

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 611 604**

51 Int. Cl.:

A61K 31/497	(2006.01)
A61K 31/445	(2006.01)
A61K 31/44	(2006.01)
C07D 401/00	(2006.01)
C07D 403/00	(2006.01)
C07D 405/00	(2006.01)
C07D 417/00	(2006.01)
C07D 421/00	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.10.2005 PCT/US2005/037868**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.05.2006 WO06047277**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.10.2005 E 05815361 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 1807077**

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

30 Prioridad:

22.10.2004 US 621211 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.05.2017

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 611 604 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 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

10 Las proteínas quinasa son enzimas que actúan como componentes clave de las vías de transducción de señales, catalizando la transferencia del fosfato terminal de la adenosina 5'-trifosfato (ATP) al grupo hidroxilo de los residuos de tirosina, serina y treonina de las proteínas. En consecuencia, los sustratos y los inhibidores de las proteínas quinasa son herramientas valiosas para evaluar las consecuencias fisiológicas de la activación de las proteínas quinasa. La sobreexpresión o la expresión inadecuada de las proteínas quinasa normales o mutantes en los mamíferos han demostrado desempeñar un papel importante en el desarrollo de muchas enfermedades, incluidas el cáncer y la diabetes.

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

25 Las tirosina quinasa receptoras de la familia del factor de crecimiento epidérmico ("EGF"), que incluye los receptores HER-1, HER-2/neu y HER-3, contienen un dominio extracelular de unión, un dominio transmembrana y un dominio intracelular citoplasmático catalítico. La unión del receptor conduce a la iniciación 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 tipo I ("IGF-1R") están estructural y funcionalmente relacionados, pero ejercen distintos efectos biológicos. 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, el desarrollo de las extremidades, y el 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 para VEGF conocidos se denominan VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR), VEGFR-3 (Flt-4). Se ha identificado un grupo relacionado de receptores, las quinasa tie-1 y tie-2, en el endotelio vascular y las células hematopoyéticas. Los receptores de VEGF se han relacionado con la vasculogénesis y la angiogénesis.

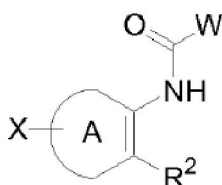
50 Las proteínas tirosina quinasa intracelulares también se conocen como proteínas tirosina quinasa no receptoras. Se han identificado más de 24 de tales quinasa, y se han clasificado en 11 subfamilias. Las proteínas serina/treonina quinasa, al igual que las proteínas tirosina quinasa celulares, son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

55 La diabetes, la angiogénesis, la psoriasis, la reestenosis, las enfermedades oculares, la esquizofrenia, la artritis reumatoide, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer son ejemplos de afecciones patogénicas que se han relacionado con la actividad anómala de las proteínas tirosina quinasa. Por lo tanto, existe la necesidad de inhibidores de proteínas tirosina quinasa de molécula pequeña selectivos y potentes. Las patentes de EE.UU. n° 6.383.790; 6.346.625; 6.235.746; 6.100.254 y las solicitudes de patente internacional PCT WO 01/47897, WO 00/27820 y WO 02/068406 son indicativas de los recientes intentos de sintetizar tales inhibidores.

65

RESUMEN DE LA INVENCION

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



I

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

A es

fenilo que puede estar sustituido con uno de entre cloro, fluoro o metilo;

W es

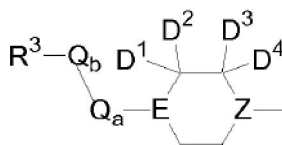
pirrolilo (incluido 1H-pirrol-2-ilo), imidazolilo (incluido 1H-imidazol-2-ilo), isoxazolilo, oxazolilo o furanilo (incluido furan-2-ilo), cualquiera de los cuales puede estar conectado a través de cualquier átomo de carbono, en los que el pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo o furanilo puede contener una sustitución -Cl, -CN, -NO₂, -OMe o -CF₃, conectada a cualquier otro carbono;

R² es

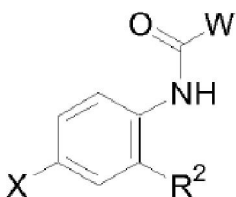
cicloalquilo (incluidos ciclohexenilo, ciclopentenilo), tiofenilo, dihidrosulfonopirranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo o dihidropirranilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido independientemente con uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro y alquilo C₍₁₋₃₎ (incluidos 4,4-dimetil ciclohexenilo, 4-metil ciclohexenilo, 2-metil tiofenilo, 3-metil tiofenilo), a condición de que el tetrahidropiridilo esté conectado al anillo A a través de un enlace carbono-carbono;

en los que el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado compuesto por 3 a 8 átomos de carbono;

X es



y está fijado al anillo fenilo A en posición para con respecto al sustituyente nitrogenado, como se representa en la Fórmula II:



II

;

Z es

CH o N;
cada uno de D¹ y D² es

5 hidrógeno, o juntos forman un doble enlace a un oxígeno;

D³ y D⁴ son hidrógeno;

E es

10 N o SO₂, a condición de que E no sea N si se cumplen las siguientes tres condiciones al mismo tiempo: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R³ es un grupo amino o un radical amino cíclico en el que el punto de fijación a E es N;

Q_a

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

Q_b

20 está ausente, es -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂- o C(O), a condición de que Q_b no sea C(O) si Q_a es C(O), y siempre que además Q_b no sea -NH- si E es N y Q_a esté ausente, siempre que además Q_b no sea -NH- si R³ es un grupo amino o un radical amino cíclico en el que el punto de fijación a Q_b es N;

R³ es

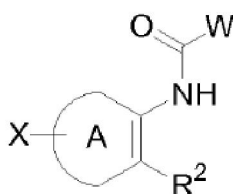
25 hidrógeno, hidroxialquilamino (incluido 2-hidroxi etilamino), (hidroxialquil)₂amino, alquilamino (incluido metilamino), dialquilamino (incluido dimetilamino), hidroxialquilo (incluido 1-hidroxi et-2-ilo), -COOH, -CONH₂, -CN, SO₂CH₃, -NH₂, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, piridilo, N-óxido de piridilo, 1 metil imidazolilo; R³ también puede estar ausente, a condición de que R³ no esté ausente cuando E es nitrógeno.

Los compuestos de Fórmula I son inhibidores especialmente potentes de la proteína tirosina quinasa c-fms.

30 La invención también se refiere a compuestos de Fórmula I para utilizarse en métodos de inhibición de la actividad proteínica tirosina quinasa en un mamífero administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

35 La divulgación se refiere a compuestos de Fórmula I:



I

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

A es

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

W es

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

R² es

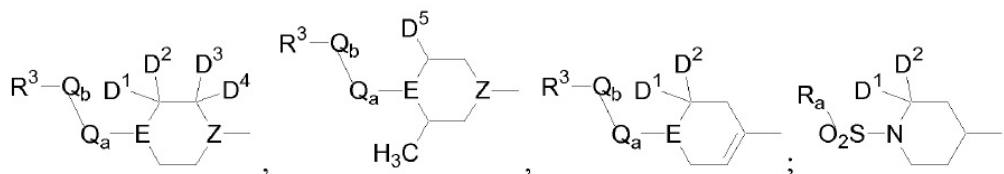
65 cicloalquilo (incluidos ciclohexenilo, ciclopentenilo), tiofenilo, dihidrosulfonopiranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo o dihidropiranilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido independientemente con uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro y alquilo C₍₁₋₃₎ (incluidos 4,4-dimetil ciclohexenilo, 4-metil

ciclohexenilo, 2-metil tiofenilo, 3-metil tiofenilo), a condición de que el tetrahidropiridilo esté conectado al anillo A a través de un enlace carbono-carbono;

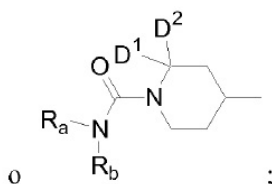
X es

5

10



15



20

Z es

CH o N;

25

cada uno de D¹ y D² es hidrógeno, o juntos forman un doble enlace a un oxígeno;

30

cada uno de D³ y D⁴ es hidrógeno, o juntos forman un doble enlace a un oxígeno;

D⁵ es

hidrógeno o -CH₃, en el que dicho -CH₃ puede tener orientación relativa *syn* o *anti*;

35

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

E es

N, S, O, SO o SO₂, a condición de que E no sea N si se cumplen las siguientes tres condiciones al mismo tiempo: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R³ es un grupo amino o un radical amino cíclico en el que el punto de fijación a E es N;

40

Q_a

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

45

Q_b

está ausente, es -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, o C(O), a condición de que Q_b no sea C(O) si Q_a es C(O), y siempre que además Q_b no sea -NH- si E es N y Q_a está ausente, siempre que además Q_b no sea -NH- si R³ es un grupo amino o un radical amino cíclico en el que el punto de fijación a Q_b es N;

50

R³ es

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

55

60

R⁴ es

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

65

Las formas de realización de la presente invención son un compuesto de Fórmula I en el que:

- 5 a) A es fenilo que puede estar sustituido con uno de entre cloro, fluoro, metilo;
- b) A es fenilo;
- 10 c) W es pirrolilo (incluido 1*H*-pirrol-2-ilo), imidazolilo (incluido 1*H*-imidazol-2-ilo), isoxazolilo, oxazolilo o furanilo (incluido furan-2-ilo), cualquiera de los cuales puede estar conectado a través de cualquier átomo de carbono, en el que el pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo o furanilo puede contener una sustitución -Cl, -CN, -NO₂, -OMe o -CF₃, conectada a cualquier otro carbono;
- 15 d) W es furan-2-ilo, 1*H*-pirrol-2-ilo o 1*H*-imidazol-2-ilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido en los carbonos 4 ó 5 con -CN;
- e) W es 3*H*-2-imidazolil-4-carbonitrilo ó 5-ciano-1*H*-pirrol-2-ilo;
- f) W es 3*H*-2-imidazolil-4-carbonitrilo;
- 20 g) R² es cicloalquilo (incluidos ciclohexenilo, ciclopentenilo), tiofenilo, dihidrosulfonopiranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo o dihidropiranilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido independientemente con uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro y alquilo C₍₁₋₃₎ (incluidos 4,4-dimetil ciclohexenilo, 4-metil ciclohexenilo, 2-metil tiofenilo, 3-metil tiofenilo), a condición de que el tetrahidropiridilo esté conectado al anillo A a través de un enlace carbono-carbono, en el que el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado o
- 25 parcialmente insaturado compuesto por 3 a 8 átomos de carbono;
- h) R² es cicloalquilo (incluidos ciclohexenilo, ciclopentenilo), que puede estar sustituido con uno o dos alquilo C₍₁₋₃₎ (incluidos 4,4-dimetil ciclohexenilo, 4-metil ciclohexenilo), en el que el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado compuesto por 3 a 8 átomos de carbono;
- 30 i) R² es ciclohexenilo, que puede estar sustituido con uno o dos alquilo C₍₁₋₃₎;
- j) R² es ciclohexenilo, 4,4-dimetil ciclohexenilo o 4-metil ciclohexenilo;
- 35 k) R² es ciclohexenilo;
- l) x es



45 y está fijado al anillo fenilo A en posición para con respecto al sustituyente nitrogenado, como se representa en la Fórmula II:



60 ;

- o) Z es CH o N;
- p) Z es CH;
- 65 q) cada uno de D¹ y D² es

- hidrógeno, o juntos forman un doble enlace a un oxígeno;
 r) cada uno de D¹ y D² es hidrógeno;
 s) D³ y D⁴ son hidrógeno;
- 5 w) E es N o SO₂, a condición de que E no sea N si se cumplen las siguientes tres condiciones al mismo tiempo: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R³ es un grupo amino o un radical amino cíclico en el que el punto de fijación a E es N;
- 10 x) E es N, a condición de que E no sea N si se cumplen las siguientes tres condiciones al mismo tiempo: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R³ es un grupo amino o un radical amino cíclico en el que el punto de fijación a E es N;
- 15 y) Q_a está ausente, es -CH₂-, -CH₂CH₂-, o C(O);
 z) Q_a está ausente, es -CH₂CH₂-, o C(O);
 aa) Q_a está ausente, o es C(O);
- 20 bb) Q_a es C(O);
 cc) Q_b está ausente, es -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, o C(O), a condición de que Q_b no sea C(O) si Q_a es C(O), y siempre que además Q_b no sea -NH- si E es N y Q_a esté ausente, siempre que además Q_b no sea -NH- si R³ es un grupo amino o un radical amino cíclico en el que el punto de fijación a Q_b es N;
- 25 dd) Q_b está ausente, es -CH₂CH₂-, o C(O), a condición de que Q_b no sea C(O) si Q_a es C(O);
 ee) Q_b está ausente, o es C(O), a condición de que Q_b no sea C(O) si Q_a es C(O);
- 30 ff) R³ es hidrógeno, hidroxialquilamino (incluido 2-hidroxi etilamino), (hidroxialquil)₂amino, alquilamino (incluido metilamino), dialquilamino (incluido dimetilamino), hidroxialquilo (incluido 1-hidroxi et-2-ilo), -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂CH₃, -NH₂, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, piridilo, N-óxido de piridilo, 1 metil imidazolilo; R³ también puede estar ausente, a condición de que R³ no esté ausente cuando E es nitrógeno;
- 35 gg) R³ es hidrógeno, 2-hidroxi etilamino, metilamino, dimetilamino, 1-hidroxi et-2-ilo, -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂CH₃, -NH₂, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, piridilo, N-óxido de piridilo, o 1 metil imidazolilo;
- 40 hh) R³ es alquilamino (incluido metilamino), dialquilamino (incluido dimetilamino), o -SO₂CH₃;
- 45 ii) R³ es metilamino, dimetilamino, o -SO₂CH₃;
 jj) R³ es dimetilamino; y todas las combinaciones de a) a jj), ambos incluidos, anteriormente indicadas en el presente documento.
- Los compuestos de Fórmula I preferentes son aquellos en los que W está sustituido con un -CN.
- Los compuestos de Fórmula I más preferentes son aquellos en los que:
- 50 A es fenilo;
- 55 W es furan-2-ilo, 1H-pirrol-2-ilo o 1H-imidazol-2-ilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido en los carbonos 4 ó 5 con -CN;
- 60 R² es cicloalquilo, dihidrosulfonopiranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo o dihidropiranilo, cualquiera de las cuales puede estar sustituido independientemente con uno o dos de cada uno de los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro y alquilo C₍₁₋₃₎, a condición de que el tetrahidropiridilo debe estar conectado al anillo A a través de un enlace carbono-carbono, en los que el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado compuesto por 3 a 8 átomos de carbono;
- 65 Los compuestos de Fórmula I incluso más preferentes son aquellos en los que:

W es
3H-2-imidazolil-4-carbonitrilo ó 5-ciano-1H-pirrol-2-ilo;

5 R² es
ciclohexenilo o ciclopentenilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con cloro, fluoro, o uno o dos grupos alquilo C₍₁₋₃₎;

10 E es
N, a condición de que E no sea N si se cumplen las siguientes tres condiciones al mismo tiempo: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R³ es un grupo amino o un radical amino cíclico en el que el punto de fijación a E es N;

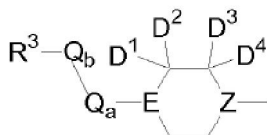
Z es CH.

15 Los compuestos de Fórmula I especialmente preferentes son aquellos en los que:

20 W es
imidazolilo (incluido 1H-imidazol-2-ilo) o furanilo (incluido furan-2-ilo), cualquiera de los cuales puede estar conectado a través de cualquier átomo de carbono, en los que el imidazolilo o furanilo puede contener un -Cl o -CN, conectado a cualquier otro carbono;

25 R² es
cicloalquilo (incluido cicloalquilo sustituido con alquilo C₍₁₋₃₎, incluidos adicionalmente ciclopentenilo sustituido con alquilo C₍₁₋₃₎, y ciclohexenilo sustituido con alquilo C₍₁₋₃₎, incluido adicionalmente 4-metil ciclohexenilo), cicloalquilo sustituido con dialquilo C₍₁₋₃₎ (incluidos 4,4-dimetil ciclohexenilo), tiofenilo (incluido tiofenilo sustituido con alquilo C₍₁₋₃₎, incluidos adicionalmente 2-metil tiofenilo y 3-metil tiofenilo), fenilo sustituido con alquilo C₍₁₋₃₎ (incluido metil fenilo), dihidropirranilo y 1,1-dioxo-tetrahidropirranilo, en los que el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado compuesto por 3 a 8 átomos de carbono;

30 X es



40 y está fijado al anillo fenilo A en posición para con respecto al sustituyente nitrogenado, como se representa en la Fórmula II:



55 E es
N o SO₂, a condición de que E no sea N si se cumplen las siguientes tres condiciones al mismo tiempo: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R³ es un grupo amino o un radical amino cíclico en el que el punto de fijación a E es N; y

60 R³ es
hidrógeno, hidroxialquilamino (incluido 2-hidroxi etilamino), alquilamino (incluido metilamino), dialquilamino (incluido dimetilamino), hidroxialquilo (incluido 1-hidroxi et-2-ilo), -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂CH₃, -NH₂, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, piridilo, 1 metil imidazolilo, R³ también puede estar ausente, a condición de que R³ no esté ausente cuando E es nitrógeno.

65 Los compuestos de Fórmula I más preferentes son aquellos en los que:

W es

3H-2-imidazolil-4-carbonitrilo;

Q_a es CO;

5 R³ es
hidrógeno, piperidinilo, hidroxialquilamino, (hidroxialquil)₂amino, alquilamino, dialquilamino, imidazolilo, 1-metil
imidazolilo, piridilo, N-óxido de piridilo, hidroxialquilo, -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂CH₃, -NH₂, morfolinilo.

10 Los compuestos de Fórmula I son inhibidores especialmente potentes de la proteína tirosina quinasa c-fms.

La invención también se refiere a compuestos para utilizarse en métodos de inhibición de la actividad
proteína tirosina quinasa en un mamífero administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un
compuesto de Fórmula I.

15 Los ejemplos de compuestos de Fórmula I son:

[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico, o

20 [4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(2-metil-tiofen-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico,
y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos de compuestos de Fórmula I más preferentes son:

25 4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-(1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
[2-ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-
carboxílico,

30 [2-ciclohex-1-enil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico,

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

35 [2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-
carboxílico,

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

40 [2'-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico, o

[2'-fluoro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico,

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

Los ejemplos de compuestos de Fórmula I incluso más preferentes son:

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

50 [4-(1-carbamoilmetil-piperidin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

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

55 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

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

60 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-
carboxílico,

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

65 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

(2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

- {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metanosulfonil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- 5 [2-ciclohex-1-enil-4-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico ,
- {2-ciclopent-1-enil-4-[1-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- 10 (2-ciclopent-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico,
- 15 [2-ciclohex-1-enil-4-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, o
- [4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico,
- 20 y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- Los ejemplos de compuestos de Fórmula I más preferentes son:
- {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(1-oxi-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- 25 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(1-oxi-piridina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- 30 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(3-morfolin-4-il-propionil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- amida del ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidina-1-carboxílico,
- 35 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(piridina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidina-1-carboxílico,
- 40 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-3H-imidazol-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- 45 (2-ciclohex-1-enil-4-{1-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-acetil]-piperidin-4-il}-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-3-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- 50 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metanosulfonil-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- 12-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-2-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, o
- 55 [4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico.
- y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- Otro compuesto de Fórmula I más preferente es:
- 60 [2-ciclohex-1-enil-4-(1-{2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-acetil}-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
- y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 65 Un compuesto de Fórmula I más preferente adicional es:

{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 Otro compuesto de Fórmula I más preferente es:

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

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

Otros compuestos de Fórmula I preferentes más son:

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

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

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

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

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

30 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(R)-(+)-(2,3-dihidroxi-propionil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

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

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

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

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

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

Los compuestos de Fórmula I preferentes adicionales son:

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

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

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

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

60 La invención también se refiere a compuestos para utilizarse en métodos de inhibición de la actividad proteína tirosina quinasa en un mamífero administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I. Una tirosina quinasa preferente es c-fms.

65 Se considera que la invención incluye las formas enantioméricas, diastereoméricas y tautoméricas de todos los compuestos de Fórmula I, así como sus mezclas racémicas. Además, algunos de los compuestos representados por las Fórmulas I pueden ser profármacos, es decir, derivados de un fármaco actuante que poseen capacidades de liberación y un valor terapéutico superiores en comparación con el fármaco actuante. Los profármacos se transforman en fármacos activos mediante procesos enzimáticos o químicos *in vivo*.

I. Definición

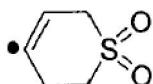
5 El término "alquilo" se refiere a radicales de cadena lineal y ramificada de hasta 12 átomos de carbono, preferentemente de hasta 6 átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario, e incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo,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

10 El término "hidroxialquilo" se refiere a radicales de cadena lineal y ramificada de hasta 6 átomos de carbono, en los que un átomo de hidrógeno se ha sustituido con un grupo OH.

15 El término "hidroxialquilamino" se refiere a un grupo hidroxialquilo en el que un átomo de hidrógeno de la cadena carbonada se ha sustituido con un grupo amino, en el que el nitrógeno es el punto de fijación al resto de la molécula.

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

El término "dihidrosulfonopiranilo" se refiere al siguiente radical:



30 El término "hidroxialquilo" se refiere a al menos un grupo hidroxilo unido a cualquier átomo de carbono a lo largo de una cadena de alquilo.

35 El término "aminoalquilo" se refiere a al menos un grupo amino primario o secundario unido a cualquier átomo de carbono a lo largo de una cadena de alquilo, en el que un grupo alquilo es el punto de fijación al resto de la molécula.

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

40 El término "dialquilamino" se refiere a un amino con dos sustituyentes alquilo, en el que el grupo amino es el punto de fijación al resto de la molécula.

45 El término "heteroaromático" o "heteroarilo" se refiere a sistemas anulares aromáticos monocíclicos de 5 a 7 miembros o bicíclicos de 8 a 10 miembros, pudiendo consistir cualquiera de sus anillos en uno a cuatro heteroátomos seleccionados de entre N, O o S, en los 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.

50 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.

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

60 El término "arilo" se refiere a sistemas anulares aromáticos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 12 carbonos en el anillo. Puede haber opcionalmente en el anillo sustituyentes alquilo. Los ejemplos incluyen benceno, bifenilo y naftaleno.

El término "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ que contiene un sustituyente arilo. Los ejemplos incluyen bencilo, feniletilo o 2-naftilmetilo.

65 El término "sulfonilo" se refiere al grupo -S(O)₂R_a, en el que R_a es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo. Un "agente de sulfonilación" añade el grupo -S(O)₂R_a a una molécula.

II. Usos terapéuticos

5 Los compuestos de Fórmula I representan nuevos y potentes inhibidores de proteínas tirosina quinasa, tal como c-fms, y pueden ser útiles en la prevención y el tratamiento de trastornos resultantes de las acciones de estas quinazinas.

10 La invención también proporciona compuestos para utilizarse en métodos de inhibición de una proteína tirosina quinasa que comprenden poner en contacto la proteína tirosina quinasa con una cantidad inhibidora eficaz de al menos uno de los compuestos de Fórmula I. Una tirosina quinasa preferente es c-fms. Los compuestos de la presente invención también son inhibidores de la actividad FLT3 tirosina quinasa. En una forma de realización de inhibición de una proteína tirosina quinasa, al menos uno de los compuestos de Fórmula I está combinado con un inhibidor de tirosina quinasa conocido.

