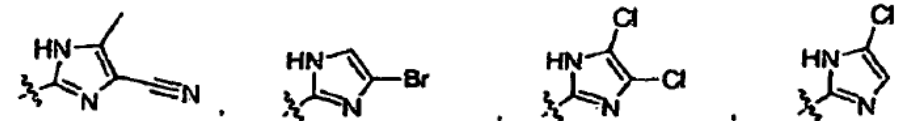
2. Compuesto según la reivindicación 1 en el que

W es

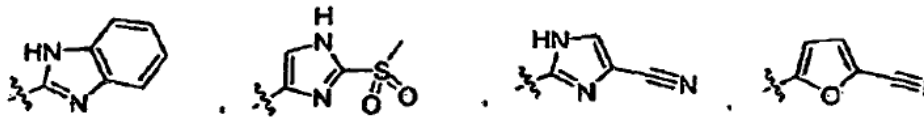
35



40



45

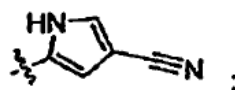


50

55

o

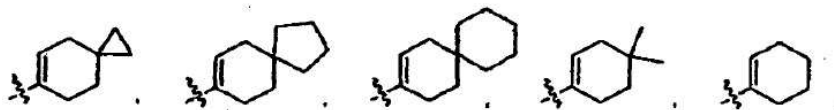
60



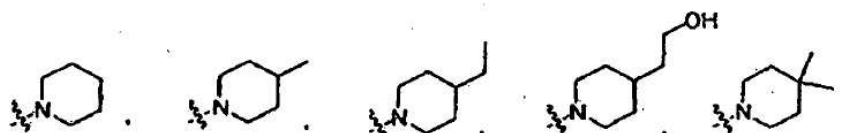
65

R<sup>2</sup> es

5

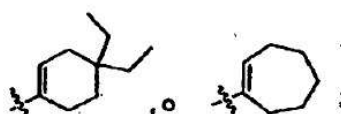


10



15

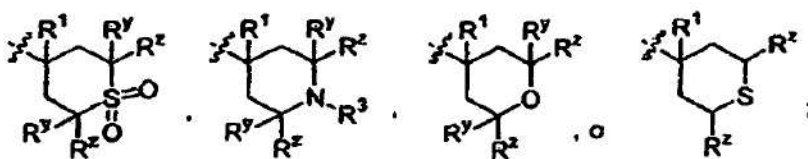
20



25

Z es H;  
X es

30



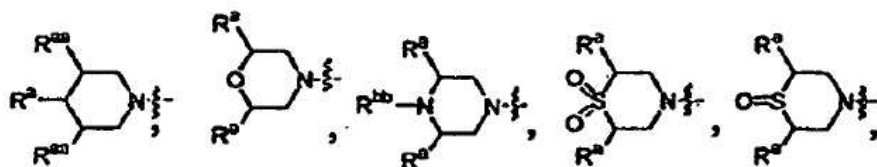
35

en el que  $R^1$  es  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NA^1A^2$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $-COOR^a$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-CH_2-A^1A^2$ ,  $-CONA^1A^2$ ,  $-CH_2OR^a$ ,  $-NHCH_2CH_2CO_2R^a$ ,  $-NHCH_2CH_2OR^a$ ,  $-NHCH_2CH_2NA^1A^2$ ,  $-OalquiloC_{(1-4)}NA^1A^2$ ,  $-OCH_2COR^a$  o tetrazolilo;  
 $A^1$  es H o  $-CH_3$ ;

40

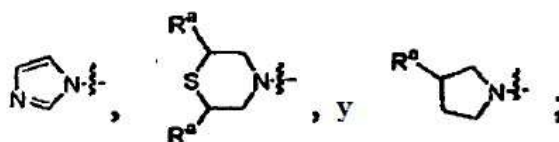
$A^2$  es H,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-COCH_3$  o  $-CH_3$ ;  
como alternativa,  $A^1$  y  $A^2$  pueden formar, junto con el nitrógeno al que están fijados, un anillo heterocíclico seleccionado de entre los siguientes:

45



50

55



60

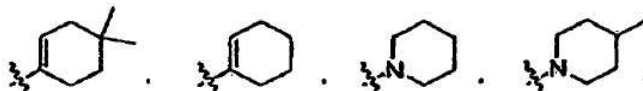
$R^a$  es H o  $-alquiloC_{(1-4)}$ ;  
 $R^{aa}$  es H o  $-alquiloC_{(1-4)}$ ;  
 $R^{bb}$  es H,  $-alquiloC_{(1-4)}$ ,  $-CH_2CO_2H$  o  $-COCH_3$ ;  
 $R^y$  es H o  $-CH_3$ ;

65

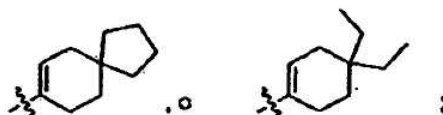
$R^z$  es H,  $-CH_3$ , o juntos pueden formar  $-CH_2CH_2-$ ;  
 $R^3$  es H,  $-CH_2CF_3$ ,  $-COCH_3$ ,  $-CH_3$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-CONH_2$  o  $-CO_2H$   
así como solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. Compuesto según la reivindicación 2 en el que R<sup>2</sup> es

5



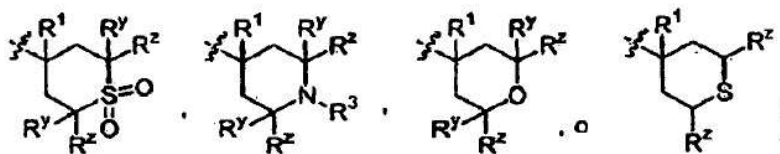
10



15

X es

20



25

en el que R<sup>1</sup> es -OH, -CN, -NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COOH, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -OalquiloC<sub>(1-4)</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H o tetrazolilo;

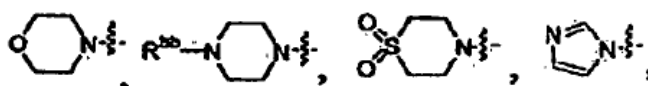
30

A<sup>1</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;

A<sup>2</sup> es H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -COCH<sub>3</sub> o CH<sub>3</sub>;

como alternativa, A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> pueden formar, junto con el nitrógeno al que están fijados, un anillo heterocíclico seleccionado entre los siguientes:

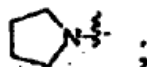
35



40

y

45



50

R<sup>bb</sup> es H, -alquiloC<sub>(1-4)</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H o -COCH<sub>3</sub>;

R<sup>y</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;

R<sup>z</sup> es H, -CH<sub>3</sub>, o juntos pueden formar -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

R<sup>3</sup> es H, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -COCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub> o -CO<sub>2</sub>H

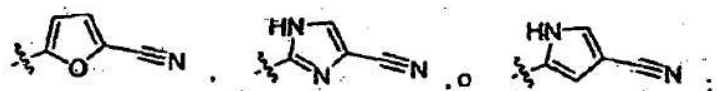
55

así como solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. Compuesto según la reivindicación 3 en el que

W es

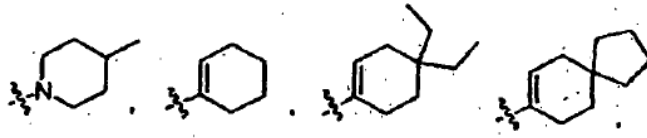
60



65

R<sup>2</sup> es

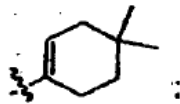
5



10

o

15



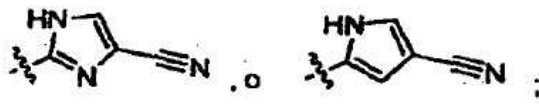
20

así como solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5. Compuesto según la reivindicación 4 en el que

W es

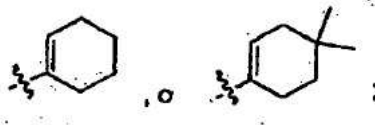
25



30

R<sup>2</sup> es

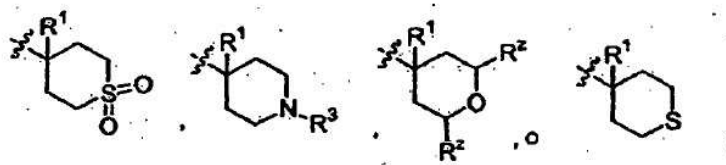
35



40

X es

45



50

en el que R<sup>1</sup> es -OH, -NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COOH, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-morfolinilo, -CONH<sub>2</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, morfolinilo, piperazinilo, N-metil piperazinilo, piperazinil-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H o tetrazolilo;