15 En diversas formas de realización de la invención, las proteínas tirosina quinasa 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.

20 La invención proporciona adicionalmente compuestos para utilizarse en métodos de tratamiento del 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, la leucemia mieloide aguda, la leucemia linfocítica aguda, el cáncer de ovario, el cáncer uterino, el cáncer de mama, el cáncer de colon, el cáncer de estómago, la leucemia de células pilosas y el carcinoma no microcítico de pulmón. La invención también proporciona métodos para tratar 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.

30 La invención proporciona adicionalmente compuestos para utilizarse en métodos de tratamiento y de prevención de la metástasis derivada de cánceres que incluyen, pero no se limitan al cáncer ovárico, el cáncer uterino, el cáncer de mama, el cáncer de colon, el cáncer de estómago, la leucemia de células pilosas y el carcinoma no microcítico de pulmón.

35 La invención proporciona adicionalmente compuestos para utilizarse en métodos para el tratamiento de la osteoporosis, la enfermedad de Paget y otras enfermedades en las que la resorción ósea interviene en la morbilidad incluida la artritis, el fallo de una prótesis, el sarcoma osteolítico, el mieloma y la metástasis tumoral a hueso como ocurre con frecuencia en los cánceres, incluidos pero no limitados al cáncer de mama, el cáncer de próstata y el cáncer de colon.

40 La invención también proporciona compuestos para utilizarse en métodos de tratamiento del dolor, en particular el dolor esquelético debido a la metástasis tumoral o la artrosis, así como el dolor visceral, inflamatorio y neurogénico.

45 La invención también proporciona compuestos para utilizarse en métodos de tratamiento de enfermedades cardiovasculares, inflamatorias y autoinmunitarias en los 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, el fallo de una prótesis, la sarcoidosis, la enfermedad pulmonar obstructiva congestiva, el asma, la pancreatitis, la infección por VIH, la psoriasis, la diabetes, un tumor relacionado con la angiogénesis, la degeneración macular relacionada con la edad, la retinopatía diabética, la reestenosis, 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. Las enfermedades autoinmunitarias tales como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren, la esclerosis múltiple o la uveítis, también pueden tratarse con los compuestos de la presente invención.

60 Cuando se emplean como inhibidores de la proteína tirosina quinasa, los compuestos de la invención pueden administrarse en una cantidad eficaz dentro del intervalo de dosis 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 simultáneos y no relacionados.

65 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 adecuado. Los 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 tales como sales de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como sales dicitclohexilamino 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 cumpla con su propósito. 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 soluble en agua, por ejemplo, sales solubles en agua, soluciones ácidas, soluciones alcalinas, soluciones de dextrosa-agua, soluciones isotónicas de carbohidratos y complejos de inclusión de ciclodextrina.

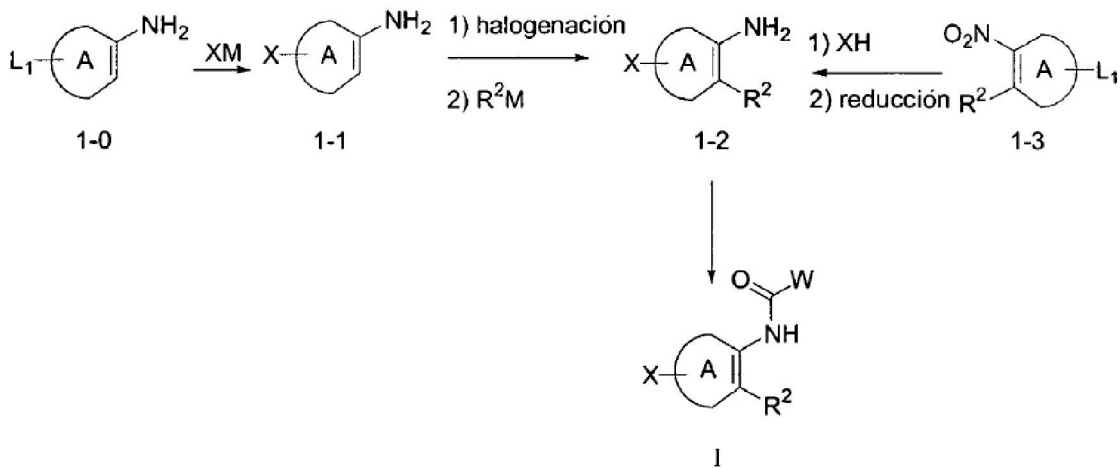
POLIMORFOS Y SOLVATOS

25 Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas cristalinas polimórficas o amorfas y como tal se pretenden incluir 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 enlace iónico y covalente, incluidos enlaces de hidrógeno. En determinados casos el solvato podrá aislarse, por ejemplo cuando se
30 incorporan en la red cristalina del sólido cristalino una o más moléculas de disolvente. El término "solvato" pretende abarcar la fase de solución y los solvatos aislables. Los ejemplos no limitativos de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos, y similares.

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

40 III. Métodos de preparación

Esquema 1



El Esquema 1 ilustra la metodología general para la preparación de los compuestos de Fórmula I.

65

Los compuestos de Fórmula 1-2 pueden obtenerse mediante orto-halogenación, preferentemente bromación, de compuestos aminados 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) o reactivos de estaño (reacciones de Stille, en las que R^2M es $R^2Sn(\text{alquilo})_3$) (para una revisión, véase N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem Rev.*, 95:2457 (1995), J. K. Stille, *Angew. Chem int. Ed. Engl.*, 25:508024 (1986) y A. Suzuki en *Metal-Catalyzed Coupling Reactions*, F. Deiderich, P. Stang, eds., Wiley VCH, Weinheim (1988)). Los compuestos de Fórmula 1-1 pueden estar disponibles en el mercado, o pueden utilizarse las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio anteriormente descritas para generar los compuestos de Fórmula 1-1 a partir del material de partida 1-0.

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 metal, 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, dimetoxietano (DME) o DMF.

Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse mediante la reacción de los compuestos de Fórmula 1-2 con ácidos carboxílicos $WCOOH$ 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 $WCOCl$ o ésteres activados WCO_2Rq (donde Rq es un grupo saliente, tal como pentafluorofenilo o *N*-succinimida). Las condiciones de reacción preferentes para el acoplamiento con $WCOOH$ son: cuando W es un furano, cloruro de oxalilo en DCM con DMF como catalizador para formar el cloruro de ácido $WCOCl$ y, a continuación, acoplamiento en presencia de una trialkilamina tal como DIEA; cuando W es un pirrol, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) y clorhidrato de 1-hidroxibenzotriazol-6-sulfonamidometilo (HOBt); y cuando W es un imidazol, las condiciones preferentes son hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBrOP) y diisopropiletilamina (DIEA) en DCM.

Se entiende que la sustitución opcional presente en el anillo A en la Fórmula I puede estar presente en los materiales de partida 1-1 ó 1-3 y, en tales casos, se llevará a través de la síntesis esbozada en el Esquema 1. Como alternativa, pueden introducirse diversos sustituyentes en los compuestos de Fórmula I de varias maneras que se describen más adelante para proporcionar la sustitución opcional que aparece para la Fórmula I. El grupo saliente " L_1 " presente en el anillo A en la Fórmula 1-0 ó 1-3, puede sustituirse antes o en cualquier etapa durante el Esquema 1. Cuando tales grupos salientes (preferentemente flúor o cloro) son activados por el grupo nitro de Fórmula 1-3 para el ataque nucleófilo, pueden someterse a sustitución aromática nucleófila directa mediante amoniaco y anión azida o mediante aminas, alcoholes, tioles y otros nucleófilos en presencia de una base adecuada tal como K_2CO_3 , *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) o NEt_3 . Cuando el grupo saliente es adecuado para los acoplamientos catalizados por metal (preferentemente bromo o trifluorometanosulfonilo), pueden realizarse varias reacciones de acoplamiento cruzado (tales como reacciones de Suzuki o de Stille como se ha analizado anteriormente para la introducción de R^2). Otras reacciones de acoplamiento catalizadas por metal que pueden emplearse incluyen la aminación y amidación aromática y heteroaromática (para una revisión, véase: S. L. Buchwald, *et al.*, *Top. Curr. Chem.*, 219:131-209 (2001) y J. F. Hartwig en "*Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*", Wiley Interscience, NY (2002)). Pueden emplearse reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal adicionales con 2,4,6-trimetilciclotriboroxano si L_1 es bromo, yodo o cloro activado mediante nitro para generar una sustitución metilo opcional (véase M. Gray, *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 41: 6237-40 (2000)).

En algunos casos, los sustituyentes iniciales pueden derivatizarse adicionalmente como se describe más adelante para proporcionar la sustitución final de Fórmula I.

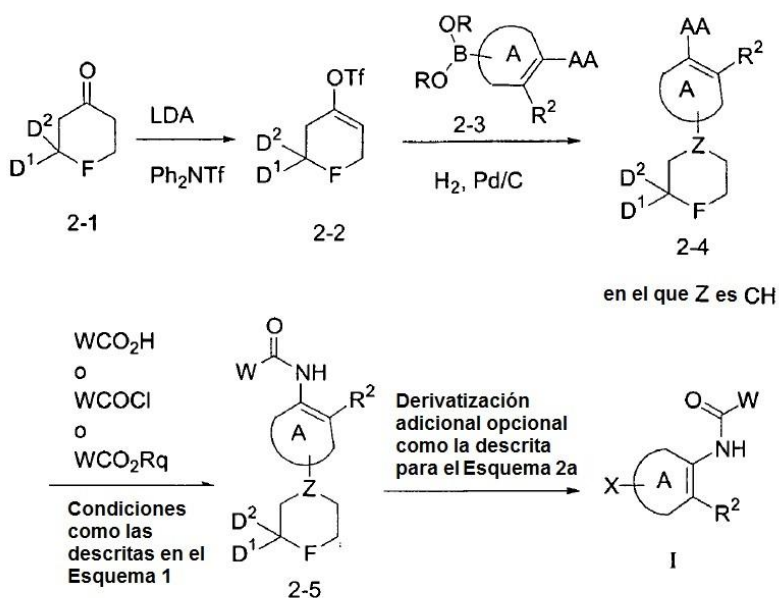
Un método alternativo para introducir sustituyentes heterocíclicos que contienen nitrógeno en el anillo A es formar el heterociclo a partir de un grupo amino en el anillo A. El grupo amino puede estar presente en un principio en el material de partida en una forma protegida o no protegida, o puede ser el resultado de la reducción de un grupo nitro que también puede estar presente en un principio en el material de partida o fijarse mediante una reacción de nitración. Además, el grupo amino puede formarse por reducción de un grupo azida que puede estar presente en el material de partida o ser el resultado de la sustitución aromática nucleófila de un haluro activado mediante anión azida como se mencionó anteriormente. El grupo amino también puede ser el resultado de la sustitución aromática nucleófila de un haluro activado (en, por ejemplo, un compuesto nitrohalogenado) mediante amoniaco o mediante el anión de un equivalente de amoniaco protegido, por ejemplo, carbamato de *t*-butilo. Si se introduce en forma protegida, la amina puede desprotegerse según los métodos convencionales de la literatura. (Para algunos ejemplos de grupos protectores de amina y métodos de desprotección véase: Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., NY (1991)). La reacción de formación del anillo implica el tratamiento del grupo amino de la anilina con un compuesto di-electrófilo opcionalmente sustituido adecuado, preferentemente un dihaluro o dicarbonilo, que da como resultado dos sustituciones en el grupo amino para formar un heterociclo opcionalmente sustituido. En el caso de los dihaluros, puede añadirse cualquiera de varias bases adecuadas como neutralizante de ácidos tal como carbonato potásico, hidróxido sódico, o una trialkilamina tal como trietilamina. Por lo tanto, el tratamiento con una bis(2-haloetil)amina tal como bis(2-cloroetil)amina o bis(2-bromoetil)amina

proporcionaría un anillo de piperazina (véase, por ejemplo, J. Med. Chem., 29:640-4 (1986) y J. Med. Chem., 46:2837 (2003)). La sustitución opcional en el nitrógeno de la amina del reactivo incorporaría una sustitución opcional en la amina terminal de la piperazina. Por ejemplo, el tratamiento con *N,N*-bis(2-cloroetil)anilina daría un grupo *N*-fenilpiperazino. El tratamiento con un bis(2-haloetil)éter o bis(2-haloetil)tioéter proporcionarían un anillo de morfolina o tiomorfolina, respectivamente.

Otro método alternativo para la sustitución directa para introducir sustituyentes heterocíclicos en el anillo A es formar el heterociclo a partir de un aldehído (es decir, a partir de un grupo formilo en el anillo A). El grupo formilo puede estar presente en un principio en el material de partida en una forma protegida o no protegida, o puede ser el resultado de cualquiera de varias reacciones de formilación conocidas en la literatura, incluida una reacción de Vilsmeier-Haack (para una revisión de la química de formilación, véase: G. A. Olah, *et al.*, Chem Rev., 87: (1987)) o mediante paraformilación de compuestos nitroaromáticos (véase: A. Katritzky y L. Xie Tetrahedron Lett., 37:347-50 (1996)).

Por último, se entiende que los compuestos de Fórmula I pueden derivatizarse adicionalmente. Los grupos protectores en los compuestos de Fórmula I pueden eliminarse según metodologías de síntesis convencionales (Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., NY (1991)) y, a continuación, pueden someterse a derivatización adicional. Los ejemplos de derivatización adicional de los compuestos de Fórmula I incluyen, pero no se limitan a: cuando los compuestos de Fórmula I contienen una amina primaria o secundaria, la amina puede hacerse reaccionar con aldehídos o cetonas en presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico (véase Abdel-Magid J. Org. Chem. 61, págs. 3849-3862, (1996)) para someterla a alquilación reductora; con cloruros de ácido o ácidos carboxílicos y un reactivo formador de enlaces amida como se ha descrito anteriormente para formar amidas; con cloruros de sulfonilo para formar sulfonamidias; con isocianatos para formar ureas; con haluros de arilo o de heteroarilo en presencia de un catalizador de paladio como se ha descrito anteriormente (véanse las anteriores referencias a Buchwald y Hartwig) para formar aril y heteroarilaminas. Además, cuando los compuestos de las Fórmulas I contienen un haluro de arilo y haluro de heteroarilo, estos compuestos pueden someterse a reacciones catalizadas por metal con ácidos borónicos (por ejemplo, acoplamientos de Suzuki o de Stille como se ha descrito anteriormente), o aminas o alcoholes (acoplamientos de tipo Buchwald o de tipo Hartwig, véanse las anteriores referencias a Buchwald y Hartwig). Cuando los compuestos de las Fórmulas I contienen un grupo ciano, este grupo puede hidrolizarse a amidas o ácidos en condiciones ácidas o básicas. Las aminas básicas pueden oxidarse a *N*-óxidos y, a la inversa, los *N*-óxidos pueden reducirse a aminas básicas. Cuando los compuestos de Fórmula I contienen un sulfuro, ya sea cíclico o acíclico, el sulfuro puede oxidarse adicionalmente a los correspondientes sulfóxidos o sulfonas. Los sulfóxidos pueden obtenerse por oxidación mediante un oxidante apropiado tal como un equivalente de (ácido *meta*-cloroperbenzoico) MCPBA o mediante tratamiento con NaIO_4 (véase, por ejemplo, J. Regan, *et al.*, 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).

Esquema 2a



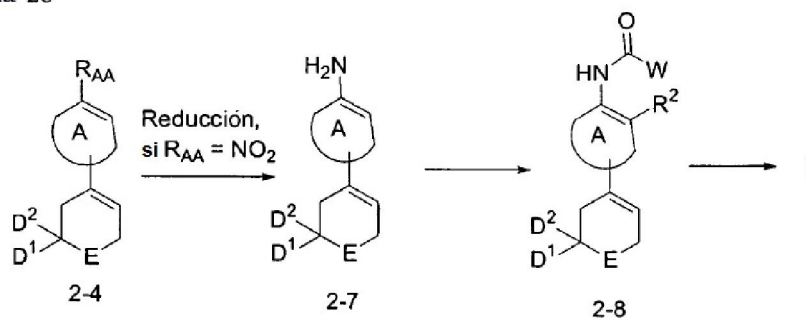
El Esquema 2a ilustra una vía hacia los compuestos de Fórmula I. F representa $-NQ_aQ_bR^3$, $-O-$, S, SO o SO_2 , y AA representa $-NH_2$ o $-NO_2$. D^1 y D^2 se muestran sólo con fines ilustrativos; los expertos en la materia reconocen que también pueden estar presentes D^5 , D^6 , D^7 , D^8 . Las cetonas de fórmula 2-1 pueden convertirse en un triflato de vinilo de fórmula 2-2 mediante tratamiento con una base no nucleófila tal como LDA y, a continuación, inmovilización del enolato resultante con un reactivo de triflación tal como anhídrido trifluorometanosulfónico o preferentemente N-feniltrifluorometanosulfonimida. El acoplamiento de Suzuki de ácidos borónicos o ésteres de boronato de fórmula 2-3 a triflatos de vinilo de fórmula 2-2 puede proporcionar los compuestos de fórmula 2-4 en los que $Z = C$ (Synthesis, 993 (1991)).

Para los compuestos de fórmula 2-4 el tratamiento con Pd/C puede reducir la olefina (y el nitro si $AA = NO_2$) para dar $Z = CH$, $AA = NH_2$. Los compuestos de fórmula 2-4 en los que F representa $-SO_2$ pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula 2-4 en los que $AA = -NO_2$ y F es un sulfuro ($F = -S-$) por oxidación con MCPBA u otros métodos descritos en el Esquema 1. A continuación, el grupo nitro puede reducirse con Pd/C para reducir tanto el nitro como la olefina.

A continuación, los compuestos de fórmula 2-4 ($AA = NH_2$) se convierten en compuestos de fórmula 2-5 (que también representa los compuestos de las Fórmulas I si no se necesitan modificaciones adicionales) como se describe en el Esquema 1.

Los compuestos de fórmula 2-5 pueden modificarse adicionalmente para proporcionar compuestos de Fórmula I adicionales. Por ejemplo, en los casos en los que F es $-NQ_aQ_bR^3$, Q_aQ_b = un enlace directo, y R^3 representa un grupo protector BOC (CO_2tBu), pudiendo eliminarse el grupo BOC según la metodología convencional tal como ácido trifluoroacético (TFA) en DCM (Greene y Wuts, *ibid.*) para proporcionar una amina secundaria que, a continuación, puede derivatizarse adicionalmente para proporcionar compuestos de Fórmula I. La derivatización adicional incluye, pero no se limita a: reacciones con aldehídos o cetonas en presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico para proporcionar compuestos de Fórmula II en los que $F = -NCH_2R^3$ (A. F. Abdel-Magid, *ibid.*); con cloruros de ácido o con ácidos carboxílicos y un reactivo formador de enlaces amida (como se describe en el Esquema 1) para proporcionar los compuestos de la Fórmula II en los que $F = -NCOR^3$; con cloruros de sulfonilo (como se describe en el Esquema 1) para proporcionar compuestos de Fórmula I en los que $F = -NSO_2R_a$; con isocianatos (como se describe en el Esquema 1) para proporcionar compuestos de Fórmula II en los que $F = -NCONR_aR_b$; o someterse a reacciones de sustitución catalizadas por metal como se esboza en el Esquema 1 para proporcionar compuestos de Fórmula I en los que $F = -NR^3$. (S. L. Buchwald, *et al.*, *ibid.*; J. H. Hartwig, *ibid.*) Para el ejemplo anterior, R_a y R_b son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo.

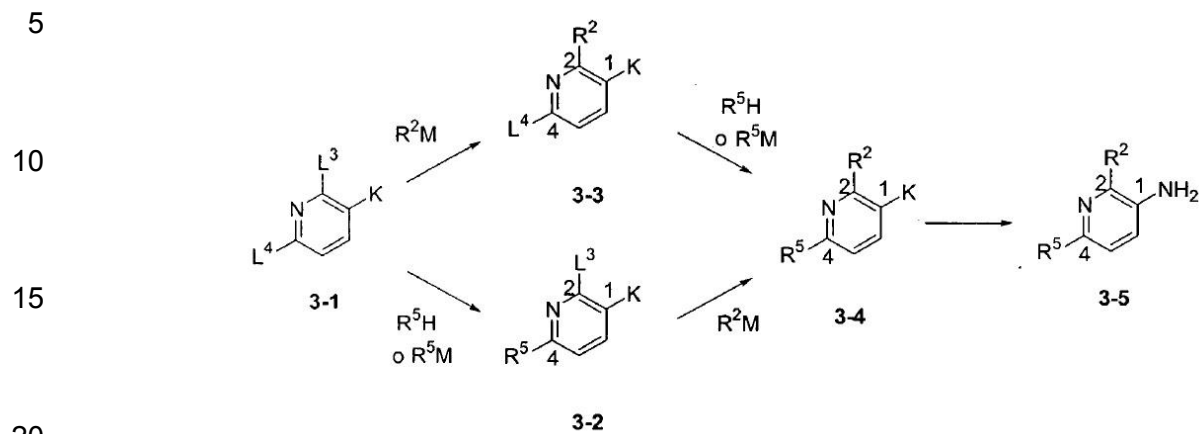
Esquema 2b



El Esquema 2b ilustra una modificación del Esquema 2a para sintetizar compuestos parcialmente insaturados de Fórmula I. E representa $-NQ_aQ_bR^3$, $-O-$ ($D^1 = D^2 = H$), $-S-$ ($D^1 = D^2 = H$), $-SO-$ ($D^1 = D^2 = H$), o $-SO_2-$ ($D^1 = D^2 = H$), y R_{AA} representa $-NH_2$ o $-NO_2$. Los compuestos de fórmula 2-4 se preparan como se muestra en el Esquema 2. Si $R_{AA} = -NO_2$, el grupo nitro debe reducirse mediante un método que no reduzca las olefinas, tal como hierro y cloruro de amonio. Si R_{AA} de la fórmula 2-4 es un grupo amino, no se necesita ninguna etapa y los compuestos de fórmula 2-4 también son compuestos de fórmula 2-7. Para preparar los compuestos de fórmula 2-7 en los que $E = -SO_2-$ o $-SO-$, la oxidación del sulfuro debe realizarse en el compuesto 2-4 en el que $R_{AA} = -NO_2$ como se ha descrito anteriormente, seguido de nitrorreducción.

III. Métodos de preparación

Esquema 3



25

El Esquema 3 ilustra la preparación de productos intermedios para la síntesis de compuestos de Fórmula I, en los que el anillo A es piridilo, y R^5 es la sustitución opcional en el anillo A o uno de los sustituyentes heterocíclicos como se define en la Fórmula I. $K = NH_2$ u otros grupos funcionales tales como NO_2 , $COOH$ o $COOR$ que finalmente pueden convertirse en un grupo amino mediante métodos conocidos de la literatura tal como reducciones para NO_2 (como se ha analizado para el Esquema 1) o reordenamiento de Curtius para $COOH$ (para una revisión, véase *Organic Reactions*, 3: 337 (1947)). L^3 y L^4 son halógenos. ($K = COOH$ también puede formarse a partir de $K = COOR$ mediante hidrólisis simple catalizada por bases o ácidos).

30

En general, la selectividad y el orden en la introducción de R^2 y R^5 pueden conseguirse mediante la reactividad relativa de los halógenos L^3 y L^4 elegidos en el compuesto (3-1), la selectividad intrínseca del heterociclo y/o las condiciones de reacción empleadas. Un ejemplo de uso de la reactividad relativa de los halógenos L^3 y L^4 en la introducción selectiva de R^2 y R^5 incluiría la situación en la que, en los compuestos de Fórmula 3-1 en los que L^3 es un grupo fluoro y L^4 es un grupo bromo, puede conseguirse el desplazamiento selectivo del grupo fluoro por un nucleófilo seguido de la sustitución del grupo bromo restante mediante química de sustitución catalizada por metal (tal como las reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki o de Stille como se esboza adicionalmente más adelante). De manera similar en los compuestos de Fórmula 3-1 en los que uno de L^3 y L^4 es un grupo yodo y el otro es un grupo bromo o cloro, puede conseguirse la química de sustitución catalizada por metal selectiva (tal como las reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki o de Stille, o las aminaciones de Buchwald/Hartwig como se analiza adicionalmente más adelante) en el grupo yodo seguida del reemplazo del grupo bromo o cloro restante mediante otra reacción de sustitución catalizada por metal.

45

Como se ilustra en el Esquema 3, puede sustituirse primero el grupo saliente L^3 en la Fórmula 3-1 para obtener compuestos de Fórmula 3-3, o puede sustituirse primero el grupo saliente L^4 para obtener el compuesto de Fórmula 3-2. A continuación, pueden hacerse reaccionar los compuestos 3-2 ó 3-3 para desplazar L^3 o L^4 para proporcionar el compuesto de Fórmula 3-4.

50

Por lo tanto, puede utilizarse un desplazamiento nucleófilo directo o aminación catalizada por metal del compuesto de Fórmula 3-1 con una amina secundaria, amoniaco o una amina protegida tal como carbamato de *terc*-butilo (para una revisión, véase *Modern Amination Methods*: Ricci, A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2000), para introducir R^5 en las Fórmulas 3-2 ó 3-3 en las que R^5 es una amina primaria o secundaria, un grupo amino (NH_2) y un equivalente de amina o un grupo amino protegido. El acoplamiento catalizado por metal del compuesto 3-1 con ácidos borónicos o ésteres de boronato (reacción de Suzuki, $M =$ grupo ácido borónico o grupo éster de boronato) o con compuestos organoestánicos (reacción de Stille, $M = SnR_3$, en el que $R =$ alquilo y los demás sustituyentes como se ha definido anteriormente, como se describe en el Esquema 1) puede proporcionar los compuestos de las Fórmulas 3-2 ó 3-3.

60

El compuesto 3-2 puede convertirse adicionalmente en el compuesto 3-4 mediante acoplamiento de Suzuki o de Stille catalizado por metal como se ha descrito anteriormente. L^4 en el compuesto 3-3 también puede sustituirse posteriormente con R^5 para obtener los compuestos de Fórmula 3-4, nuevamente, mediante una sustitución nucleófila directa o reacción catalizada por metal con un nucleófilo o mediante la misma reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metal como se ha descrito anteriormente. Cuando R^5 en las fórmulas (3-2, 3-3 ó 3-4) es una amina protegida y K no es un grupo amino, puede desprotegerse para desenmascarar la funcionalidad amino. A continuación, esta funcionalidad amino puede derivatizarse adicionalmente como se describe en el Esquema 1.

65

Cuando el grupo K en la Fórmula 3-4 no es un grupo amino (tal como la funcionalidad descrita anteriormente), puede convertirse en un grupo amino según métodos conocidos de la literatura (véase, por ejemplo *Comprehensive*

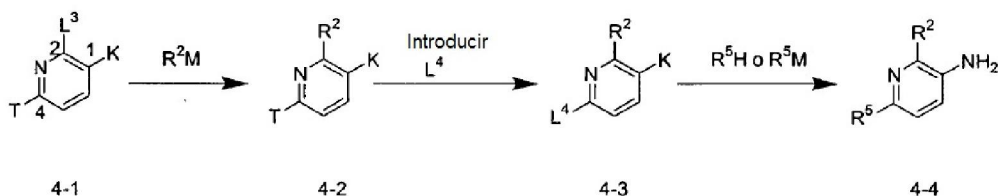
Organic Transformations: Larock, R.S.; Wiley and Sons Inc., EE.UU., 1999) y la amina 3-5 resultante puede emplearse en reacciones de formación de enlace amida como se describe en el Esquema (1) para obtener los compuestos de Fórmula I. Cuando K en la Fórmula 3-4 es un grupo amino, puede utilizarse directamente en el acoplamiento amida como se ha descrito anteriormente.

5

Esquema 4a

10

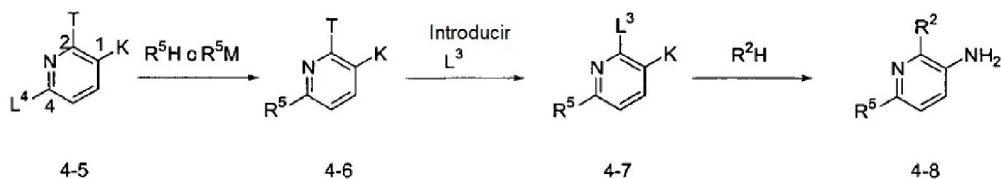
15



Esquema 4b

20

25



30

35

40

45

50

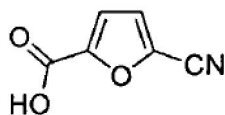
Los esquemas 4a y 4b ilustran la preparación de productos intermedios que se modificarán adicionalmente según el Esquema 3 a partir de un compuesto monohalo-sustituido de las Fórmulas 4-1 y 4-5, introduciendo el segundo grupo saliente después de haberse terminado la sustitución del primero. Éstos también pueden utilizarse para la síntesis de los compuestos de Fórmula I en los que el anillo A es una piridina y R⁵ es la sustitución opcional en el anillo A o uno de los sustituyentes heterocíclicos. Como en el Esquema 3, las posiciones restantes en el anillo de piridina pueden sustituirse como se describe en la Fórmula I. K = NH₂ u otros grupos funcionales tales como NO₂, COOH o COOR que finalmente pueden convertirse en un grupo amino mediante métodos conocidos de la literatura tales como reducciones o reordenamiento de Curtius como se describe en el Esquema 3. L³ y L⁴ son halógenos. En estos compuestos, T es H o es un grupo funcional tal como OH que puede convertirse en grupos salientes L³ o L⁴ tales como halógeno, triflato o mesilato mediante métodos conocidos de la literatura (véase, por ejemplo, Nicolai, E., *et al.*, J. Heterocyclic Chemistry, 31, (73), (1994)). El desplazamiento de L³ en el compuesto de Fórmula 4-1 o L⁴ en la Fórmula 4-5 mediante los métodos descritos en el Esquema 3, puede producir los compuestos de las Fórmulas 4-2 y 4-6. En este punto, el sustituyente T de los compuestos 4-2 ó 4-6 puede convertirse en un grupo saliente L⁴ o L³ (preferentemente un halógeno) mediante métodos convencionales para proporcionar los compuestos de las Fórmulas 4-3 y 4-5. Por ejemplo, cuando T = OH, los reactivos preferentes para efectuar esta transformación son cloruro de tionilo, PCl₅, POCl₃ o PBr₃ (para algunos ejemplos, véase Kolder, Hertog., Recl. Trav. Chim. Pays-Bas; 285, (1953) e Iddon, B, *et al.*, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1., 1370, (1980)). Cuando T = H, éste puede halogenarse directamente (preferentemente bromarse) para proporcionar los compuestos de las Fórmulas 4-3 ó 4-7 (véase, por ejemplo, Canibano, V. *et al.*, Synthesis, 14, 2175, (2001)). Las condiciones preferentes para la bromación son NBS en un disolvente adecuado tal como DCM o acetonitrilo.

55

Ejemplo 1

Ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico

60



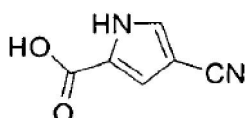
65

Se añadió a un matraz con una barra de agitación y columna de Vigreux en atmósfera de Ar, ácido 2-formil-5-furancarboxílico (2,8 g, 20 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (2,7 g, 40 mmol) y piridina seca (50 ml). La mezcla se calentó a 85°C, se añadió anhídrido acético (40 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas. Después de enfriar a 60°C, se añadió agua (250 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 70 horas. Se acidificó la mezcla a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con diclorometano-isopropanol 3:1 (8 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color tostado (1,26 g, 46%). ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 14,05 (br s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 3,8 Hz).

10 Ejemplo 2

Ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico

15

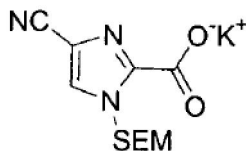


20 Se preparó el compuesto del título mediante el procedimiento de la literatura (Loader y Anderson, *Canadian J. Chem.* 59:2673 (1981)). ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 12,70 (br s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,13 (s, 1H).

Ejemplo 3

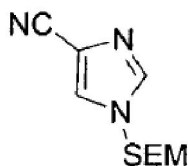
25 **Sal potásica de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato**

30



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

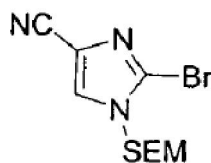
40



45 Se agitó durante 10 horas, a temperatura ambiente, un matraz cargado con imidazol-4-carbonitrilo (0,5 g, 5,2 mmol) (*Synthesis*, 677, 2003), cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEMCl) (0,95 ml, 5,3 mmol), K₂CO₃ (1,40 g, 10,4 mmol) y acetona (5 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml) y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄. 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 (CH₄), m/z) Calculado para C₁₀H₁₇N₃OSi, 224,1 (M+H), encontrado 224,1.

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

55



60

65 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 CCl₄ (10 ml) se añadió NBS (0,61 g, 3,4 mmol) y AIBN (cat.), y la mezcla se calentó a 60°C durante 4 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con NaHCO₃ (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ 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 proporcionar 0,73 g (77%) de un sólido amarillo. Espectro de masas (CI (CH₄), m/z) Calculado para C₁₀H₁₆BrN₃OSi, 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



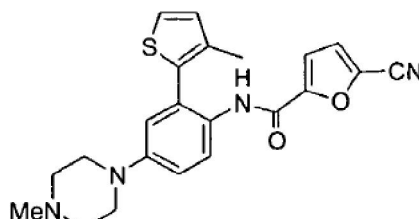
A una solución de 2-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo (0,55 g, 1,8 mmol) (preparado como en la etapa anterior) en THF (6 ml) a -40°C se añadió, gota a gota, una solución de i-PrMgCl 2M en THF (1 ml). La reacción se dejó en agitación durante 10 minutos a -40°C y, a continuación, se enfrió a -78°C, y se añadió cianoformiato de etilo (0,3 g, 3,0 mmol). Se dejó que la reacción alcanzase la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se interrumpió con solución acuosa saturada de NH₄Cl, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con salmuera (2 x 20 ml), y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ 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 0,4 g (74%) de un aceite incoloro. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₁₃H₂₁N₃O₃Si, 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 (0,4 g, 1,3 mmol) (preparado como en la etapa anterior) en etanol (3 ml) se añadió una solución de KOH 6M (0,2 ml) 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. ¹H-RMN (400 MHz CD₃OD) δ 7,98 (s, 1H), 5,92 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 0,94 (m, 2H), 0,00 (s, 9H). Espectro de masas (ESI-neg, m/z) Calculado para C₁₁H₁₇N₃O₃Si, 266,1 (M-H), encontrado 266,0.

Ejemplo 4

[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico



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

Se añadió 2-bromo-4-fluoronitrobenzoceno (949 mg, 4,31 mmol) en dos porciones a N-metilpiperazina pura (8 ml) a 0°C y se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 60°C durante 1 hora, y, a continuación, se diluyó con 50 ml de EtOAc y se vertió en H₂O (50 ml). Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para proporcionar 580 mg (45%) del compuesto del título como un sólido amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₁₁H₁₄BrN₃O₂, 300,0 (M+H), encontrado 300,1.

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

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

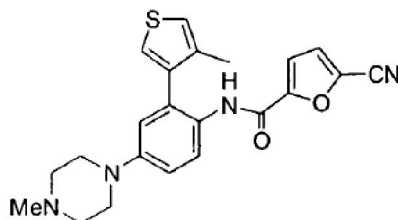
c) 1-metil-4-[3-(3-metil-tiofen-2-il)-4-nitro-fenil]-piperazina

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

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

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

Ejemplo 5

[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(4-metil-tiofen-3-il)fenil]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico**a) 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-tiofen-3-il)-[1,3,2]dioxaborolano**

Mediante un procedimiento similar al Ejemplo 4, etapa (b), se trató 3-bromo-4-metil-tiofeno (571 mg, 3,2 mmol) con n-BuLi (1,41 ml, 2,5 M/hexanos) y, a continuación, se dejó reaccionar con 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (775 µl, 3,8 mmol) para proporcionar 189 mg (26%) del compuesto del título como un aceite incoloro. ¹H-RMN (EDCl₃, 400 MHz): δ 1,32 (s, 12H), 2,42 (s, 3H), 6,90-6,91 (m, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 2,9 Hz).

b) 1-metil-4-[3-(4-metil-tiofen-3-il)-4-nitrofenil]-piperazina

Mediante un procedimiento similar al Ejemplo 4, etapa (c), se dejaron reaccionar 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina (162 mg, 0,54 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-tiofen-3-il)-[1,3,2]dioxaborolano (145 mg, 0,64 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (37 mg, 6% en moles) para proporcionar 108 mg (71%) del compuesto del título como un sólido amarillo. ¹H-RMN (EDCl₃, 400 MHz): δ 2,02 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,55-2,57 (m, 4H), 3,42-3,45 (m, 4H), 6,66 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 6,87 (s, 1H), 6,99-7,00 (m, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 9,2 Hz).

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

Mediante un procedimiento similar al Ejemplo 4, etapa (d), se agitó 1-metil-4-(3-(4-metil-tiofen-3-il)-4-nitro-fenil)-piperazina (100 mg, 0,32 mmol) con 80 mg de Pd-C al 5% en atmósfera de H₂ para proporcionar 82 mg (89%) del compuesto del título como un aceite oscuro, que se utilizó inmediatamente sin purificación adicional. Espectro (ESI, m/z): calculado para C₁₆H₂₁N₃S, 288,15 (M+H), encontrado 288,1.

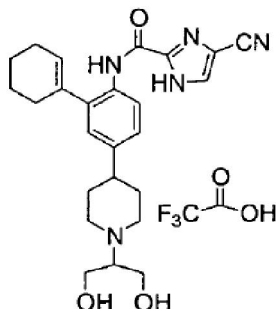
d) [4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(4-metil-tiofen-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico

Mediante un procedimiento similar al Ejemplo 9, etapa (c), se dejó reaccionar cloruro de 5-ciano-furan-2-carbonilo (64 mg, 0,41 mmol, preparado como en el Ejemplo 9, etapa (c)) con 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(4-metil-

tiofen-3-il)-fenilamina (80 mg, 0,27 mmol, preparada como en la etapa anterior) en presencia de DIEA (0,10 ml, 0,59 mmol) para proporcionar 25,8 mg (24%) del compuesto del título como un sólido amarillo. ¹H-RMN (EDCl₃, 400 MHz): δ 2,09 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,59-2,60 (m, 4H), 3,24-3,26 (m, 4H), 6,83 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 6,98-7,06 (m, 2H), 7,14-7,21 (m, 3H), 7,96 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, J = 9,0 Hz). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₂₂H₂₂N₄O₂S, 407,1 (M+H), encontrado 407,1.

Ejemplo 6

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



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

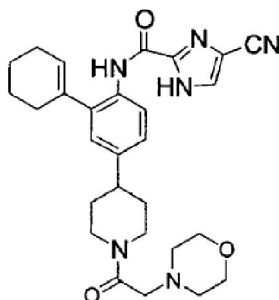
A una suspensión de sal del ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (81 mg, 0,16 mmol, preparada como en el Ejemplo 14, etapa (b)) en CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió NEt₃ (33 µl, 0,24 mmol). A continuación, se trató la solución con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

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

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

Ejemplo 7

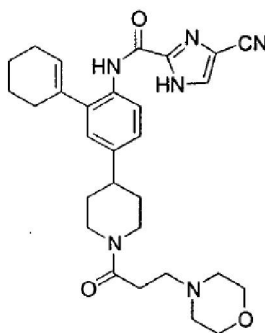
{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



A una solución de éster etílico del ácido morfolin-4-il-acético (117 mg, 0,67 mmol) en etanol (4 ml) se añadió KOH 6N (110 μ l, 0,67 mmol) con una jeringa y se siguió agitando durante 3 horas. La concentración a vacío proporcionó 122 mg (100%) de la sal potásica del ácido morfolin-4-il-acético. A una mezcla de sal potásica del ácido morfolin-4-il-acético (29 mg, 0,15 mmol), sal del ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (65,1 mg, 0,13 mmol, preparada como en el Ejemplo 14, etapa (b)) y PyBroP (93 mg, 0,19 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) se añadió DIEA (51 μ l, 0,29 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante la noche. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml), se lavó con H_2O (2 x 25 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. La purificación del producto bruto mediante TLC preparativa en gel de sílice proporcionó 8,1 mg (12%) del compuesto del título como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 1,68-2,04 (m, 5H), 2,20-2,29 (m, 4H), 2,53-2,78 (m, 5H), 3,09-3,23 (m, 6H), 3,35-3,40 (m, 1H), 3,72 (br s, 4H), 4,16-4,22 (m, 1H), 4,73-4,77 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,12 (dd, 1 H, J = 0,6, 8,0 Hz), 7,73 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 9,48 (s, 1H); Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_3$, 503,27 (M+H), encontrado 503,1.

Ejemplo 8

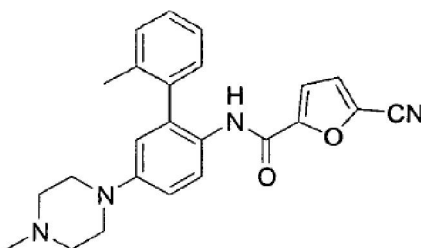
[2-ciclohex-1-enil-4-[1-(3-morfolin-4-il-propionil)-piperidin-4-il]-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



A un matraz que contenía sal potásica del ácido 3-morfolin-4-il-propiónico (94 mg, 0,47 mmol, preparada a partir de éster etílico del ácido 3-morfolin-4-il-propiónico exactamente como se describe en el Ejemplo 7, sal del ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (179 mg, 0,36 mmol, preparada como en el Ejemplo 14 (b)), EDCI (83 mg, 0,43 mmol) y HOBT (68 mg, 0,5 mmol) se añadió DMF (4 ml). A la suspensión en agitación se añadió DIEA (157 μ l, 0,9 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante la noche. La reacción se diluyó con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se concentraron a vacío y el producto bruto se purificó mediante TLC preparativa en gel de sílice para proporcionar 10,4 mg (6%) del compuesto del título como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 1,49-1,93 (m, 5H), 2,22-2,31 (m, 3H), 2,52 (br s, 4H), 2,58-2,63 (m, 3H), 2,74-2,76 (m, 4H), 3,10-3,17 (m, 2H), 3,72 (br s, 4H), 3,97-4,02 (m, 2H), 4,76-4,81 (m, 2H), 5,81-5,82 (m, 1H), 6,81-6,82 (m, 1H), 6,99-7,00 (m, 1H), 7,09-7,13 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 9,51 (s, 1H); Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_3$, 517,28 (M+H), encontrado 517,3.

Ejemplo 9

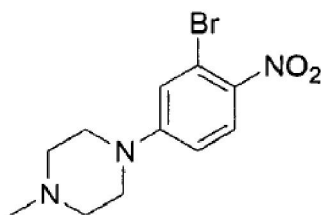
[2'-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico



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

5

10



15

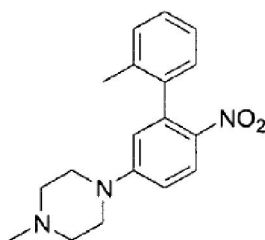
20

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

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

25

30



35

40

45

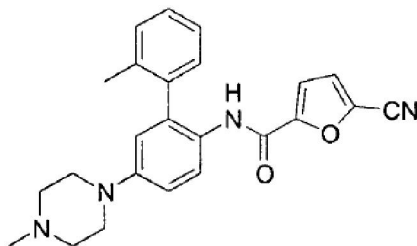
A una mezcla de 200 mg (0,666 mmol) de 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-4-metilpiperazina (preparada como en la etapa anterior), 136 mg (0,999 mmol) y 77,0 mg (0,0666 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) en atmósfera de Ar, se añadieron 4,0 ml de dimetoxietano desgasificado (DME) y 400 µl (0,799 mmol) de solución acuosa de Na₂CO₃ 2,0 M. La mezcla se calentó con agitación en atmósfera de Ar a 80°C durante 14 horas. La mezcla enfriada (temperatura ambiente) se concentró y se sometió a cromatografía en una columna de sílice SPE 10-g con MeOH al 1%-5% en diclorometano-hexano (1:1). Las fracciones de producto se trataron con 80 mg de carbón activo, se filtraron, se concentraron y, a continuación, se volvieron a someter a cromatografía en una columna similar con EtOH al 1%-3%-diclorometano para proporcionar 265 mg del compuesto del título como una resina amarilla (75% de pureza mediante ¹H-RMN como una mezcla con trifenilfosfina) que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional: Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₁₁H₂₁N₃O₃, 312,2 (M+H), encontrado 312,2.

c) [2'-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico

50

55

60



65

Una mezcla de 140 mg (0,337 mmol basándose en un 75% de pureza) de 1-metil-4-(2'-metil-6-nitro-bifenil-3-il)-piperazina (preparada como en la etapa anterior) y 70 mg de paladio sobre carbono al 10% (Degussa tipo E101-NEW, Aldrich, 50% en peso de agua) en 5 ml de THF, se agitó energicamente en atmósfera de globo de hidrógeno

durante 1 hora. La mezcla se filtró (Celite), se lavó con diclorometano (2 x 2 ml) y la solución de la anilina resultante se sometió a atmósfera de Ar y se utilizó inmediatamente en la siguiente reacción.

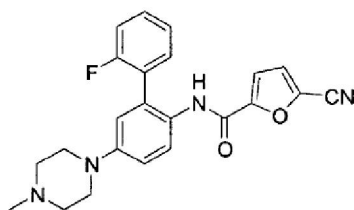
5 Simultáneamente a la reducción anterior, se trataron 55,4 mg (0,404 mmol) de ácido 5-cianofuran-2-carboxílico (preparado como en el Ejemplo 1) en 2,5 ml de diclorometano anhidro en un tubo de secado con CaSO₄, con 52,9 µl (0,606 mmol) de cloruro de oxalilo seguido de 10 µl de DMF anhidro. La solución se agitó durante 25 minutos y se concentró rápidamente a vacío a 20°C-25°C. El cloruro de 5-ciano-furan-2-carbonilo resultante se
10 sometió a alto vacío durante 2-3 minutos y, a continuación, se sometió inmediatamente a atmósfera de Ar, se enfrió a 0°C en un baño de hielo, y se trató con la solución de anilina producida anteriormente seguido de 141 µl (0,808 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA). Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a vacío, y el residuo resultante se sometió a cromatografía en una columna de sílice SPE 20-g con EtOH al 2%-10%-diclorometano para dar una resina amarilla (que se cristalizó a partir del EtOAc-hexano) para
15 proporcionar 17,2 mg (13%) del compuesto del título puro como un amarillo sólido junto con 70,3 mg del compuesto del título impuro. La fracción impura se disolvió en 50 ml de EtOAc, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃-K₂CO₃ 1M (1:1, 2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar 43,4 mg (32%) de compuesto del título adicional como un sólido amarillo cristalino (rendimiento total del 45%). ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 8,32 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,73 (br s, 1H), 7,34-7,54 (m, 3H), 7,25 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,12, 7,14 (AB q, 2H, J = 3,7 Hz), 7,01 (dd, 1H, J = 9,0, 2,8 Hz), 3,25-3,27 (m, 4H), 2,59-2,62 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), y 2,15 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₂₁H₂₄N₄O₃, 401,2 (M+H), encontrado 401,1.