55

R<sup>2</sup> es H o -CH<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> es -COCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o -CO<sub>2</sub>H;

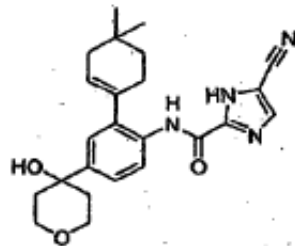
y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

60

6. Compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

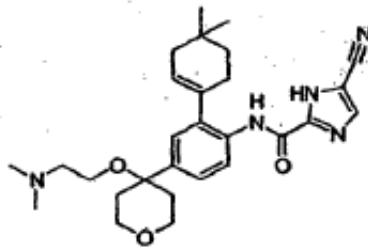
65

5



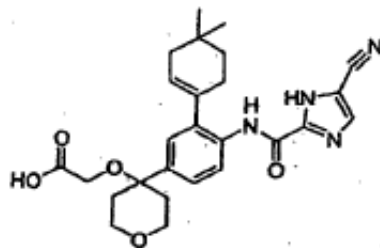
10

15



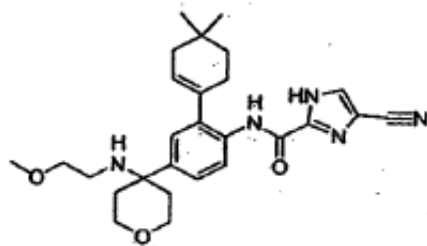
20

25



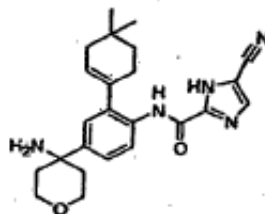
35

40



45

50



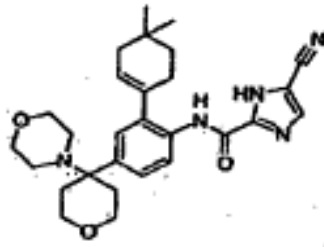
55

60

65

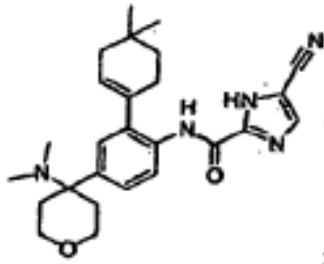


5



10

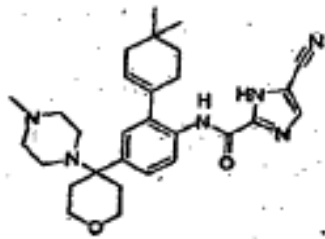
15



20

25

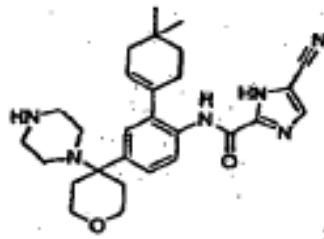
30



35

40

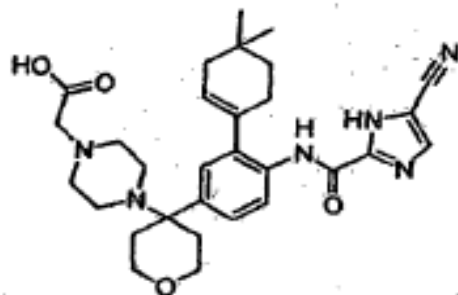
45



50

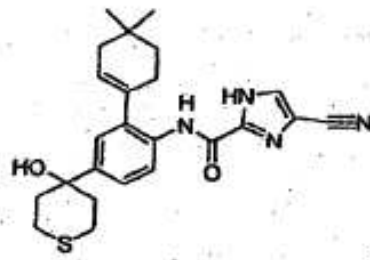
55

60



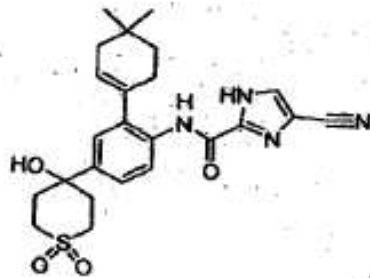
65

5



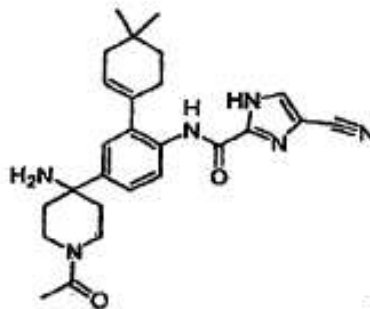
10

15



20

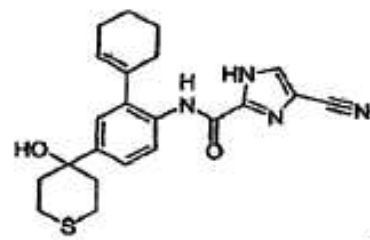
25



30

35

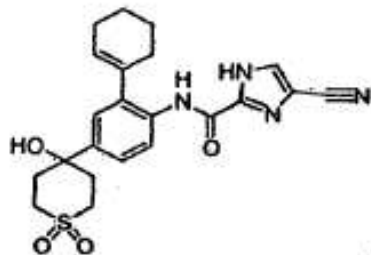
40



45

50

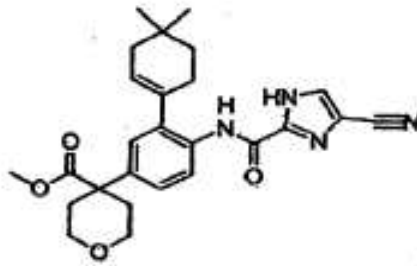
55



60

65

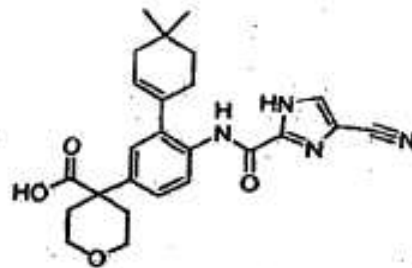
5



10

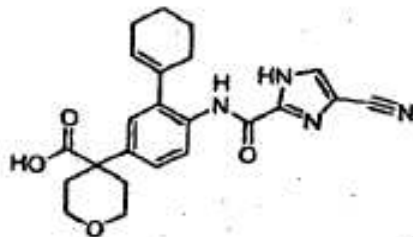