20 Ejemplo: 10

[2'-fluoro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico

25

30

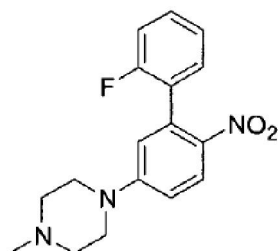


35

a) 1-(2'-fluoro-6-nitro-bifenil-3-il)-4-metil-piperazina

40

45



50

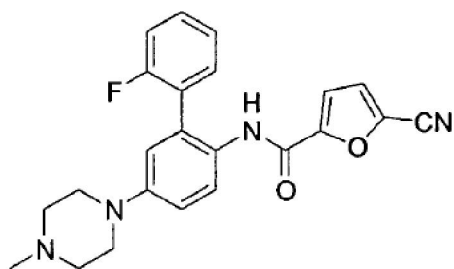
55

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 9, etapa (b) utilizando 75,0 mg (0,250 mmol) de 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina (preparada como en el Ejemplo 9, etapa (a)), 136 mg (0,999 mmol) de ácido 2-fluorofenilborónico, 26,8 mg (0,0232 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y 400 µl (0,799 mmol) de solución acuosa de Na₂CO₃ 2,0 M en DME salvo que la mezcla se calentó durante 22 horas. La cromatografía en una columna de sílice SPE 5-g con MeOH al 1%-5% en diclorometano-hexano (1:1) proporcionó 95,0 mg del compuesto del título (76% de pureza mediante ¹H-RMN como una mezcla con trifenilfosfina) como una resina amarilla que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₁₇H₁₈FN₃O₃, 316,1 (M+H), encontrado 316,2.

60

b) [2'-fluoro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico

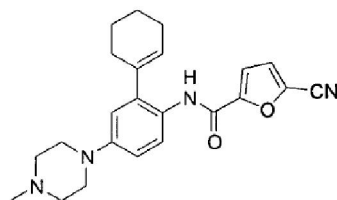
65



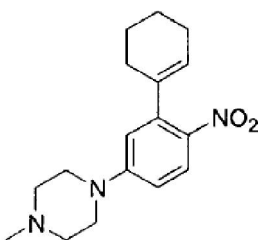
Se siguió el procedimiento del Ejemplo 9, etapa (c) utilizando 93,2 mg (0,225 mmol basándose en un 76% de pureza) de 1-(2'-fluoro-6-nitro-bifenil-3-il)-4-metil-piperazina (preparada como en la etapa anterior), 46 mg de paladio sobre carbono al 10%, 37,0 (0,270 mmol) de ácido 5-cianofuran-2-carboxílico (preparado como en el Ejemplo 1), 35,3 μ l (0,405 mmol) de cloruro de oxalilo, 5,0 μ l de DMF anhidro y 94,1 μ l (0,540 mmol) de DIEA. La cromatografía en una columna de sílice SPE 5-g con MeOH al 1%-4%-diclorometano proporcionó 69,8 mg (77%) del compuesto del título como una resina amarilla. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 8,04 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,93 (br s, 1H), 7,434-7,48 (m, 1H), 7,37 (td, 1H, J = 7,5, 1,8 Hz), 7,22-7,31 (m, 2H), 7,13, 7,18 (AB q, 2H, J = 3,7 Hz), 7,02 (dd, 1H, J = 9,0, 2,9 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 3,24-3,27 (m, 4H), 2,57-2,60 (m, 4H), y 2,36 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_2$, 405,2 (M+H), encontrado 405,2.

Ejemplo 11

[2-ciclohex-1-enil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico

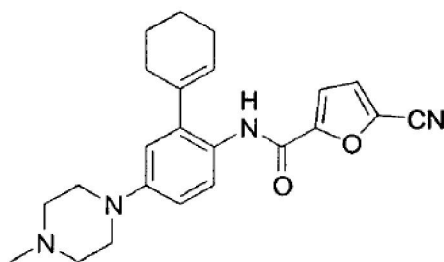


a) 1-(3-ciclohex-1-enil-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina



Se trató una mezcla de 102 mg (0,340 mmol) de 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina (preparada como en el Ejemplo 9, etapa (a)), 59,7 mg (0,474 mmol) de ácido ciclohexen-1-il borónico, 43,8 mg (0,0379 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) en atmósfera de Ar, con 206 μ l (0,412 mmol) de solución acuosa desgasificada de Na_2CO_3 2,0 M, 0,6 ml de tolueno anhidro desgasificado y 0,2 ml de EtOH anhidro desgasificado y la mezcla se calentó a 100°C durante 21 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en EtOAc (10 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. La cromatografía en una columna de sílice SPE 5-g con EtOH al 1%-3% en diclorometano proporcionó 126 mg del compuesto del título (74% de pureza mediante RP-HPLC (columna C18) como una mezcla con trifenilfosfina) como un aceite amarillo que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$, 302,2 (M+H), encontrado 302,2.

b) [2-ciclohex-1-enil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico



5

10

15

A 122 mg (0,299 mmol basándose en un 74% de pureza) de 1-(3-ciclohex-1-enil-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina (preparada como en la etapa anterior) en 5,0 ml de EtOH-agua (2:1) se añadieron 83,8 mg (1,50 mmol) de polvo de hierro y 160 mg (2,99 mmol) de NH_4Cl y la mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de Ar durante 12 horas. Se añadieron 83,8 mg (1,50 mmol) más de polvo de hierro, y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se vertió en EtOAc (12 ml), se filtró (Celite), se lavó con EtOAc (2 x 4 ml), se concentró a vacío y se disolvió en THF anhidro (4,0 ml). La solución de anilina resultante se sometió a atmósfera de Ar y se utilizó inmediatamente en la siguiente reacción.

20

25

30

Se trataron 61,6 mg (0,449 mmol) de ácido 5-cianofuran-2-carboxílico (preparado como en el Ejemplo 1) en 2,5 ml de diclorometano anhidro en un tubo de secado con CaSO_4 , con 60,0 μl (0,688 mmol) de cloruro de oxalilo seguido de 10 μl de DMF anhidro. La solución se agitó durante 25 minutos y se concentró rápidamente a vacío a 20°C-25°C. El residuo se sometió a alto vacío durante 2-3 minutos y, a continuación, se sometió inmediatamente a atmósfera de Ar, se enfrió a 0°C en un baño de hielo, y se trató con la solución de anilina producida anteriormente seguido de 104 μl (0,598 mmol) de DIEA. Después de agitar 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a vacío, se disolvió en EtOAc (20 ml), se lavó con K_2CO_3 1M (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía en una columna de sílice SPE 10-g con MeOH al 1%-4%-diclorometano para dar una resina amarilla que, a continuación, se cristalizó a partir de Et_2O -hexano para proporcionar 84,7 mg (72%) del compuesto del título como un sólido amarillo cristalino. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 8,57 (br s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,20, 7,23 (AB q, 2H, J = 3,7 Hz), 6,86 (dd, 1H, J = 9,0, 2,9 Hz), 6,74 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 5,84-5,85 (m, 1H), 3,20-3,22 (m, 4H), 2,57-2,59 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,23-2,30 (m, 4H) y 1,79-1,84 (m, 4H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$, 391,2 (M+H), encontrado 391,2.

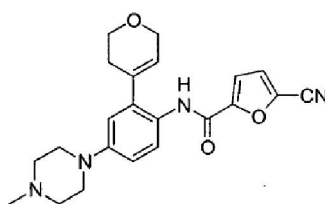
Ejemplo 12

35

[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico

40

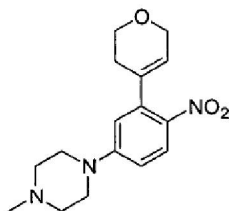
45



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

50

55



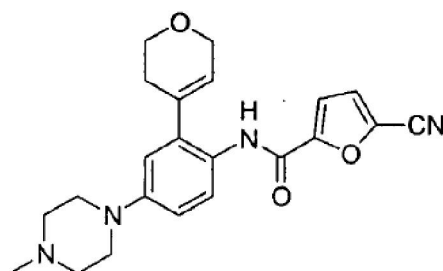
60

65

Se calentó 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina (preparada como en el Ejemplo 9, etapa (a)) (225,1 mg, 0,79 mmol), K_2CO_3 (310,9 mg, 2,25 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piran (Murata, M., *et al.*, *Synthesis*, 778, (2000)) (157 mg, 0,75 mmol) en dioxano (5 ml), a 80°C durante la noche en atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró, y el residuo resultante se sometió a cromatografía en sílice (EtOAc al 10%/hexano - MeOH al 20%/EtOAc) para obtener el compuesto del título (82 mg, 36%). ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 8,04 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 6,78 (dd, 1H, J = 9,4, 2,6 Hz), 6,58 (m,

1H, J = 2,6 Hz), 5,58 (m, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,95 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,46 (m, 4H), 2,57 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,30 (m, 2H).

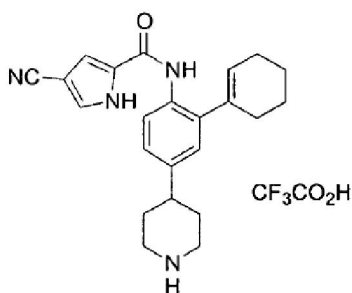
b) [2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico



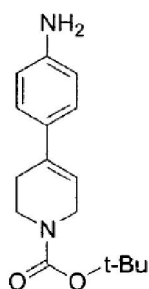
Se convirtió 1-[3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-nitro-fenil]-4-metil-piperazina (preparada como en la etapa anterior) (80 mg, 0,26 mmol) en la amina correspondiente mediante un procedimiento similar al Ejemplo 4, etapa (d), y se acopló con cloruro de 5-ciano-furan-2-carbonilo preparado como en el Ejemplo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

Ejemplo 13

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



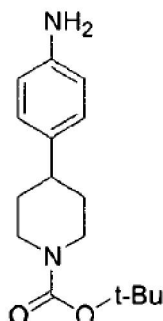
a) Éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico



Se preparó el compuesto del título mediante acoplamiento de Suzuki de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina con éster terc-butílico del ácido 4-trifluorometanosulfonilo-3,6-dihidro-2H-

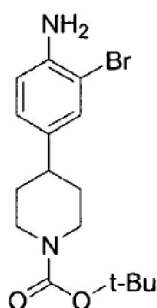
piridina-1-carboxílico (Synthesis, 993, (1991)) según el procedimiento del Ejemplo 35, etapa (b). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $C_{16}H_{22}N_2O_2$, 275,2 (M+H), encontrado 275,1.

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



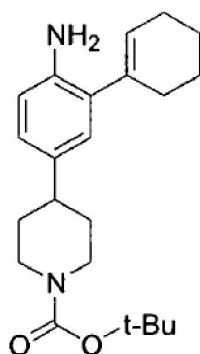
Una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (0,35 g, 1,2 mmol) (preparado como en la etapa anterior) en metanol se hidrogenó sobre Pd/C al 10% a 20 psi durante 1 hora. La solución se filtró y se concentró para dar 0,35 g (100%) del compuesto del título como un sólido amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $C_{16}H_{24}N_2O_2$, 277,2 (M+H), encontrado 277,1.

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



A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-fenil)-piperidina-1-carboxílico (0,20 g, 0,71 mmol) (preparado como en la etapa anterior) en DCM (3 ml) se añadió N-bromosuccinimida (NBS) (0,13 g, 0,71 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La concentración de la capa orgánica dio 0,26 g (100%) del compuesto del título como una espuma amarilla. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $C_{16}H_{23}BrN_2O_2$, 355,1 (M+H), encontrado 355,1.

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



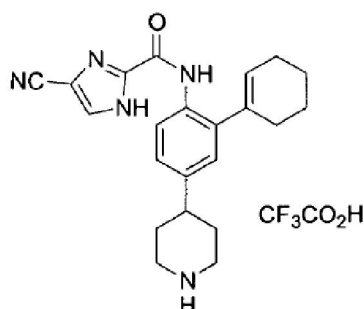
Se cargó un matraz con éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-piperidina-1-carboxílico (0,13 g, 0,36 mmol) (preparado como en la etapa anterior), ácido ciclohex-1-enil borónico (0,060 g, 0,48 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,04 g, 10% en moles), solución acuosa de Na₂CO₃ 2M (1,5 ml), etanol (1,5 ml) y tolueno (3 ml), y se calentó a 80°C durante 3 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con NaHCO₃ (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y, 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 0,10 g (85%) del compuesto del título como un aceite amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₂₂H₃₂N₂O₂, 357,2 (M+H), encontrado 357,1.

10 **e) Sal del ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico**

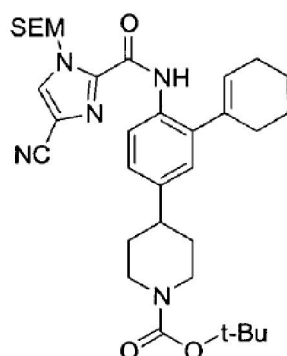
Se cargó un matraz con éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidina-1-carboxílico (0,050 g, 0,14 mmol) (preparado como en la etapa anterior), ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico (0,019 g, 0,14 mmol) (preparado como en el Ejemplo 2), EDCI (0,040 g, 0,21 mmol), HOBt (0,019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

25 Ejemplo 14

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



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



A una solución de sal potásica de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato (3,34 g, 10,9 mmol) (preparada como en el Ejemplo 3, etapa (d)) en 20 ml de DCM, se añadió DIEA (3,8 ml, 21,8 mmol) y PyBroP (5,6 g, 12,0 mmol) y la reacción se agitó a 25°C durante 15 minutos. Se añadió una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidina-1-carboxílico (3,9 g, 10,9 mmol) (preparado como en

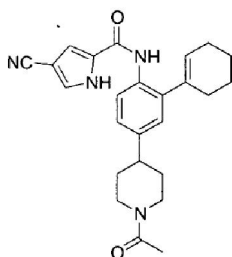
el Ejemplo 13, etapa (d)) en 10 ml de DCM, y la reacción se agitó durante 8 horas a 25°C. La reacción se diluyó con EtOAc (60 ml) y se lavó con NaHCO₃ (2 x 60 ml) y salmuera (100 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y, a continuación, se concentró. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 2%/DCM) para dar 5,5 g (85%) del compuesto del título como un aceite amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₃₃H₄₇N₅O₄Si, 606,2 (M+H), encontrado 606,2.

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

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

Ejemplo 15

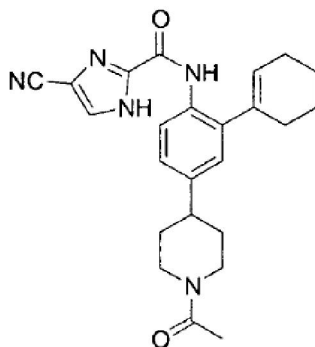
[4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de la sal del ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 13, etapa (e)) según el procedimiento del Ejemplo 37. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,82 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,88 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,29 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,80 (m, 8H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₂₅H₂₈N₄O₂, 417,2 (M+H), encontrado 417,1.

Ejemplo 16

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

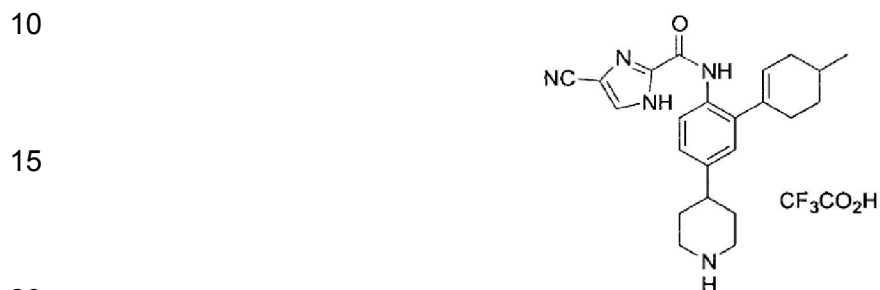


El compuesto del título se preparó a partir de la sal del ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 13, etapa (b)) según el procedimiento del Ejemplo 37: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 13,12 (br s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,84 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,30 (m, 4H),

2,21 (s, 3H), 1,80 (m, 8H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $C_{24}H_{27}N_5O_2$, 418,2 (M+H), encontrado 418,1.

Ejemplo 17

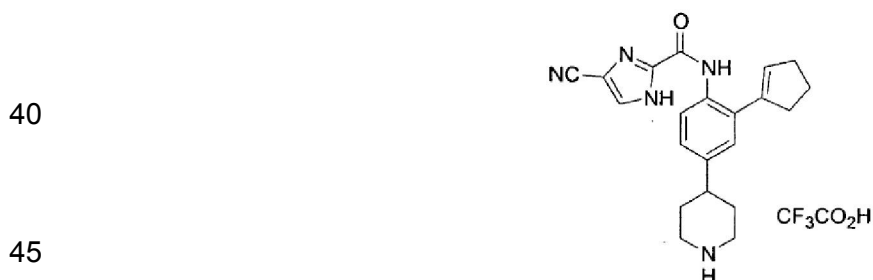
5 **Sal del ácido trifluoroacético de [2-(4-metil-ciclohex-1-enil)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**



25 El compuesto del título se preparó a partir de la sal potásica de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato (preparada como en el Ejemplo 3, etapa (d)) y éster terc-butílico del ácido 4-[4-amino-3-(4-metil-ciclohex-1-enil)-fenil]-piperidina-1-carboxílico (preparado según el procedimiento del Ejemplo 13, etapa (d), sustituyendo el ácido ciclohex-1-enil borónico por ácido 4-metil-1-ciclohex-1-enil-borónico) según el procedimiento del Ejemplo 14: 1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,18 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,80 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,30 (m, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,92 (m, 5H), 1,54 (m, 1H), 1,12 (d, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $C_{23}H_{27}N_5O$, 390,2 (M+H), encontrado 390,2.

30 Ejemplo 18

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



50 El compuesto del título se preparó a partir de la sal potásica de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato (preparada como en el Ejemplo 3, etapa (d)) y éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-3-ciclopent-1-enil-fenil)-piperidina-1-carboxílico (preparado según el procedimiento del Ejemplo 13, etapa (d), sustituyendo el ácido ciclohex-1-enil borónico por ácido ciclopenten-1-il borónico) según el procedimiento del Ejemplo 14. 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 14,25 (br s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,00 (m, 3H), 2,80 (m, 2H), 1,92 (m, 5H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $C_{21}H_{23}N_5O$, 362,2 (M+H), encontrado 362,2.

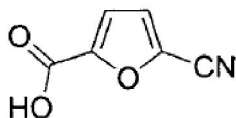
Ejemplo 19

60 A continuación se describe un método alternativo para la síntesis de los productos intermedios descritos en el Ejemplo 1.

Ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico

65

5



10

15

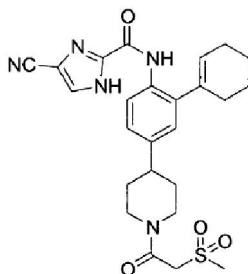
Se cargó un matraz de fondo redondo de tres bocas, de 250 ml, equipado con un agitador mecánico, una manta calefactora y un condensador, con ácido 5-formil-2-furancarboxílico (9,18 g, 65,6 mmol) y piridina (60 ml). Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (5,01 g, 72,2 mmol) y la mezcla se calentó a 85°C.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

20

Ejemplo 20

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

25



30

35

40

45

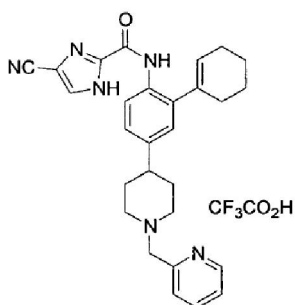
Se cargó un matraz con ácido metanosulfonil-acético (14 mg, 0,10 mmol), EDCI (30 mg, 0,15 mmol), HOBT (14 mg, 0,10 mmol), DIEA (36 µl, 0,20 mmol) y 0,5 ml de DCM y se agitó a 25°C. Después de 10 minutos, se añadió una solución que contenía sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida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

Ejemplo 21

50

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

55



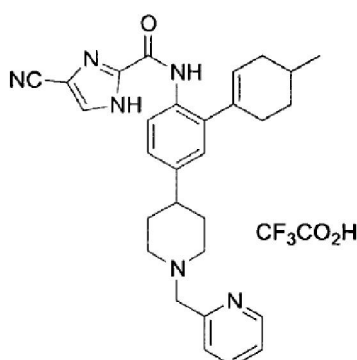
60

65

Se cargó un matraz con sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1*H*-imidazol-2-carboxílico (88 mg, 0,18 mmol) (preparada como en el Ejemplo 14, etapa (b)), piridina-2-carbaldehído (17 μ l, 0,21 mmol), NEt_3 (30 μ l, 0,21 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (56 mg, 0,25 mmol) y 0,8 ml de 1,2-dicloroetano y se agitó durante 10 horas a 25°C. Se evaporó el disolvente, y el compuesto del título se purificó mediante RP-HPLC (C18), eluyendo con CH_3CN al 30%-50% en TFA al 0,1%/H₂O durante 20 minutos para dar 81 mg (78%) de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14,25 (br s, 1H), 9,90 (br s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,76 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,20 (m, 4H), 2,00 (m, 4H), 1,72 (m, 4H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₂₈H₃₀N₆O, 467,2 (M+H), encontrado 467,2.

Ejemplo 22

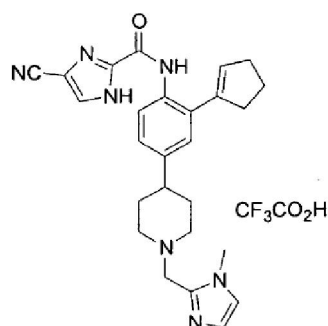
Sal del ácido trifluoroacético de [2-(4-metil-ciclohex-1-enil)-4-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1*H*-imidazol-2-carboxílico



Este compuesto se preparó según el procedimiento del Ejemplo 21 a partir de 2-(4-metil-ciclohex-1-enil)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1*H*-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 17) y piridina-2-carbaldehído. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14,25 (br s, 1H), 9,90 (br s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,74 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,48-2,22 (m, 3H), 2,18-2,06 (m, 4H), 1,98-1,82 (m, 3H), 1,52 (m, 1H), 1,02 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₂₈H₃₂N₆O, 481,2 (M+H), encontrado 481,2.

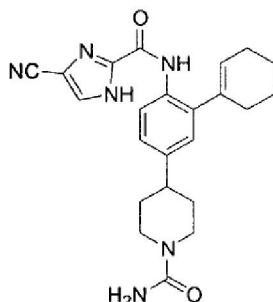
Ejemplo 23

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



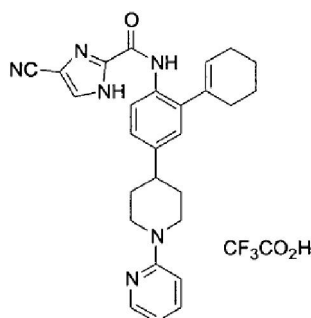
Este compuesto se preparó a partir de sal de TFA de (2-ciclopent-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1*H*-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 18) y 1-metil-1*H*-imidazol-2-carbaldehído según el procedimiento del Ejemplo 21. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,03 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,02 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 2,82-2,40 (m, 7H), 2,13-1,84 (m, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₂₆H₂₉N₇O, 456,2 (M+H), encontrado 456,2.

Ejemplo 24

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

Se cargó un matraz con sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (51 mg, 0,10 mmol) (preparada como en el Ejemplo 14, etapa (b)), NEt_3 (22 μl , 0,15 mmol), isocianato de trimetilsililo (16 μl , 0,11 mmol) y 1,0 ml de DCM, y se agitó durante 10 horas a 25°C. Se evaporó el disolvente y el compuesto del título se purificó mediante RP-HPLC (C18), eluyendo con CH_3CN al 35%-60% en TFA al 0,1%/H₂O durante 11 minutos para dar 30 mg (70%) de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 14,28 (br s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,00 (br s, 2H), 5,72 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 2,80-2,60 (m, 3H), 2,24-2,10 (m, 4H), 1,80-1,60 (m, 6H), 1,50 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₂₃H₂₆N₆O, 419,2 (M+H), encontrado 419,0.

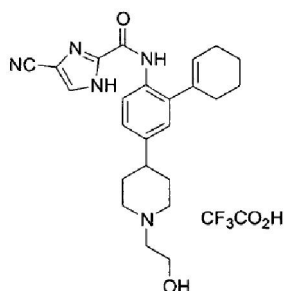
Ejemplo 25

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

Se cargó un matraz con sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (75 mg, 0,15 mmol) (preparada como en el Ejemplo 14, etapa (b)), K₂CO₃ (84 mg, 0,60 mmol), 2-fluoropiridina (27 μl , 0,30 mmol) y 0,3 ml de N,N-dimetilacetamida y se agitó durante 8 horas a 120°C. La reacción se diluyó con 3 ml de H₂O y el compuesto del título se purificó mediante RP-HPLC (C18), eluyendo con CH_3CN al 30%-50% en TFA al 0,1%/H₂O durante 9 minutos para dar 50 mg (75%) de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,18 (d, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 5,82 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,30 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 1,96-1,74 (m, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₂₇H₂₈N₆O, 453,2 (M+H), encontrado 453,2.

Ejemplo 26

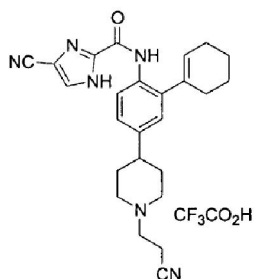
Sal del ácido trifluoroacético de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



15 El compuesto del título se preparó a partir de sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 14, etapa (b)) e hidroxil-acetaldehído según el procedimiento del Ejemplo 21. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,18 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,14 (d, 2H), 5,82 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,30 (m, 4H), 2,20-1,98 (m, 4H), 1,96-1,74 (m, 4H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₂₄H₂₉N₅O₂, 420,2 (M+H), encontrado 420,2.

20 Ejemplo 27

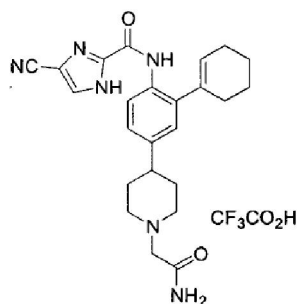
Sal del ácido trifluoroacético de {4-[1-(2-ciano-etil)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



40 Se cargó un matraz con sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (77 mg, 0,16 mmol) (preparada como en el Ejemplo 14, etapa (b)), NEt₃ (24 μl, 0,16 mmol), acrilonitrilo (12 μl, 0,18 mmol), 0,1 ml de MeOH y 1,0 ml de 1,2-dicloroetano y se agitó durante 1 hora a 80°C. La reacción se concentró y el compuesto del título se purificó mediante RP-HPLC (C18), eluyendo con CH₃CN al 30%-50% en TFA al 0,1%/H₂O durante 12 minutos para dar 83 mg (95%) de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,18 (d, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,82 (m, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,30 (m, 4H), 2,18-1,98 (m, 4H), 1,92-1,74 (m, 4H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₂₅H₂₈N₆O, 429,2 (M+H), encontrado 429,2.

45 Ejemplo 28

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

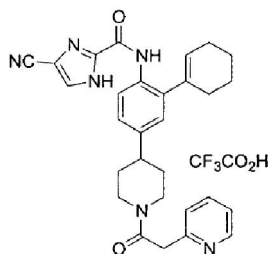


65 Se cargó un matraz con sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (50 mg, 0,10 mmol) (preparada como en el Ejemplo 14, etapa (b)), NEt₃ (32 μl, 0,23 mmol), 2-

bromoacetamida (16 mg, 0,12 mmol) y 0,5 ml de DCM y se agitó durante 4 horas a 25°C. La reacción se concentró y el compuesto del título se purificó mediante RP-HPLC (C18), eluyendo con CH₃CN al 30%-50% en TFA al 0,1%/H₂O durante 12 minutos para dar 42 mg (75%) de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 14,28 (br s, 1H), 9,78 (s, 1H), 9,50 (br s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,76 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,20 (m, 4H), 1,98 (m, 4H), 1,80 (m, 4H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₂₄H₂₈N₆O₂, 433,2 (M+H), encontrado 433,2.

Ejemplo 29

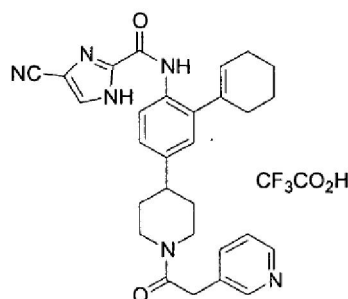
10 **Sal del ácido trifluoroacético de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-2-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**



25 Se cargó un matraz con sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (25 mg, 0,05 mmol) (preparada como en el Ejemplo 14, etapa (b)), clorhidrato del ácido piridin-2-il-acético (10 mg, 0,06 mmol), EDCI (12 mg, 0,06 mmol), HOBT (8,0 mg, 0,06 mmol), DIEA (36 µl, 0,20 mmol) y 0,2 ml de DMF y se agitó a 25°C durante 10 horas. La reacción se diluyó con 2 ml de H₂O y el compuesto del título se purificó mediante RP-HPLC (C18), eluyendo con CH₃CN al 30%-50% en TFA al 0,1%/H₂O durante 9 minutos para dar 22 mg (70%) de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,82 (d, 1H), 8,52 (t, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (m, 3H), 7,20 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,82 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,30 (m, 4H), 2,06-1,60 (m, 8H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₂₉H₃₀N₆O₂, 495,2 (M+H), encontrado 495,2.

35 Ejemplo 30

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



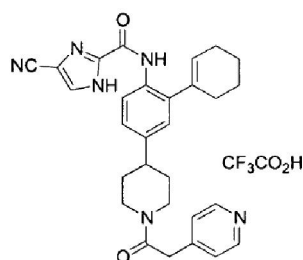
55 El compuesto del título se preparó a partir de sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 14, etapa (b)), según el procedimiento del Ejemplo 29 utilizando ácido piridin-3-il-acético. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD):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

60 Ejemplo 31

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

5

10



15

20

El compuesto del título se preparó a partir de sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 14, etapa (b)), según el procedimiento del Ejemplo 29 utilizando ácido piridin-4-il-acético. $^1\text{H-RMN}$, (400 MHz, CD_3OD): δ 8,78 (d, 2H), 8,12 (d, 1H), 8,00 (m, 3H), 7,18 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,80 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,24 (m, 4H), 2,00-1,70 (m, 7H), 1,64 (m, 1H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2$, 495,2 (M+H), encontrado 495,2.

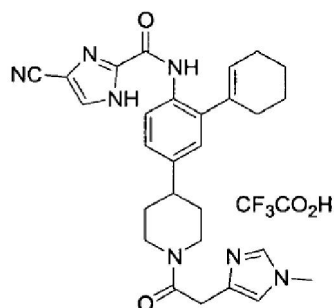
Ejemplo 32

25

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

30

35



40

45

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

Ejemplo 33

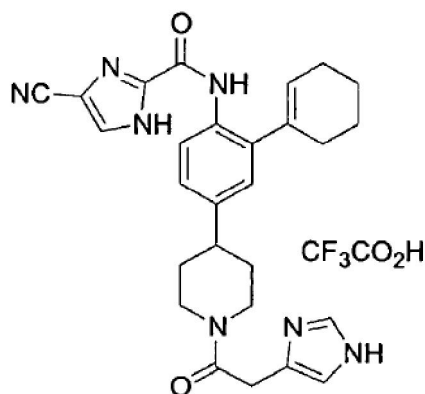
50

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

55

60

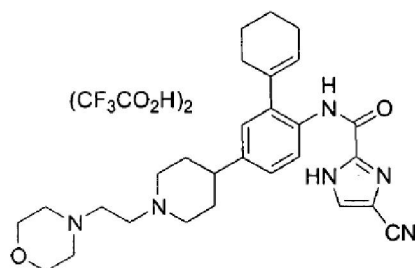
65



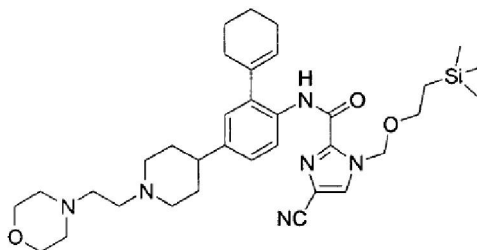
El compuesto del título se preparó a partir de sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1*H*-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 14, etapa (b)), según el procedimiento del Ejemplo 29 utilizando ácido (1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-acético. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,88 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,82 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,30 (m, 4H), 2,00-1,70 (m, 7H), 1,64 (m, 1H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₂₇H₂₉N₇O₂, 484,2 (M+H), encontrado 484,2.

Ejemplo 34

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



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



Se cargó un matraz con sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-imidazol-2-carboxílico (830 mg, 1,34 mmol) (preparada como en el Ejemplo 39, etapa (a)), K₂CO₃ (600 mg, 4,34 mmol), yoduro sódico (40 mg, 0,27 mmol), clorhidrato de 4-(2-cloro-etil)-morfolina (260 mg, 1,40 mmol) y 5,0 ml de *N,N*-dimetilacetamida y se agitó durante 8 horas a 80°C. La reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ (2 x 50 ml), salmuera (50 ml) y se concentró. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 5%/DCM) para dar 650 mg (78%) de un sólido blanco. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₃₄H₅₀N₆O₃Si, 619,4 (M+H), encontrado 619,3.

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

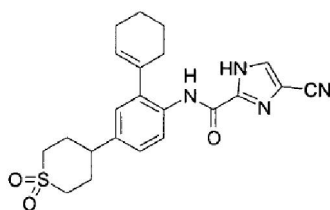
A una solución de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-imidazol-2-carboxílico (650 mg, 1,05 mmol) (preparada como en la etapa anterior) en 10 ml de DCM, se añadieron 0,3 ml de EtOH y 3,0 ml de TFA, y la reacción se dejó continuar durante 2 horas a 25°C. La reacción se diluyó con 10 ml de EtOH y se concentró. El compuesto del título se purificó mediante RP-HPLC (C18), eluyendo con CH₃CN al 30%-50% en TFA al 0,1%/H₂O durante 9 minutos para dar 600 mg (80%) de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,18 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,84 (m, 1H), 3,84 (m, 4H), 3,76 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,30-3,10 (m, 4H), 2,92 (m, 5H), 2,30 (m, 4H), 2,20-2,00 (m, 4H), 1,90-1,74 (m, 4H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₂₈H₃₆N₆O₂, 489,2, encontrado 489,2.

Ejemplo 35

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

5

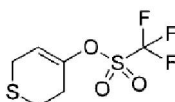
10



15

a) 3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il éster del ácido trifluorometanosulfónico

20



25

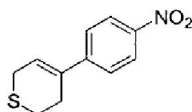
30

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

35

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

40



45

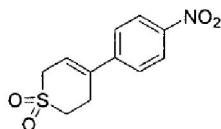
50

A una mezcla de ácido 4-nitrofenilborónico (418 mg, 2,50 mmol), 3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il éster del ácido trifluorometanosulfónico (preparado como en la etapa anterior, 931 mg, 3,75 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (433 mg, 0,375 mmol) y cloruro de litio (LiCl) (212 mg, 5,0 mmol) en 20 ml de 1,4-dioxano, se añadió una solución acuosa de Na_2CO_3 2,0 M (3,13 ml, 6,25 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 2 horas y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se trató con 200 ml de EtOAc, se lavó con H_2O (2 x 30 ml), salmuera (30 ml) y se secó (Na_2SO_4). La eliminación del disolvente a presión reducida, seguida de cromatografía ultrarrápida del residuo en gel de sílice (EtOAc al 1%-3%/hexano) dio 470 mg (85%) del compuesto del título como un aceite marrón claro. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 8,19 (d, 2H, $J = 9,1$ Hz), 7,48 (d, 2H, $J = 9,1$ Hz), 6,36 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,91 (t, 2H, $J = 5,7$ Hz), 2,72 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$, 222,1 (M+H), encontrado 222,3.

55

c) 1,1-dióxido de 4-(4-nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-tiopirano

60

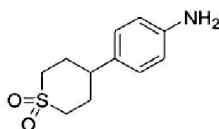


65

Se añadió, lentamente, una solución de ácido 3-cloroperoxibenzoico (1,04 g, 4,62 mmol, 77%) en 15 ml de diclorometano (DCM) a una solución de 4-(4-nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-tiopirano (preparado como en la etapa anterior, 465 mg, 2,10 mmol) en 15 ml de DCM a -78°C en atmósfera de Ar. Se agitó la mezcla a -78°C durante 0,5

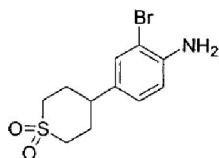
horas y, a continuación, se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se trató con 100 ml de EtOAc, la mezcla se lavó con Na₂SO₃ al 10% (2 x 15 ml), solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml), H₂O (20 ml), salmuera (20 ml), y se secó (Na₂SO₄). La eliminación del disolvente a presión reducida, seguida de cromatografía ultrarrápida del residuo en gel de sílice (EtOAc al 2%-5%/DCM) dio 518 mg (97%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 8,23 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,52 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,04 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,26-3,31 (m, 2H), 3,18-3,23 (m, 2H).

d) 4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-fenilamina



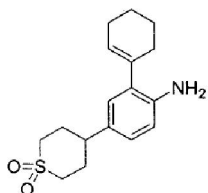
Se agitó una mezcla de 1,1-dióxido de 4-(4-nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-tiopirano (preparado como en la etapa anterior, 502 mg, 1,98 mmol) y Pd/C al 10% (250 mg, 50% en peso) en 15 ml de MeOH, a temperatura ambiente en atmósfera de H₂ (presión de globo) durante 2 horas. El catalizador de Pd se eliminó mediante filtración en Celite y el filtrado se concentró para dar 314 mg (70%) del compuesto del título como un sólido ligeramente amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 7,03 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 6,67 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 3,51-3,79 (br s, 2H), 3,11-3,17 (m, 4H), 2,70 (dddd, 1H, J = 12,3, 12,3, 2,9, 2,9 Hz), 2,31-2,43 (m, 2H), 2,15-2,23 (m, 2H).

e) 2-bromo-4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-fenilamina



A una suspensión de 4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-fenilamina (preparada como en la etapa anterior, 174 mg, 0,77 mmol) en 20 ml de DCM/MeOH 3:1 a 0°C se añadió N-bromosuccinimida (NBS) (137 mg, 0,77 mmol) en 5 ml de DCM en atmósfera de Ar. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora en atmósfera de Ar. La mezcla se trató con 100 ml de EtOAc, se lavó con H₂O (2 x 20 ml), salmuera (20 ml), y se secó (Na₂SO₄). La eliminación del disolvente a presión reducida, seguida de cromatografía ultrarrápida del residuo en gel de sílice (EtOAc al 2%-3%/DCM) dio 155 mg (66%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 7,28 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,97 (dd, 1H, J = 8,3, 2,0 Hz), 6,73 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,07 (br s, 2H), 3,09-3,14 (m, 4H), 2,66 (dddd, 1H, J = 12,1, 12,1, 3,3, 3,3 Hz), 2,26-2,39 (m, 2H), 2,12-2,21 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₁₁H₁₄BrNO₂S, 304,0 (M+H), encontrado 304,1.

f) 2-ciclohexen-1-enil-4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-fenilamina



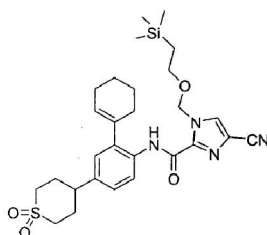
A una mezcla de 2-bromo-4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-fenilamina (preparada como en la etapa anterior, 150 mg, 0,493 mmol), ácido ciclohexen-1-il borónico (70 mg, 0,542 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (57 mg, 0,0493 mmol) en 5 ml de 1,4-dioxano se añadió una solución acuosa de Na₂CO₃ 2,0 M (2,0 ml, 4,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 8 horas en atmósfera de Ar y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se trató con 50 ml de EtOAc, se lavó con H₂O (3 x 15 ml), salmuera (20 ml), y se secó (Na₂SO₄). La eliminación del disolvente a presión reducida, seguida de cromatografía ultrarrápida del residuo en gel de sílice (EtOAc al 2%-5%/DCM) dio 130 mg (86%) del compuesto del título como un sólido marrón. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 6,89 (dd, 1 H, J = 8,4, 2,3 Hz), 6,84 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 6,65 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,74 (m, 1H), 3,74 (br s, 2H), 3,08-3,17 (m, 4H), 2,66 (dddd, 1H, J = 12,1, 12,1, 3,1, 3,1 Hz), 2,29-2,42 (m, 2H), 2,13-2,25 (m, 6H), 1,73-1,81

(m, 2H), 1,65-1,73 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $C_{17}H_{23}NO_2S$, 306,1 (M+H), encontrado 306,1.

5 **g) [2-ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico**

10

15



20

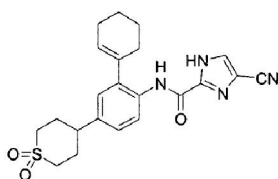
25

30

A una mezcla de 2-ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-fenilamina (preparada como en la etapa anterior, 122 mg, 0,50 mmol), 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato de potasio (preparado como en el Ejemplo 3, etapa (d), 134 mg, 0,44 mmol) y hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidino)fosfonio (PyBroP) (205 mg, 0,44 mmol) en 5 ml de DMF se añadió DIEA (209 μ l, 1,20 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas en atmósfera de Ar, y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se trató con 50 ml de EtOAc, se lavó con H_2O (3 x 10 ml), salmuera (10 ml), y se secó (Na_2SO_4). La eliminación del disolvente a presión reducida, seguida de cromatografía ultrarrápida del residuo en gel de sílice (EtOAc al 1%-3%/DCM) dio 161 mg (73%) del compuesto del título como un aceite incoloro. 1H -RMN ($EDCl_3$, 400 MHz): δ 9,69 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,78 (s, 1 H), 7,14 (dd, 1 H, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 5,95 (s, 2H), 5,83 (m, 1H), 3,66 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 3,11-3,20 (m, 4H), 2,77 (dddd, 1H, J = 12,1, 12,1, 3,2, 3,2 Hz), 2,35-2,47 (m, 2H), 2,17-2,33 (m, 6H), 1,74-1,89 (m, 4H), 0,97 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 0,00 (s, 9H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $C_{28}H_{38}N_4O_4SSi$, 555,2 (M+H), encontrado 555,3.

35

40



45

50

A una solución de [2-ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en la etapa anterior, 145 mg, 0,261 mmol) en 6 ml de DCM se añadieron 0,20 ml de EtOH seguido de 2 ml de TFA. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La eliminación del disolvente a presión reducida, seguida de cromatografía ultrarrápida del residuo en gel de sílice (EtOAc al 20%-25%/DCM) dio 83 mg (90%) del compuesto del título como un sólido blanco. 1H -RMN ($CDCl_3$; 400 MHz): δ 12,34 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,75 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 5,86 (m, 1H), 3,11-3,23 (m, 4H), 2,80 (dddd, 1H, J = 12,2, 12,2, 2,8, 2,8 Hz), 2,40-2,57 (m, 2H), 2,17-2,35 (m, 6H), 1,74-1,91 (m, 4H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $C_{22}H_{24}N_4O_3S$, 425,2 (M+H), encontrado 425,6.

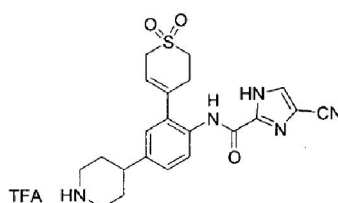
Ejemplo 36

55

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

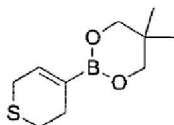
60

65



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

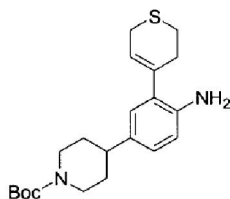
5



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

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

25



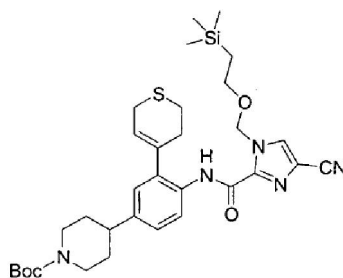
30

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

40

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

50



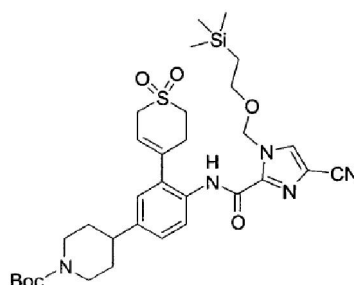
55

60

65 A una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-[4-amino-3-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-fenil]-piperidina-1-carboxílico (preparado como en la etapa anterior, 45 mg, 0,12 mmol), 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato de potasio (preparado como en el Ejemplo 3, etapa (d), 44 mg, 0,144 mmol) y PyBroP (67 mg, 0,144 mmol) en 2 ml de DMF se añadió DIEA (42 µl, 0,24 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas en atmósfera de Ar. La mezcla se trató con 30 ml de EtOAc, se lavó con H₂O (3 x 10 ml), salmuera (10 ml), y se secó (Na₂SO₄). La eliminación del disolvente a presión reducida, seguida de cromatografía

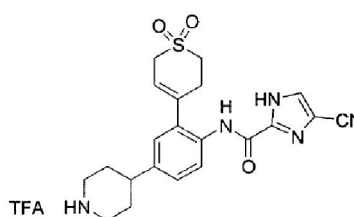
ultrarrápida del residuo en gel de sílice (EtOAc al 1%-2%/DCM) dio 64 mg (85%) del compuesto del título como un aceite amarillo claro. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 9,51 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,78 (s, 1H), 7,16 (dd, 1H, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 6,00 (m, 1H), 5,92 (s, 2H), 4,25 (br s, 2H), 3,66 (t, 2H, J = 8,2), 3,42 (m, 2H), 2,93 (dd, 2H, J = 5,7, 5,7 Hz), 2,79 (m, 2H), 2,63 (dddd, 1H, J = 12,3, 12,3, 3,3, 3,3 Hz), 2,49-2,56 (m, 2H), 1,82 (d, 2H, J = 12,8 Hz), 1,56-1,66 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 0,97 (t, 2H, J = 8,2 Hz), 0,00 (s, 9H).

d) Éster terc-butílico del ácido 4-[4-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-3-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-)-fenil]-piperidina-1-carboxílico



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

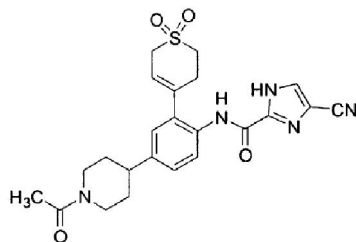
e) Sal del ácido trifluoroacético de [2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



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

Ejemplo 37

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



5

10

15

20

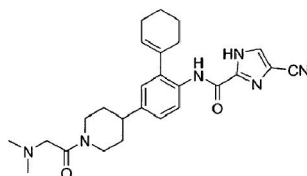
A una suspensión de sal del ácido trifluoroacético de [2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 36, etapa (e), 62 mg, 0,115 mmol) en 4 ml de DCM/DMF 1:1 a temperatura ambiente, se añadió DIEA (60 μ l, 0,345 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos, a continuación, se añadió lentamente a la mezcla anhídrido acético (11 μ l, 0,121 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla se trató con 40 ml de EtOAc, y se lavó con H₂O (2 x 20 ml). Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc (4 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 1%-4%/DCM), lo que produjo 50,9 mg (95%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 13,0 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,26 (dd, 1H, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 5,77 (t, 1H, J = 4,3 Hz), 4,84 (dt, 1H, J = 13,3, 2,1 Hz), 4,00 (dt, 1H, J = 13,3, 2,1 Hz), 3,89 (br s, 2H), 3,31 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 3,23 (td, 1H, J = 13,2, 2,5 Hz), 3,02 (m, 2H), 2,77 (dddd, 1H, J = 11,9, 11,9, 3,4, 3,4 Hz), 2,68 (ddd, 1H, J = 12,6, 12,6, 2,9 Hz), 2,18 (s, 3H), 1,70-1,97 (m, 4H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₂₃H₂₅N₅O₄S, 468,2 (M+H), encontrado 468,1.