15

20



25

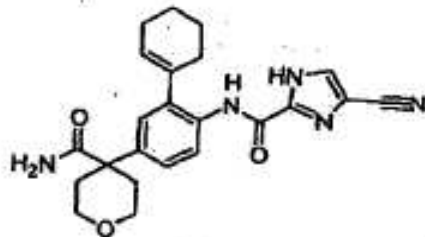
30



35

40

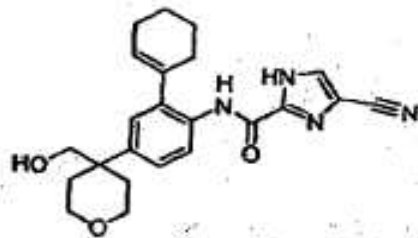
45



50

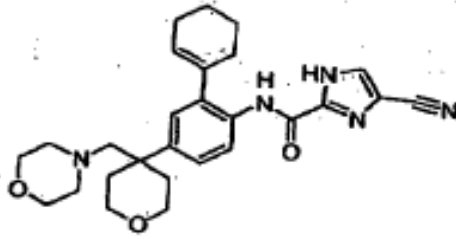
55

60



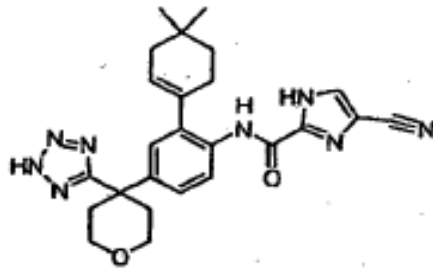
65

5



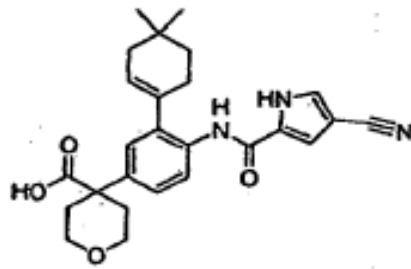
10

15



20

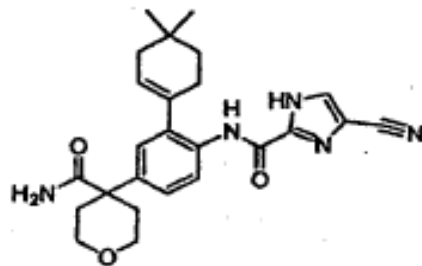
25



30

35

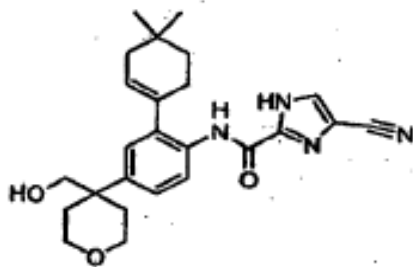
40



45

50

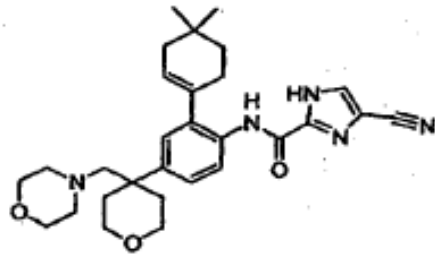
55



60

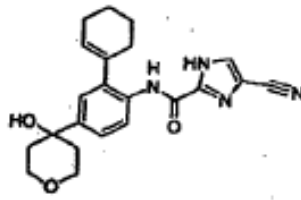
65

5



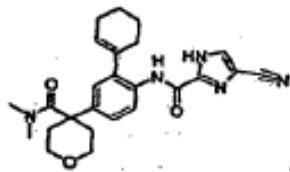
10

15



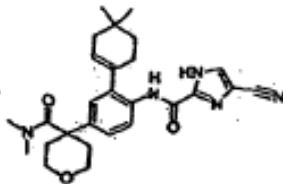
20

25



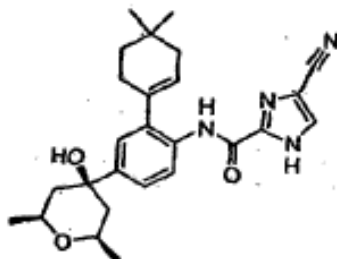
30

35



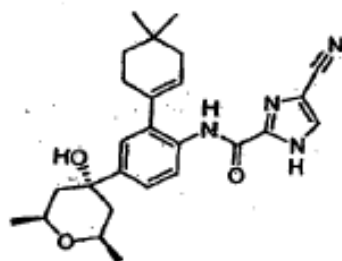
40

45



50

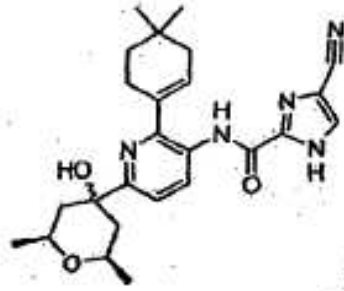
55



60

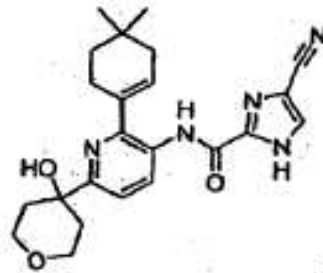
65

5



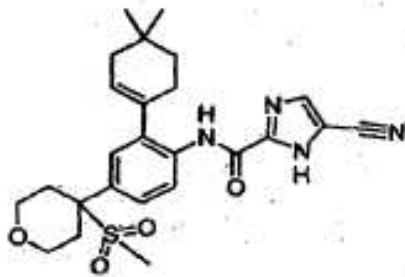
10

15



20

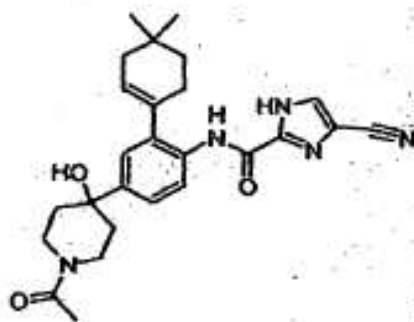
25



30

35

40



45

50

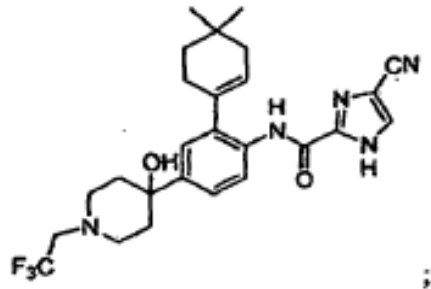
55

y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

60 7. Compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

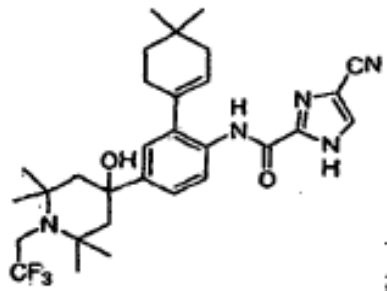
65

5



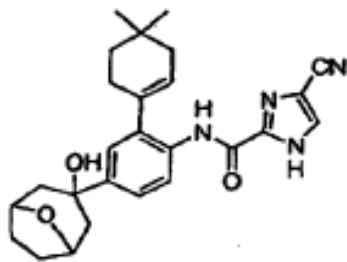
10

15



20