25 Ejemplo 38a

30

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

35



40

45

50

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

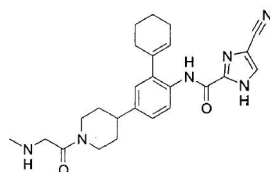
55

Ejemplo 38b

60

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

65



La purificación mediante HPLC del Ejemplo 38a también proporcionó una pequeña cantidad de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico. ¹H-RMN

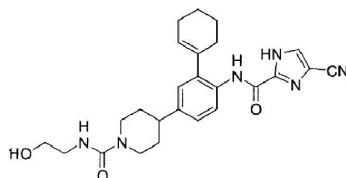
(CD₃OD, 400 MHz): δ 8,02 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,92 (s, 1H), 7,07 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, J = 2,4 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 5,73-5,68 (m, 1H), 4,60-4,51 (m, 1H), 3,76-3,68 (m, 1H), 3,20-3,11 (m, 1H), 2,81-2,70 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,22-2,13 (m, 4H), 1,88-1,66 (m, 6H), 1,66-1,46 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₂₅H₃₀N₆O₂, 447,2 (M+H), encontrado 447,3.

5

Ejemplo 39

(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidina-1-carboxílico

10

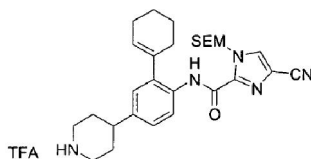


15

a) Sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico

20

25



30

A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(4-[(4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino)-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidina-1-carboxílico (preparado como en el Ejemplo 14, etapa (a), 81 mg, 0,123 mmol) en 18 ml de DCM, se añadió 1 ml de EtOH seguido de 5 ml de TFA a 0°C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas, se trató con 20 ml de EtOH seguido de 20 ml de n-PrOH y 5 ml de H₂O, a continuación, la mezcla se concentró a presión reducida para dar un sólido ligeramente amarillo. La cromatografía ultrarrápida del compuesto en gel de sílice (MeOH al 2%-4%/DCM) dio 0,87 g (85%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 9,70 (s, 1H), 9,66 (br s, 1H), 9,15 (br s, 1H), 8,29 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,78 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 5,95 (s, 2H), 5,83 (m, 1H), 3,66 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 3,55 (d, 2H, J = 12,3 Hz), 2,95-3,11 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,18-2,33 (m, 4H), 1,99-2,15 (m, 4H), 1,82 (m, 4H), 0,97 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 0,00 (s, 9H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₂₈H₃₉N₅O₂Si, 506,3 (M+H), encontrado 506,1.

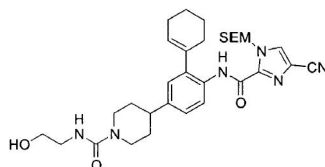
35

40

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

45

50



55

Se añadió, lentamente, una solución de sal del ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en la etapa anterior, 116 mg, 0,192 mmol) y DIEA (134 µl, 0,770 mmol) en 4 ml de DCM, a una solución de trifosgeno (23 mg, 0,0768 mmol) en 4 ml de DCM a -78°C en atmósfera de Ar. Se agitó la mezcla a -78°C durante 15 minutos, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos y se enfrió nuevamente a -78°C. Se añadió una suspensión de 2-amino-etanol (350 µl, 5,77 mmol) en 4 ml de THF y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas en atmósfera de Ar. La mezcla se trató con 100 ml de EtOAc, se lavó con H₂O (3 x 20 ml), salmuera (20 ml), y se secó (Na₂SO₄). La eliminación del disolvente a vacío seguido de cromatografía ultrarrápida del residuo en gel de sílice (EtOAc al 10%/DCM, a continuación MeOH al 5%/DCM) dio 95 mg (83%) del compuesto del título como un aceite incoloro. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 9,68 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,77 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 5,94 (s, 2H), 5,83 (m, 1H), 4,96 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 4,11 (d, 2H, J = 13,3 Hz), 3,75 (ddd, 2H, J = 4,4 Hz), 3,66 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 3,44 (ddd, 2H, J = 5,0 Hz), 3,36 (t,

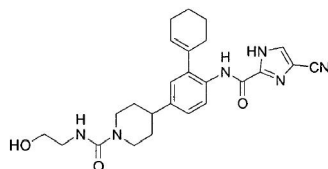
60

65

1H, J = 4,6 Hz), 2,91 (ddd, 2H, J = 13,0, 2,2 Hz), 2,66 (dddd, 1H, J = 12,2, 12,2, 3,3, 3,3 Hz), 2,18-2,33 (m, 4H), 1,75-1,91 (m, 6H), 1,67 (dddd, 2H, J = 12,9, 12,9, 12,9, 4,0 Hz), 0,97 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 0,00 (s, 9H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₃₁H₄₄N₆O₄Si, 593,3 (M+H), encontrado 593,1.

5 **c) (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidina-1-carboxílico**

10



15

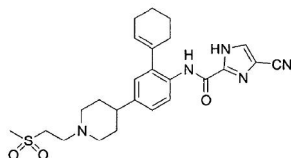
20 A una solución de (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-(4-[(4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidina-1-carboxílico (preparada como en la etapa anterior, 95 mg, 0,16 mmol) en 3 ml de DCM, se añadió 0,10 ml de EtOH seguido de 1,0 ml de TFA. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La eliminación del disolvente a presión reducida, seguida de cromatografía ultrarrápida del residuo en gel de sílice (MeOH al 2%-8%/DCM) dio 68 mg (92%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,09 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,00 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H, J = 8,4, 2,2 Hz), 5,79 (m, 1H), 4,15 (dd, 2H, J = 13,3, 1,1 Hz), 3,61 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 3,27-3,32 (m, 2H), 2,90 (ddd, 2H, J = 13,0, 13,0, 2,5 Hz), 2,73 (dddd, 1H, J = 12,1, 12,1, 2,6, 2,6 Hz), 2,26 (m, 4H), 1,73-1,88 (m, 6H), 1,62 (dddd, 2H, J = 12,6, 12,6, 12,6, 4,0 Hz). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₂₅H₃₀N₆O₃, 463,2 (M+H), encontrado 463,2.

25

Ejemplo 40

30 **{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metanosulfonyl-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

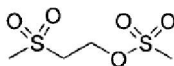
35



40

45 **a) Éster 2-metanosulfonyl-etílico del ácido metanosulfónico**

45

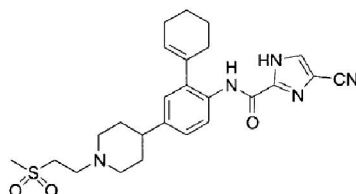


50 A una solución de cloruro de metanosulfonylo (484 mg, 4,23 mmol) en 15 ml de DCM a 0°C se añadió 2-metanosulfonyl-etanol (500 mg, 4,03 mmol) en 10 ml de DCM seguido de DIEA (1,05 ml, 6,05 mmol) en atmósfera de Ar. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas en atmósfera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

55

60 **b) {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metanosulfonyl-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

60



65

5

10

15

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

Los siguientes compuestos se han preparado según los ejemplos como se indica:

20

25

30

35

40

Ejemplo	Estructura	Espectro de masas [M+H] ⁺			Proc. del ej.
		Calculado	Encontrado	Fórmula	
41		497,2	497,2	C ₂₈ H ₂₈ N ₆ O ₃	29
42		497,2	497,3	C ₂₈ H ₂₈ N ₆ O ₃	29

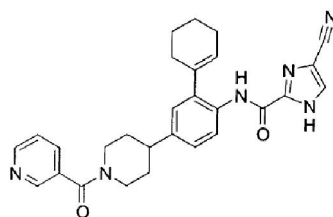
45

Ejemplo 43

{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(piridina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1*H*-imidazol-2-carboxílico

50

55



60

65

Se trató una solución de sal del ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1*H*-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 14, etapa (b), 75,0 mg, 0,15 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) con Et₃N (64,1 μ l, 0,46 mmol) y se enfrió a 0°C. La mezcla se trató con cloruro de nicotinoilo, clorhidrato (0,030 g, 0,17 mmol) y se agitó a 0°C durante 15 minutos, y a continuación a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se adsorbió directamente en gel de sílice. La cromatografía en gel de sílice (MeOH al 10% en EtOAc) proporcionó el compuesto del título (61,0 mg, 83%) como un sólido blanco. ¹H-RMN

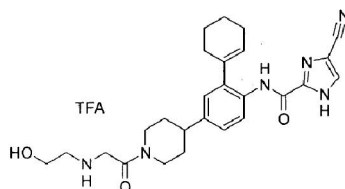
(CDCl₃; 400 MHz): δ 9,51 (br s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,70-8,66 (m, 1H), 8,32 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,06-7,04 (m, 1H), 5,87-5,82 (m, 1H), 4,98-4,87 (m, 1H), 3,94-3,84 (m, 1H), 3,29-3,18 (m, 1H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 2,34-2,20 (m, 4H), 1,94-1,72 (m, 9H). LC-MS (ESI, m/z): calculado para C₂₈H₂₈N₆O₂, 481,2 (M+H), encontrado 481,3.

5

Ejemplo 44

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

10

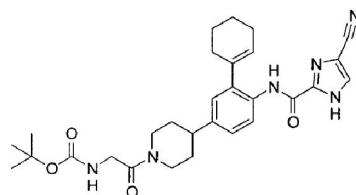


15

20

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

25



30

35

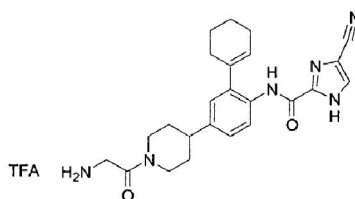
Se trató una solución de N-BOC-glicina (0,29 g, 1,63 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) con DIEA (0,85 ml, 4,90 mmol), HOBT (0,26 g, 1,96 mmol) y EDCI (0,38 g, 1,96 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se añadió a una suspensión de sal del ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 14, etapa (b)), 0,80 g, 1,63 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Los disolventes se evaporaron a vacío. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 50% en hexanos) proporcionó el compuesto del título (0,41 g, 47%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 9,53 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,00 (s, 1H), 5,83 (br s, 1H), 5,76 (br s, 1H), 4,78-4,68 (m, 1H), 3,96-3,85 (m, 2H), 3,17-3,03 (m, 1H), 2,78-2,63 (m, 2H), 2,29 (br s, 2H), 2,22 (br s, 2H), 1,95-1,87 (m, 2H), 1,86-1,72 (m, 4H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). LC-MS (ESI, m/z): calculado para C₂₉H₃₆N₆O₄ 533,3 (M+H), encontrado 532,9.

40

45

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

50



55

60

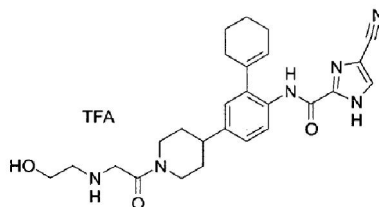
Se trató una solución de éster terc-butílico del ácido [2-(4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-carbámico (preparado como en la etapa anterior, 0,41 g, 0,77 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml), con EtOH (0,2 ml) y TFA (6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, y

65

los disolventes se evaporaron a vacío. El material bruto se utilizó directamente en la siguiente etapa. LC-MS (ESI, m/z): calculado para C₂₄H₂₈N₆O₂ 433,2 (M+H), encontrado 433,2.

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

10



15

20

25

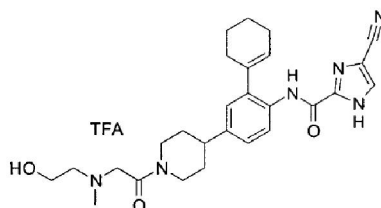
Se trató una suspensión de sal del ácido trifluoroacético de {4-[1-(2-amino-acetil)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en la etapa anterior, 0,42 g, 0,77 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml), con Na(OAc)₃BH (0,33 g, 1,54 mmol) y glicoxal sólido (44,6 mg, 0,77 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se recogió en MeOH los sólidos se eliminaron por filtración, y el filtrado se concentró a vacío. La HPLC de fase inversa (columna C-18) (acetonitrilo del 20% al 60% en agua con TFA al 0,1% durante 30 minutos) proporcionó el compuesto del título (83 mg, 19% a lo largo de dos etapas) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,16-8,09 (m, 1H), 8,05-8,01 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 5,84-5,79 (m, 1H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,24-3,91 (m, 2H), 3,89-3,80 (m, 2H), 3,28-3,18 (m, 2H), 2,92-2,79 (m, 2H), 2,28 (br s, 4H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,89-1,76 (m, 4H), 1,76-1,57 (m, 2H). LC-MS (ESI, m/z): calculado para C₂₆H₃₂N₆O₃, 477,2 (M+H), encontrado 477,2.

Ejemplo 45

30

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

35



40

45

50

Se trató una solución de sal del ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-{1-[2-(2-hidroxi-etilamino)-acetil]-piperidin-4-il}-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 44, etapa (c), 50,0 mg, 0,085 mmol) en MeOH (3 ml), con Na(OAc)₃BH (39,5 mg, 0,19 mmol) y formaldehído acuoso al 37% (8,2 μl, 0,10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 horas, y los disolventes se eliminaron a vacío. La HPLC de fase inversa (columna C-18) (acetonitrilo del 10% al 50% en agua con TFA al 0,1% durante 30 minutos) proporcionó el compuesto del título (19,5 mg, 47%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,12 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,02 (s, 1H), 7,19 (dd, 1H, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 5,84-5,79 (m, 1H), 4,72-4,64 (m, 1 H), 4,39-4,23 (m, 2H), 3,84-3,79 (m, 1H), 3,31-3,21 (m, 1H), 3,03-2,94 (m, 6H), 2,92-2,80 (m, 2H), 2,32-2,24 (m, 4H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,90-1,76 (m, 5H), 1,78-1,59 (m, 2H). LC-MS (ESI, m/z): calculado para C₂₇H₃₄N₆O₃ 491,3 (M+H), encontrado 491,2.

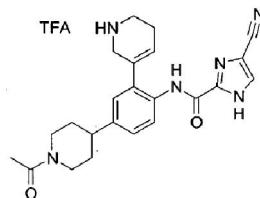
55

Ejemplo 46

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

60

65

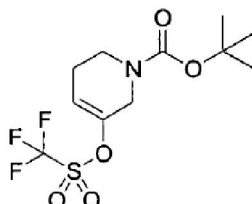


5

a) Éster terc-butílico del ácido 5-trifluorometanosulfonyloxi-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico

10

15



20

25

30

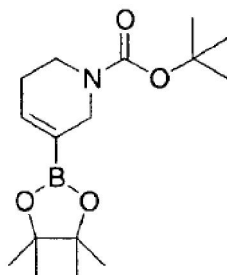
Una solución de LDA (23,4 ml, 35,1 mmol, 1,5 M en ciclohex) en THF (50 ml) se enfrió a -78°C en atmósfera de Ar. La solución se trató con éster terc-butílico del ácido 3-oxo-piperidina-1-carboxílico (5,00 g, 25,1 mmol) como una solución en THF (15 ml) mediante adición gota a gota, y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se trató con 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonyl]metanosulfonimida (12,5 g, 35,1 mmol) como una solución en THF (40 ml). Se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 horas. La reacción se interrumpió con solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se diluyó con Et_2O y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró a vacío. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 5% en hexanos) proporcionó el compuesto del título (2,45 g, 30%) como un aceite incoloro. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 5,97-5,89 (m, 1H), 4,09-4,01 (m, 2H), 3,54-3,45 (m, 2H), 2,36-2,26 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). LC-MS (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$ 332,1 (M+H), encontrado 332,1.

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

35

40

45



50

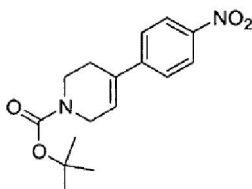
55

Se colocaron en un matraz de fondo redondo PdCl_2dppf (0,16 g, 0,22 mmol), KOAc (2,18 g, 22,2 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[1,3,2]dioxaborolanilo (2,07 g, 8,13 mmol), y dppf (0,12 g, 0,22 mmol) y el matraz se lavó abundantemente con Ar. Se añadió al matraz una solución desgasificada de éster terc-butílico del ácido 5-trifluorometanosulfonyloxi-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (preparado como en la etapa anterior, 2,45 g, 7,40 mmol) en dioxano (70 ml) y se calentó a 80°C durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado para eliminar el KOAc sólido, y el filtrado se concentró a vacío. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 5% en hexanos) proporcionó el compuesto del título (1,62 g, 71%) como un aceite incoloro. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 6,69-6,60 (m, 1H), 3,98 (br s, 2H), 3,49-3,42 (m, 2H), 2,24-2,16 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,27 (s, 12H). LC-MS (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{BNO}_4$ 310,2 (M+H), encontrado 311,0.

c) Éster terc-butílico del ácido 4-(4-nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico

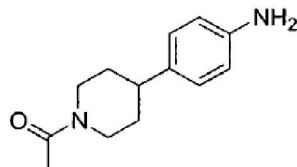
60

65



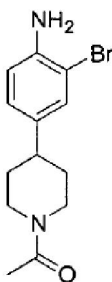
Se preparó el compuesto del título mediante el procedimiento de acoplamiento de Suzuki del Ejemplo 35, etapa (b), utilizando ácido 4-nitrofenilborónico (167 mg, 1,00 mmol) y éster terc-butílico del ácido 4-trifluorometanosulfonilo-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (preparado como en el Ejemplo 13,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

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



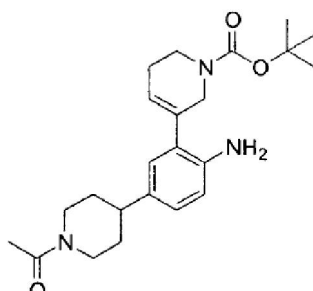
Una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(4-nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (preparado como en la etapa anterior, 304 mg, 1,00 mmol) en una mezcla 1:1 de DCM/TFA (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró. El residuo se secó a vacío durante la noche, se recogió en CH_2Cl_2 (10 ml) y se enfrió a 0°C . A esta solución se añadió, gota a gota, Et_3N (280 μl , 2 mmol), seguido de anhídrido acético (102 μl , 1 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con salmuera, y la capa orgánica se separó, se secó y se concentró. El producto resultante se redujo para obtener el compuesto del título (143 mg, 65%) mediante un procedimiento similar al Ejemplo 4, etapa (d). $^1\text{H-RMN}$ (EDCl_3 , 400 MHz): δ 6,97 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,64 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 4,75 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,13 (m, 3H), 2,66 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,57 (m, 2H).

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



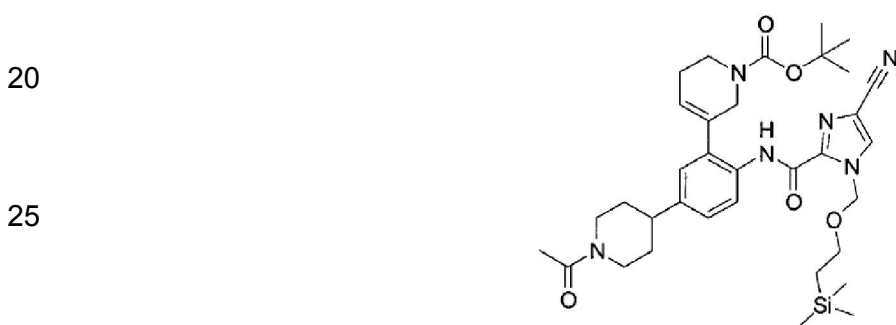
Se enfrió a -78°C una solución de 1-[4-(4-amino-fenil)-piperidin-1-il]-etanona (preparada como en la etapa anterior, 0,36 g, 1,66 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y se trató con NBS (0,28 g, 1,58 mmol), como una suspensión en CH_2Cl_2 (4 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró a vacío. El material bruto se utilizó directamente en la siguiente reacción. LC-MS (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}$, 297,1 (M+H), encontrado 297,1.

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



5 Se trató una solución de éster terc-butílico del ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (preparado como en el Ejemplo 46, etapa (b), 0,62 g, 2,02 mmol) y 1-[4-(4-amino-3-bromo-fenil)-piperidin-1-il]-etanona (preparada como en la etapa anterior, 0,20 g, 0,67 mmol) en tolueno:EtOH (2:1, 9 ml) con solución acuosa de Na₂CO₃ 2,0 M (2,7 ml, 5,38 mmol) y se desgasificó con sonicación en atmósfera de Ar. La mezcla se calentó a 80°C, se trató con Pd(PPh₃)₄ (54 mg, 0,05 mmol), y se agitó a 80°C durante 4,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,25 g, 93%) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, m/z): calculado para C₂₃H₃₃N₃O₃ 422,2 (M+Na), encontrado 422,0.

15 **g) Éster terc-butílico del ácido 5-(5-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico**



30 Se trató una solución de éster terc-butílico del ácido 5-[5-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-amino-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (preparado como en la etapa anterior, 0,25 g, 0,63 mmol) en CH₂Cl₂ con PyBroP (0,44 g, 0,94 mmol) y sal potásica del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 3, etapa (d), 0,21 g, 0,69 mmol). La suspensión resultante se enfrió a 0°C y se trató con DIEA (0,33 ml, 1,88 mmol). Se eliminó el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 25%-45% en hexanos, a continuación EtOAc al 100%) proporcionó el compuesto del título (399 mg, 98%) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): calculado para C₃₄H₄₈N₆O₅Si 649,4 (M+H), encontrado 649,9.

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



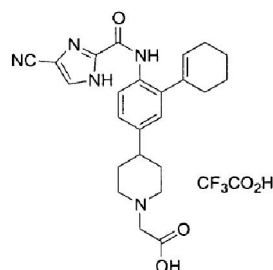
55 Se trató con TFA (3 ml) una solución de éster terc-butílico del ácido 5-(5-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (preparado como en la etapa anterior, 0,40 g, 0,61 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) y EtOH (0,4 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Los disolventes se evaporaron a vacío, y el residuo se recogió inmediatamente en EtOH (25 ml) y se almacenó a 5°C durante 11 horas. La solución se concentró a vacío, y el residuo se recogió en CH₂Cl₂ (20 ml) y EtOH (0,4 ml), y a continuación se trató con TFA (6 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y los disolventes se evaporaron a vacío. La HPLC de fase inversa (columna C-18) (acetonitrilo del 10% al 80% en agua con TFA al 0,1% durante 30 minutos) proporcionó el compuesto del título (56,9 mg, 22%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 8,06 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,22 (s, 1H), 6,10-6,03 (m, 1H), 4,74-4,64 (m, 2H), 4,11-4,02 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,50-3,37 (m, 2H), 3,29-3,20 (m, 1H),

2,93-2,82 (m, 1H), 2,80-2,69 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,98-1,84 (m, 2H), 1,78-1,54 (m, 2H). LC-MS (ESI, m/z): calculado para C₂₃H₂₆N₆O₂ 419,2 (M+H), encontrado 419,2.

Ejemplo 47

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

10



15

20

25

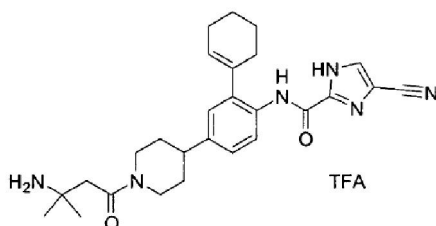
30

Se cargó un matraz con sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (33 mg, 0,067 mmol) (preparada como en el Ejemplo 14, etapa (b)), bromoacetato de t-butilo (10 µl, 0,067 mmol), NEt₃ (20 µl, 0,135 mmol) y 0,25 ml de DCM y se agitó durante 10 horas a 25°C. La mezcla de reacción se cargó en un cartucho SPE 5-g (sílice) y se eluyeron con EtOAc al 25%/DCM 23 mg (70%) de éster terc-butílico del ácido (4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidin-1-il)-acético. Este compuesto se disolvió en 1 ml de DCM y se añadieron 20 µl de EtOH y 1 ml de TFA, y la reacción se agitó durante 3 horas a 25°C. El compuesto del título se purificó mediante RP-HPLC (C18), eluyendo con CH₃CN al 30%-50% en TFA al 0,1%/H₂O durante 12 minutos para dar 10 mg (40%) de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,16 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,10 (d, 1 H), 5,72 (m, 1H), 4,04, (s, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,29 (m, 4H), 2,10 (m, 4H), 1,82 (m, 4H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₂₄H₂₇N₅O₃, 434,2 (M+H), encontrado 434,2.

Ejemplo 48

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

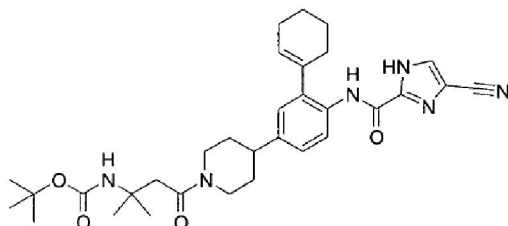
40



45

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

55

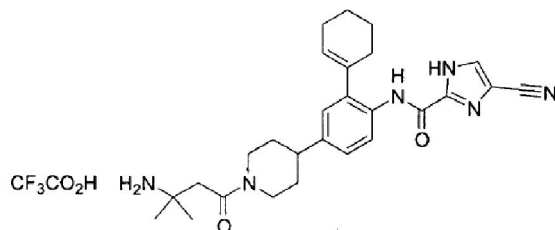


60

65 A una mezcla de sal del ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 14, etapa (b), 40,0 mg, 0,0818 mmol), ácido 3-terc-

butoxicarbonilamino-3-metil-butírico (J. Med. Chem., 34(2), 633-642, (1991), 21,4 mg, 0,0981 mmol) y PyBroP (55,0 mg, 0,0981 mmol) en dicloroetano (2 ml) se añadió DIEA (43 μ l, 0,25 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 día en atmósfera de Ar. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con H₂O (2 x 10 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y, a continuación, se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 10%-40%/hexano) para dar 33,0 mg (70%) del compuesto del título como un aceite incoloro. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₃₂H₄₂N₆O₄, 575,3 (M+H), encontrado 574,8.

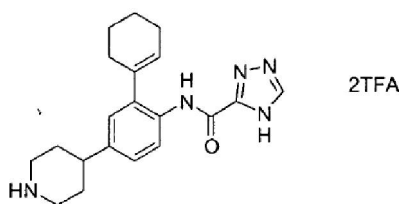
b) Sal del ácido trifluoroacético de {4-[1-(3-amino-3-metil-butiril)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



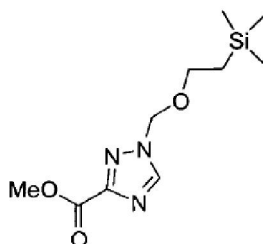
A una solución de éster terc-butílico del ácido [3-(4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-3-oxo-propil]-carbámico (33,0 mg, 0,0574 mmol) (preparado como en la etapa anterior) en 3 ml de DCM y 0,10 ml de EtOH a 0°C se añadió 1,0 ml de TFA, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La reacción se diluyó con 3 ml de n-PrOH y, a continuación, se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 3%-8%/DCM) para dar 33,5 mg (99%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 13,3 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,57 (br s, 3H), 8,26 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,69 (s, 1H), 7,02 (dd, 1H, J = 8,6, 1,7 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 5,78 (m, 1H), 4,67 (br d, 1H, J = 13,4 Hz), 3,88 (br d, 1H, J = 13,4 Hz), 3,10 (m, 1H), 2,55-2,85 (m, 4H), 2,23 (m, 4H), 1,72-2,01 (m, 8H), 1,50 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₂₇H₃₄N₆O₂, 475,3 (M+H), encontrado 475,1.

Ejemplo 49

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



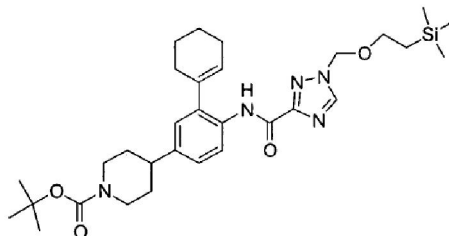
a) Éster metílico del ácido 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico



A una suspensión de NaH (dispersión al 60%) (200 mg, 5,00 mmol) en DMF (5 ml) a 0°C se añadió, gota a gota, una solución de metil-1H-1,2,4-triazolcarboxilato (635 mg, 5,00 mmol) en DMF (5 ml). La suspensión resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y se trató con SEMCI (0,90 ml, 5,0 mmol). La solución resultante

se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se vertió sobre hielo. El producto se extrajo con éter (3 x 20 ml). Las capas de éter se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en sílice (EtOAc al 10%/hexano) para obtener el compuesto del título (530 mg, 41%). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$, 258,1 (M+H), encontrado 258,2.

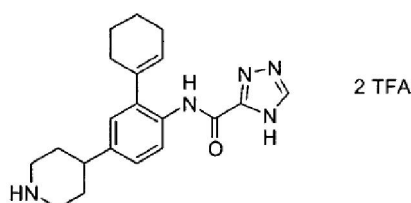
b) Éster terc-butílico del ácido 4-(3-ciclohex-1-enil-4-[[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carbonil]-amino]-fenil)-piperidina-1-carboxílico



A una solución de éster metílico del ácido 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico (preparado como en la etapa anterior, 257 mg, 1,00 mmol) en EtOH (2 ml), se añadió KOH 2 N (0,5 ml, 1 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se concentró a vacío. El residuo obtenido se suspendió en éter (10 ml) y se sometió a ultrasonidos durante 5 minutos. A continuación, se eliminó a vacío el éter y el residuo resultante se secó durante 4 horas para obtener sal potásica del ácido 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico (273 mg, 97%) que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Una mezcla de sal potásica del ácido 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico (preparada como anteriormente, 28 mg, 0,10 mmol), DIEA (34 μl , 0,20 mmol), éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidina-1-carboxílico (preparado como en el Ejemplo 14, etapa (b), 35,6 mg, 0,100 mmol) y PyBroP (69,9 mg, 0,150 mmol) en DCM (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El producto se sometió a cromatografía en sílice (EtOAc al 20%-40%/hexano) para obtener el compuesto del título (31,9 mg, 55%). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_4\text{Si}$, 481,2 (M-BOC+2H), encontrado, 481,2.

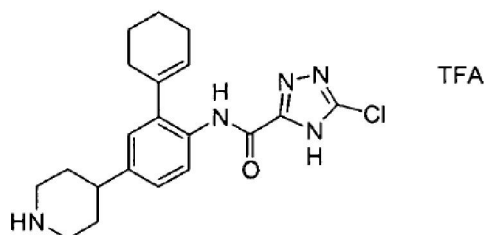
c) Sal del ácido bis trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico



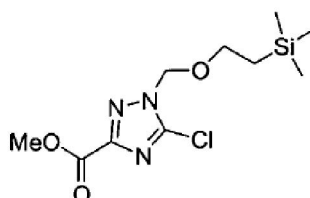
A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(3-ciclohex-1-enil-4-[[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carbonil]-amino]-fenil)-piperidina-1-carboxílico (preparado como en la etapa anterior, 81,9 mg, 0,140 mmol) en DCM (0,4 ml) y EtOH (13 μl), se añadió TFA (0,13 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró a vacío. El residuo obtenido se secó a vacío durante 1 hora, se suspendió en éter (10 ml) y se sometió a ultrasonidos durante 5 minutos. El sólido formado se recogió mediante filtración por succión para obtener el compuesto del título (56 mg, 68%). ^1H -RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,53 (br s, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,21 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 5,83 (br s, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,28 (m, 4H), 2,14 (m, 2H), y 1,95-1,75 (m, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$, 352,4 (M+H), encontrado 352,2.

Ejemplo 50

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

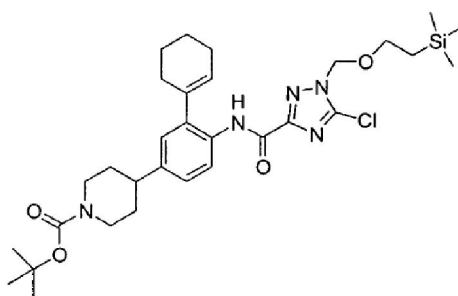


a) Éster metílico del ácido 5-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico



A una suspensión de NaH (dispersión al 60%, 53,9 mg, 1,34 mmol) en DMF (5 ml) a 0°C se añadió, gota a gota, una solución de éster metílico del ácido 5-cloro-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico (Bull. Pharm. Sci., 20(1): 47-61, (1997), 218 mg, 1,35 mmol) en DMF (10 ml). La suspensión resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y, a continuación, se trató con SEMCl (0,24 ml, 1,4 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se vertió sobre hielo. La mezcla se extrajo con éter (3 x 20 ml) y las capas de éter se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en sílice (EtOAc al 10%/hexano) para obtener el compuesto del título (227 mg, 58%). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₁₀H₁₈ClN₃O₃Si, 292,0 y 294,0 (M+H), encontrado 291,5 y 293,6.

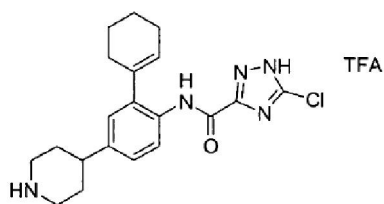
b) Éster terc-butílico del ácido 4-(4-[[5-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carbonil]-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidina-1-carboxílico



A una solución de éster metílico del ácido 4-(4-[[5-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico (preparado como en la etapa anterior, 227 mg, 0,780 mmol) en EtOH (2 ml), se añadió KOH 2 N (0,4 ml, 0,8 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se concentró a vacío. El residuo obtenido se suspendió en éter (10 ml) y se sometió a ultrasonidos durante 5 minutos. A continuación, se eliminó el éter y el residuo resultante se secó a vacío durante 4 horas para obtener sal potásica del ácido 4-(4-[[5-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico (223 mg, 91%) que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

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

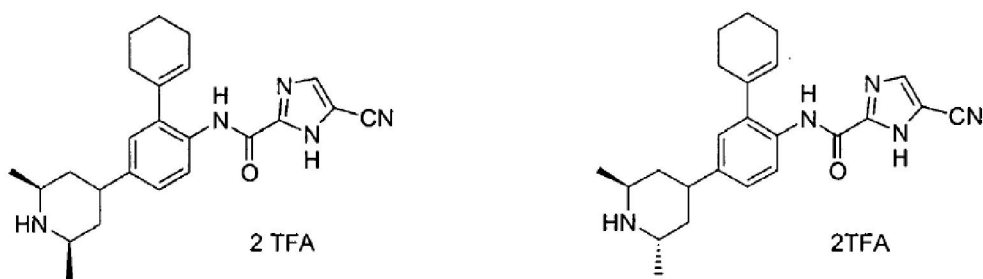
c) Sal del ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 5-cloro-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico



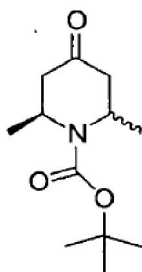
A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(4-[[5-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carbonil]-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidina-1-carboxílico (preparado como en la etapa anterior, 63,3 mg, 0,102 mmol) en DCM (0,5 ml) y EtOH (11 μ l) se añadió TFA (0,1 ml). Después de agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 12 horas, se añadieron otros 0,1 ml de TFA. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas más a temperatura ambiente, se evaporaron los disolventes, y el compuesto del título se purificó mediante RP-HPLC (C18) eluyendo con CH_3CN al 20%-70% en TFA al 0,1%/H₂O durante 20 minutos para obtener el compuesto del título (30 mg, 58%). ¹H-RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,14 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,20 (dd, 1 H, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 5,82 (br s, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,28 (m, 4H), 2,14 (m, 2H), y 1,95-1,75 (m, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}$, 386,1 y 388,1 (M+H), encontrado 386,2 y 388,1.

Ejemplo 51

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

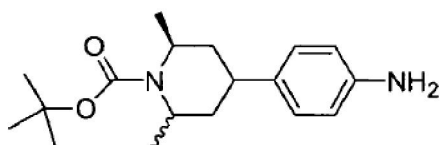


a) Éster terc-butílico del ácido cis/trans 2,6-dimetil-4-oxo-piperidina-1-carboxílico



Se trató una solución de cis/trans-2,6-dimetilpiperidina-1-carboxílico (Coll. Czech. Chem. Commun.: 31(11), 4432-41, (1966), 1,27 g, 10,0 mmol) en éter (100 ml) con solución acuosa de NaOH 1 N (11 ml, 11 mmol) y (BOC)₂O (2,18 g, 10,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La capa de éter se separó, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en sílice (EtOAc al 10%-hexano) para obtener el compuesto del título (1,10 g, 50%): LC-MS (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_3$, 128,1 (M-BOC+2H), encontrado 128,1.

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



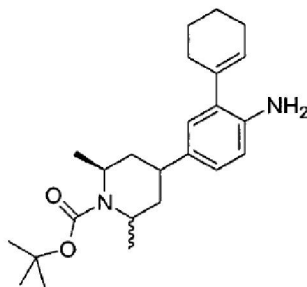
5

Se enfrió a -78°C una solución de *cis/trans* *N*-Boc-2,6-dimetilpiperidinona (preparada como en la etapa anterior, 1,14 g, 5,00 mmol) en THF (20 ml) y se trató con LDA (solución 1,5 M en ciclohex, THF y etilbenceno, 4,4 ml, 6,5 mmol) en atmósfera de Ar. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y se trató con *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (2,34 g, 6,55 mmol) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se recogió en éter (20 ml) y se lavó con agua fría (2 x 10 ml). La capa de éter se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar éster *tert*-butílico del ácido *cis/trans*-2,6-dimetil-4-trifluorometanosulfonilo-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (890 mg, 49%) que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

A continuación, se preparó el compuesto del título según el procedimiento de acoplamiento de Suzuki del Ejemplo 35, etapa (b) utilizando ácido 4-aminofenilborónico (219 mg, 1,00 mmol) y éster *tert*-butílico del ácido *cis/trans*-2,6-dimetil-4-trifluorometanosulfonilo-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (preparado como anteriormente, 321 mg, 1,00 mmol). La cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10%-20%/hexanos) proporcionó éster *tert*-butílico del ácido 4-(4-amino-fenil)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (172 mg, 57%). Espectro de masas (ESI, *m/z*): calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$, 303,2 (*M*+*H*), encontrado 303,1.

Una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-(4-amino-fenil)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (preparado como anteriormente, 380 mg, 1,25 mmol) en MeOH (10 ml) se hidrogenó sobre Pd/C al 10% (190 mg) a 20 psi durante 1 hora. La solución se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró para dar el compuesto del título (360 mg, 94%). Espectro de masas (ESI, *m/z*): calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$, 305,2 (*M*+*H*), encontrado 305,6.

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



35

40

A una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-(4-amino-fenil)-2,6-dimetil-piperidina-1-carboxílico (preparado como en la etapa anterior, 334 mg, 1,09 mmol) en DCM (10 ml) se añadió NBS (195 mg, 1,09 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para obtener éster *tert*-butílico del ácido 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-*cis/trans*-2,6-dimetil-piperidina-1-carboxílico (367 mg, 87%). Espectro de masas (ESI, *m/z*): calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}_2$, 327,0 y 329,0 (*M*-*t*-Bu+*H*), encontrado 327,0 y 328,9.

45

50

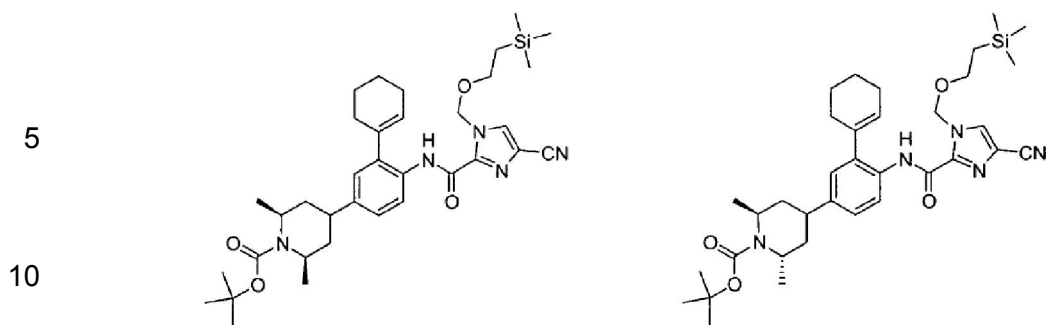
A continuación, se preparó el compuesto del título según el procedimiento de acoplamiento de Suzuki del Ejemplo 12, etapa (d), utilizando ácido ciclohexan-1-enil borónico (157 mg, 1,25 mmol) y éster *tert*-butílico del ácido 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-2,6-dimetil-piperidina-1-carboxílico (preparado como anteriormente, 382 mg, 1,00 mmol) y se sometió a cromatografía en sílice (EtOAc al 20%/hexanos) para proporcionar 254 mg (66%). Espectro de masas (ESI, *m/z*): calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$, 384,2 (*M*+*H*), encontrado 385,1.

55

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

60

65

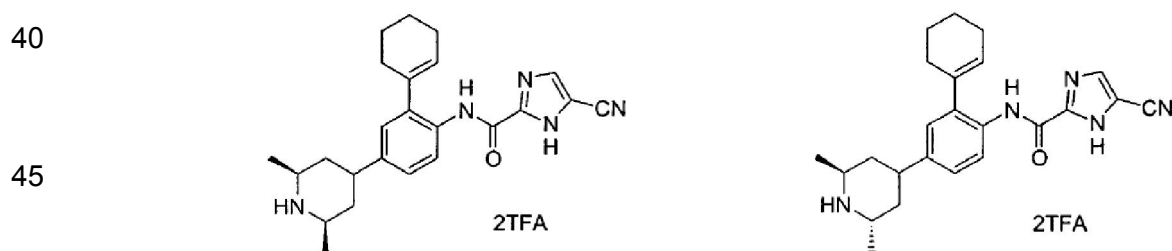


15 Se agitó a temperatura ambiente, durante 12 horas, una mezcla de sal potásica del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 3, etapa (d), 384 mg, 1,00 mmol), DIEA (0,34 μ l, 2,0 mmol), éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-2,6-dimetil-piperidina-1-carboxílico (preparado como en la etapa anterior, 384 mg, 1,00 mmol) y PyBroP (699 mg, 1,50 mmol) en DCM (20 ml). La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para obtener una mezcla de los dos compuestos del título anteriores (321 mg, 50,7%). La mezcla se sometió a cromatografía en sílice (EtOAc al 10%-20%/hexano) para obtener los compuestos del título individuales.

25 Éster terc-butílico del ácido 4-(4-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil)-trans-2,6-dimetil-piperidina-1-carboxílico (31 mg). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_4\text{Si}$, 634,3 (M+H), encontrado 634,1.

30 Éster terc-butílico del ácido 4-(4-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil)-cis-2,6-dimetil-piperidina-1-carboxílico contaminado con un 10% de éster terc-butílico del ácido 4-(4-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil)-trans-2,6-dimetil-piperidina-1-carboxílico (290 mg). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_4\text{Si}$, 634,3 (M+H), encontrado 634,1.

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



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

60 Sal del ácido bis trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(cis-2,6-dimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (93 mg, 32%): $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,17 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,03 (s, 1H), 7,22 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,11 (s, 1H), 5,72 (br s, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,22 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 1,75-1,92 (m, 4H), 1,56 (m, 3H), 1,37 (m, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}$, 404,2 (M+H), encontrado 404,2.

65 Sal de ácido bis trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(trans-2,6-dimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (17,3 mg, 56%): $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 13,9 (br s, 1H), 10,3 (br s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,41 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,75 (br s, 1H), 7,26 (dd, 1H, J=8,4, 2,0 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 2 Hz), 5,92 (br s, 1H),

4,12 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,1-3,3 (m, 4H), 2,25-2,42 (m, 6H), 2,05-1,78 (m, 6H), 1,62 (d, 3H, J= 7,1 Hz), 1,43 (d, 3H, J= 6,3 Hz). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₂₄H₂₉N₅O, 404,2 (M+H), encontrado 404,2.