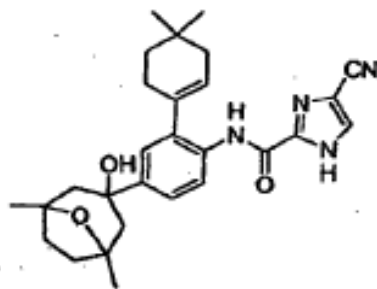
25



30

35

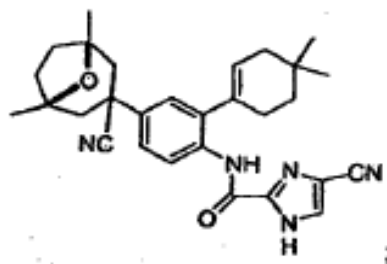
40



45

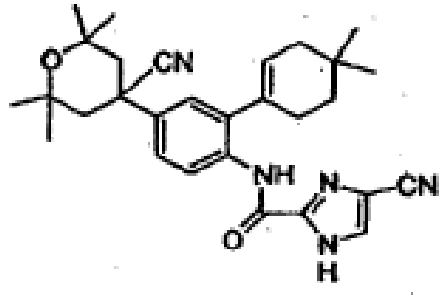
50

55



60

65



5

10

15

y solvatos, hidratos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

8. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. Al menos un compuesto según la reivindicación 1, para utilizarse en un método de tratamiento de la inflamación en un mamífero.

10. Al menos un compuesto según la reivindicación 1, para utilizarse en un método de tratamiento de un cáncer o una enfermedad cardiovascular en un mamífero.

11. Al menos un compuesto según la reivindicación 1, para utilizarse en un método de tratamiento de enfermedades con un componente inflamatorio, incluidas la glomerulonefritis, la enfermedad inflamatoria intestinal, un fallo protésico, la sarcoidosis, la enfermedad pulmonar obstructiva congestiva, la fibrosis pulmonar idiopática, el asma, la pancreatitis, la infección por VIH, la psoriasis, la diabetes, la angiogénesis relacionada con tumores, la degeneración macular relacionada con la edad, la retinopatía diabética, la restenosis, la esquizofrenia o la enfermedad de Alzheimer en un mamífero.

12. Al menos un compuesto según la reivindicación 1, para utilizarse en un método de tratamiento del dolor, incluido el dolor esquelético debido a metástasis tumorales o a la osteoartritis, o el dolor visceral, inflamatorio y neurogénico en un mamífero.

13. Al menos un compuesto según la reivindicación 1, para utilizarse en un método de tratamiento de la osteoporosis, la enfermedad de Paget y otras enfermedades en las que la resorción ósea interviene en la morbilidad incluida la artritis reumatoide y otras formas de la artritis inflamatoria, la osteoartritis, un fallo protésico, el sarcoma osteolítico, el mieloma y la metástasis tumoral en hueso.

14. Al menos un compuesto según la reivindicación 1, para utilizarse en un método de tratamiento y de prevención de metástasis de cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de estómago y leucemia de células pilosas.

15. Al menos un compuesto según la reivindicación 1, para utilizarse en un método de tratamiento de enfermedades autoinmunitarias tales como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y otras formas de artritis inflamatoria, la psoriasis, el síndrome de Sjogren, la esclerosis múltiple o la uveítis.

50

55

60

65