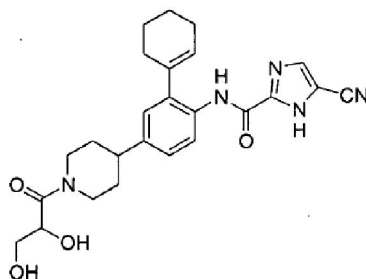
Ejemplo 52

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

10

15

20



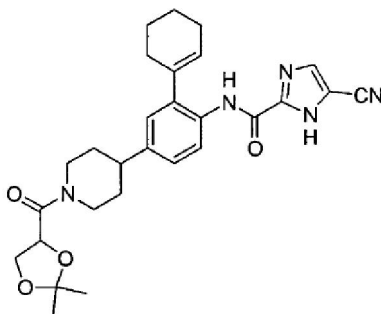
25

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

30

35

40



45

A una solución de (R)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de metilo (0,16 ml, 1,0 mmol) en MeOH (2 ml), se añadió KOH 2 N (0,5 ml, 1 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se concentró a vacío. El residuo obtenido se suspendió en éter (10 ml) y se sometió a ultrasonidos durante 5 minutos. A continuación, se eliminó el éter y el residuo resultante se secó a vacío durante 4 horas para obtener sal potásica del ácido (R)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxílico (173 mg, 94%) que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

50

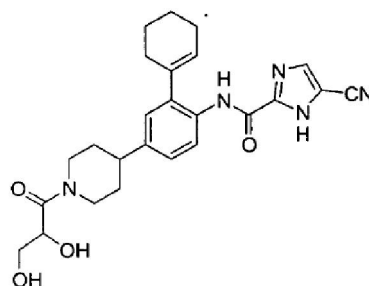
55

A una solución de sal del ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 14, etapa (b), 40 mg, 0,08 mmol) en DCM (1,5 ml) se añadió una mezcla de sal potásica del ácido (R)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxílico (preparada como anteriormente, 18 mg, 0,090 mmol), EDCI (18,8 mg, 0,0900 mmol), HOBt (13,2 mg, 0,0900 mmol) y DIEA (42 µl 0,24 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió agua (10 ml) y la capa de DCM se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en sílice (MeOH al 2%/DCM) para obtener el compuesto del título (47 mg, 97%). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₂₈H₃₃N₅O₄, 504,2 (M+H), encontrado 503,9.

60

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

65



5

10

15

20

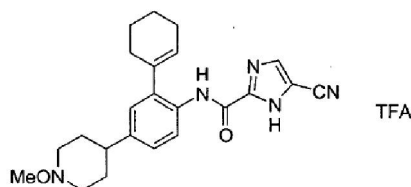
A una solución de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(R)-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolano-4-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en la etapa anterior, 45 mg, 0,090 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió solución acuosa de HCl 2 N (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo resultante se secó durante 4 horas. Se añadió éter (10 ml) y se sometió a ultrasonidos durante 5 minutos. El éter se eliminó a vacío y el residuo se secó durante 12 horas para obtener el compuesto del título (21,3 mg, 52%). ¹H-RMN (DMSO, 400 MHz): δ 14,1 (br s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,18 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 5,72 (br s, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,12-2,24 (m, 4H), 1,31-1,38 (m, 10 H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₂₅H₂₉N₅O₄, 464,2 (M+H), encontrado 464,1.

Ejemplo 53

25

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

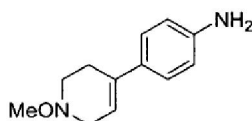
30



35

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

40



45

50

Se enfrió a -78°C una solución de N-metoxipiperidinona (J. Org. Chem., 26, 1867, (1961), 650 mg, 5,00 mmol) en THF (20 ml)) y se trató con LDA (solución 1,5 M en ciclohex, THF y etilbenceno, 4,3 ml, 6,4 mmol) en atmósfera de Ar. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y se trató con N-feniltrifluorometanosulfonimida (2,3 g, 6,4 mmol) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo obtenido se recogió en EtOAc (20 ml) y se lavó con agua fría (2 x 10 ml). La capa de EtOAc se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar 1-metoxi-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il éster del ácido trifluorometanosulfónico (980 mg, 71%) como una espuma blanca que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

55

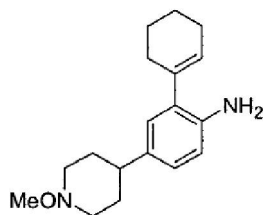
60

A continuación, se preparó el compuesto del título según el procedimiento de acoplamiento de Suzuki del Ejemplo 35, etapa (b), utilizando ácido 4-aminofenilborónico (219 mg, 1,00 mmol) y 1-metoxi-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il éster del ácido trifluorometanosulfónico (preparado como anteriormente, 261 mg 1,00 mmol). La cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 20%-50%/hexanos) proporcionó 60 mg (29%). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₁₂H₁₆N₂O, 205,1 (M+H), encontrado 205,2.

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

65

5



10

Una solución de 4-(1-metoxi-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-fenilamina (preparada como en la etapa anterior) (40,8 mg, 0,200 mmol) en MeOH (5 ml) se hidrogenó sobre Pd/C al 10% (20,4 mg) a 20 psi durante 1 hora. La solución se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró para dar 4-(1-metoxi-piperidin-4-il)-fenilamina (38 mg, 92%) que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

15

A una solución de 4-(1-metoxi-piperidin-4-il)-fenilamina (preparada como anteriormente, 42 mg, 0,20 mmol) en DCM (2 ml) se añadió NBS (36,2 mg, 0,20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para obtener 2-bromo-4-(1-metoxi-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-fenilamina (43 mg, 74,5%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

20

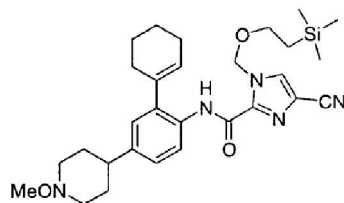
A continuación, se preparó el compuesto del título según el procedimiento de acoplamiento de Suzuki del Ejemplo 12, etapa (d), utilizando ácido ciclohex-1-enil borónico (27,9 mg, 1,00 mmol) y 2-bromo-4-(1-metoxi-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-fenilamina (preparada como anteriormente, 44 mg, 0,15 mmol) y se sometió a cromatografía en sílice (EtOAc al 20%-50%/hexanos) lo que proporcionó 2-ciclohex-1-enil-4-(1-metoxi-piperidin-4-il)-fenilamina (33 mg, 74%). Espectro de masas, (ESI, m/z): calculado para C₁₈H₂₆N₂O, 287,2 (M+H), encontrado 286,8.

25

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

30

35



40

Una mezcla de sal potásica del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 3, etapa (d), 35,6 mg, 0,100 mmol), DIEA (0,34 μl, 0,20 mmol), 2-ciclohex-1-enil-4-(1-metoxi-piperidin-4-il)-fenilamina (preparada como en la etapa anterior, 28,6 mg 0,1 mmol) y PyBroP (69,9 mg, 0,150 mmol) en DCM (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El producto se sometió a cromatografía en sílice (EtOAc al 20%-40%/hexano) para obtener el compuesto del título (26 mg, 48%). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₂₉H₄₁N₅O₃Si, 536,3 (M+H), encontrado 536,2.

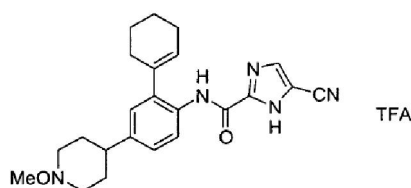
45

50

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

55

60



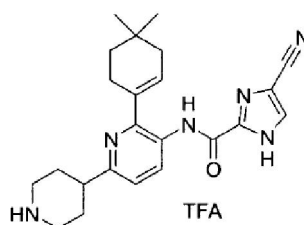
Se añadió TFA (0,1 ml) a una solución de [2-ciclohex-1-enil-4-(1-metoxi-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en la etapa anterior, 31 mg, 0,020 mmol) en DCM (0,5 ml) y EtOH (11 μl). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6

65

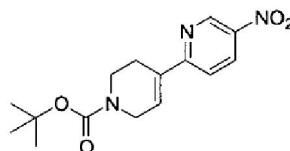
horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo resultante se secó durante 1 hora, se suspendió en éter (10 ml) y se sometió a ultrasonidos durante 5 minutos. El sólido formado se recogió mediante filtración por succión para obtener el compuesto del título (17,3 mg, 58%). ¹H-RMN (DMSO, 400 MHz): δ 9,70 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,05 (s, 1H), 5,71 (br s, 1H), 3,30-3,55 (m, 5H), 2,41-2,62 (m, 2H), 2,12-2,19 (m, 4H), 1,60-1,85 (m, 8H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₂₃H₂₇N₅O₂, 406,2 (M+H), encontrado 406,1.

Ejemplo 54

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

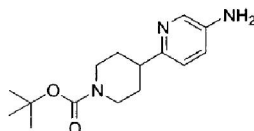


25 **a) Éster terc-butílico del ácido 5-nitro-3',6'-dihidro-2'H-[2,4]bipiridinil-1'-carboxílico**



35 Se trató una solución de 202 mg (0,994 mmol) de 2-bromo-5-nitropiridina en 4 ml de tolueno y 2 ml de EtOH, con 338 mg (1,09 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-trifluorometano-sulfoniloxi-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (*Synthesis*, 993, (1991)) y 1,49 ml (2,981 mmol) de solución acuosa de Na₂CO₃ 2 M. La mezcla se desgasificó mediante sonicación, se sometió a atmósfera de argón, se trató con 80,3 mg (0,00700 mmol) de Pd(PPh₃)₄ y se calentó a 80°C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía en una columna de sílice Varian MegaBond Elut 50-g con EtOAc al 10%-25%-hexano para proporcionar 226 mg (75%) del compuesto del título como un sólido amarillo claro. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₁₅H₁₉N₃O₄, 306,1 (M+H), encontrado 305,7.

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

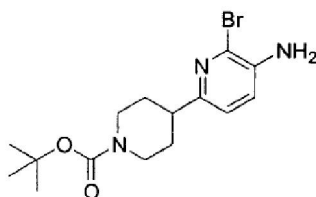


55 Se trató una solución de 226 mg (0,740 mmol) de éster terc-butílico del ácido 5-nitro-3',6'-dihidro-2'H-[2,4]bipiridinil-1'-carboxílico (preparado como en la etapa anterior) en 15 ml de MeOH, con 110 mg de Pd/C al 10% (Degussa tipo E101-NEW, Aldrich, 50% en peso de agua) y 1 atm de H₂ a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, y la torta de filtración se lavó con MeOH. La concentración proporcionó 220 mg (107%) del compuesto del título como un sólido vítreo incoloro. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₁₅H₂₃N₃O₂, 278,2 (M+H), encontrado 278,0.

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

65

5



10

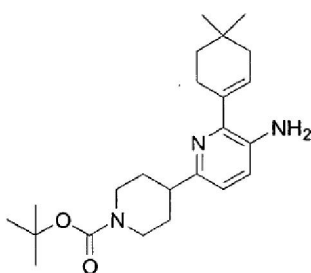
15

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

20

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

25



30

35

40

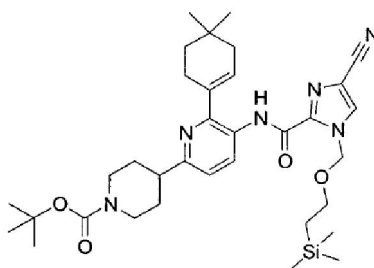
Se trató una solución de 209 mg (0,587 mmol) de éster *tert*-butílico del ácido 5-amino-6-bromo-3',4',5',6'-tetrahydro-2H-[2,4]bipiridinil-1'-carboxílico (preparado como en la etapa anterior) en 5 ml de tolueno y 2,5 ml de EtOH con 99,3 mg (0,645 mmol) de ácido 4,4-diciclohex-1-enilborónico y 2,34 ml (4,69 mmol) de solución acuosa de Na₂CO₃ 2 M. La mezcla se desgasificó mediante sonicación, se sometió a atmósfera de argón, se trató con 47,4 mg (0,0410 mmol) de Pd(PPh₃)₄ y se calentó a 80°C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. La cromatografía del residuo en una columna de sílice Varian MegaBond Elut 50-g con EtOAc al 25%-hexanos proporcionó 150 mg (66%) del compuesto del título como un sólido espumoso blanco. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₂₃H₃₅N₃O₂, 386,3 (M+H), encontrado 386,3.

45

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

50

55



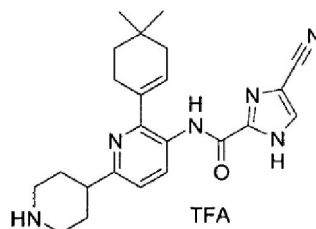
60

65

Se trató una solución de 150 mg (0,389 mmol) de éster *tert*-butílico del ácido 5-amino-6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-3',4',5',6'-tetrahydro-2H-[2,4]bipiridinil-1'-carboxílico (preparado como en la etapa anterior) en 15 ml de CH₂Cl₂ con 131 mg (0,428 mmol) de sal potásica de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato (preparada como en el Ejemplo 3, etapa (b)), 272 mg (0,584 mmol) de PyBroP y 203 μl (1,17 mmol) de

DIEA a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró a vacío. La cromatografía del residuo en una columna de sílice Varian MegaBond Elut 50-g con EtOAc al 50%-hexanos proporcionó 215 mg (87%) del compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{N}_6\text{O}_4\text{Si}$, 635,4 (M+H), encontrado 635,3.

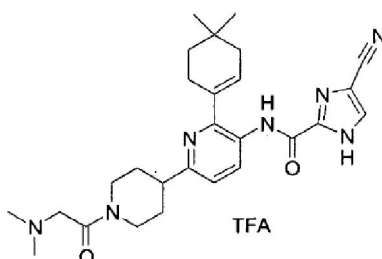
f) Sal del ácido trifluoroacético de [6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



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

Ejemplo 55

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



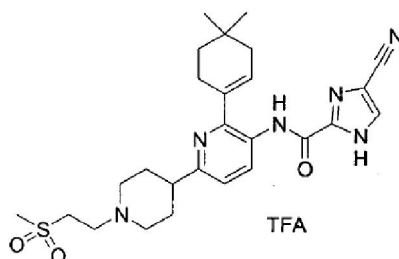
Se trató una suspensión de 20,9 mg (0,203 mmol) de *N,N*-dimetilglicina en 4 ml de CH_2Cl_2 con 49,8 mg (0,197 mmol) de cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (BOP-Cl) y 75 μl (0,54 mmol) de Et_3N a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se trató la mezcla con 70,0 mg (0,135 mmol) de trifluoroacetato de [6-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparado como en el Ejemplo 54, etapa (f)) a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (C18) con CH_3CN al 10%-80% en TFA al 0,1%/H₂O durante 30 minutos para proporcionar 34,9 mg (53%) del compuesto del título como un sólido blanco. ^1H -RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,38 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,33 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,05-5,98 (m, 1H), 4,68 (d, 1H, J = 15,2 Hz), 3,82 (d, 1H, J = 15,2 Hz), 3,16-3,05 (m, 1H), 3,01-2,94 (m, 6H), 2,52-2,40 (m, 2H), 2,39 (s, 6H), 2,17-2,10 (m, 2H), 2,09-1,87 (m, 2H), 1,67-1,59 (m, 2H), 1,12 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_2$, 490,3 (M+H), encontrado 490,4.

Ejemplo 56

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

5

10



15

20

Se trató una solución de 70,0 mg (0,135 mmol) de [6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 54, etapa (f)) en 10 ml de CH₂Cl₂ con 32,7 mg (0,162 mmol) de éster 2-metanosulfonil-etílico del ácido metanosulfónico (preparado como en el Ejemplo 40, etapa (a)) y 70,5 µl (0,405 mmol) de DIEA a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (C18) con CH₃CN al 20%-60% en TFA al 0,1%/H₂O durante 30 minutos para proporcionar 48 mg (85%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,65 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,34 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,05-5,98 (m, 1H), 3,85-3,66 (m, 6H), 3,29-3,21 (m, 2H), 3,20-3,01 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,53-2,45 (m, 2H), 2,30-2,15 (m, 4H), 2,15-2,10 (m, 2H), 1,62 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,11 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₂₆H₃₄N₆O₃S, 511,2 (M+H), encontrado 511,3.

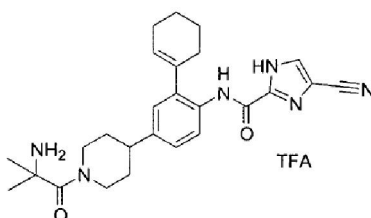
25

Ejemplo 57

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

30

35

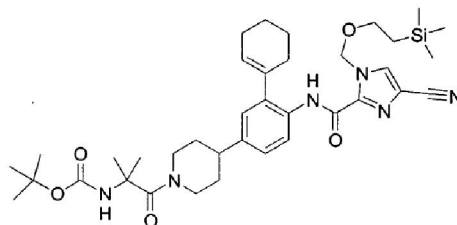


40

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

45

50



55

60

65

A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidina-1-carboxílico (231 mg, 0,380 mmol) (preparado como en el Ejemplo 14, etapa (a)) en 2,5 ml de DCM y 0,4 ml de EtOH, se añadieron 700 µl de TFA y la solución se agitó durante 3 horas a 25°C. La reacción se diluyó con 4 ml de EtOH y, a continuación, se concentró para dar aproximadamente una mezcla 2:1 de sal del ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 5-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico y material de partida mediante ¹H-RMN y LC/MS, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se añadió la mezcla en 3 ml de DCM a una solución de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-2-metil-propiónico (53 mg, 0,70 mmol), DIEA (122 µl, 0,700 mmol) y PyBroP (144 mg, 0,300 mmol) en 3 ml de DCM y la reacción se agitó a 25°C durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 x 25 ml) y salmuera (25 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y, a continuación, se concentró. La purificación del residuo mediante TLC

preparativa (EtOAc al 50%-hexanos) proporcionó 40 mg (15%) del compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₃₇H₅₅N₆O₅Si, 691,3 (M+H), encontrado 691,1.

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

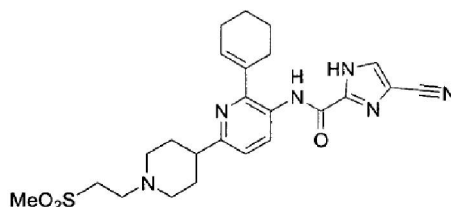
10 A una solución de éster terc-butílico del ácido {2-[4-(4-[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino)-3-ciclohex-1-enil-fenil]-piperidin-1-il]-1,1-dimetil-2-oxo-etil}-carbámico (40 mg, 0,050 mmol) en 2 ml de DCM y 20 µl de EtOH, se añadieron 1,5 ml de TFA. La solución se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

15 Ejemplo 58

20 **[6-ciclohex-1-enil-1'-(2-metanosulfonil-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4]bipiridinil-5-il]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

25

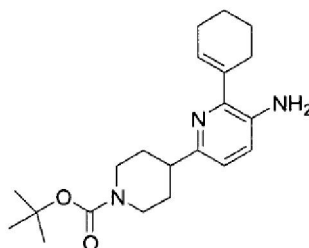
30



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

40

45



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

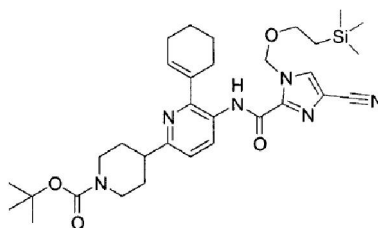
55

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

60

65

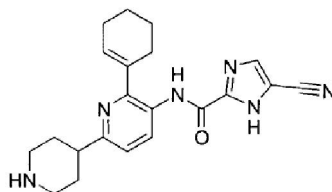
5



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

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

25



30

35 Se preparó el compuesto del título a partir de éster terc-butílico del ácido 5-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-6-ciclohex-1-enil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (167 mg, 0,27 mmol) mediante un procedimiento similar al Ejemplo 14, etapa (b), para proporcionar 57 mg (43%) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): calculado para C₂₁H₂₄N₆O, 377,2 (M+H), encontrado 377,2.

40 **d) [6-ciclohex-1-enil-1'-(2-metanosulfonil-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il)-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

40

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

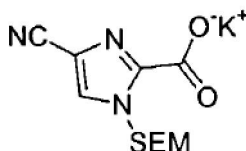
50

Ejemplo 59

55 A continuación se describe un método alternativo para la síntesis de los productos intermedios descritos en el Ejemplo 3.

Sal potásica del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico

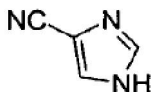
60



65

a) 1H-imidazol-4-carbonitrilo

5



10

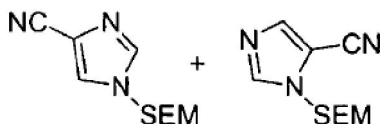
Se cargó un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 22 l, equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura, un condensador y un embudo de adición con una entrada de nitrógeno, con 1H-imidazol-4-carboxaldehído (Aldrich, 1,10 kg, 11,5 mol) y piridina (3,0 l, 3,0 mol). El matraz de reacción se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

20

25

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

35



40

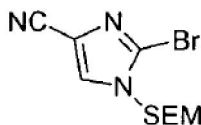
Se cargó un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 22 l, equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura y un embudo de adición con una entrada de nitrógeno, con 1H-imidazol-4-carbonitrilo (830 g, 8,91 mol, preparado como en la etapa anterior), carbonato potásico (2,47 kg, 17,8 mol) y acetona (6,0 l). Se inició la agitación y la mezcla se enfrió a 10°C con un baño de hielo. Se añadió SEMCl (1,50 kg, 9,00 mol) a través del embudo de adición durante 210 minutos para mantener la temperatura interna por debajo de 15°C. A continuación, se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche (20 horas). A continuación, se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo a 10°C y se inactivó mediante adición lenta de agua (8,0 l) durante 30 minutos para mantener la temperatura interna por debajo de 30°C. La mezcla resultante se transfirió a un embudo de decantación de 22 l y se extrajo con acetato de etilo (2 x 7,0 l). La fracción orgánica combinada se concentró a presión reducida a 35°C para dar el producto bruto como un aceite marrón oscuro, que se purificó a través de un tapón de gel de sílice (16,5 x 20 cm, 2,4 kg de gel de sílice) utilizando como eluyente heptano/acetato de etilo 2:1 (15 l). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida a 35°C para proporcionar una mezcla de los compuestos del título como un aceite marrón claro (1.785 g, 90%). El espectro de ¹H-RMN fue coherente con la estructura asignada e indicaba la presencia de una relación 64:36 de regioisómeros.

50

55

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

60

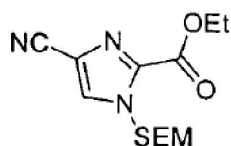


65

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

imidazol-4-carbonitrilo y 3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-carbonitrilo (600 g, 2,69 mol, preparados como en la etapa anterior) y tetracloruro de carbono (1,8 l). Se inició la agitación y la mezcla se calentó a 60°C. En este momento, se añadió *N*-bromosuccinimida (502 g, 2,82 mol) en varias porciones durante 30 minutos, lo que dio como resultado un proceso exotérmico a 74°C. La reacción se dejó enfriar a 60°C y se agitó adicionalmente a 60°C durante 1 hora. La reacción se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente y la suspensión resultante se filtró, y el filtrado se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (4,0 l). La fracción orgánica se hizo pasar por un tapón de gel de sílice (8 x 15 cm, gel de sílice; 600 g) utilizando como eluyente heptano/acetato de etilo 2:1 (6,0 l). Las fracciones que contenían el producto (basándose en el análisis de TLC) se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar un sólido amarillo claro cristalino, que, a continuación, se filtró y se lavó con heptano (500 ml) para dar el compuesto del título como un sólido blanco cristalino (593 g, 73%). Los espectros de ¹H y ¹³C RMN fueron coherentes con la estructura asignada y no presentaron indicios del regioisómero minoritario.

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



Se cargó un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 12 l, equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura, y un embudo de adición con una entrada de nitrógeno, con 2-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo (390 g, 1,29 mol, preparado como en la etapa anterior) y tetrahidrofurano anhidro (4,0 l). Se inició la agitación y la mezcla de reacción se enfrió a -50°C utilizando un baño de hielo seco/acetona. Se añadió cloruro de Isopropilmagnesio (2,0 M en THF, 760 ml, 1,52 mol) a través del embudo de adición durante 30 minutos para mantener la temperatura interna por debajo de -40°C. La reacción se agitó durante 30 minutos más a -43°C, después de lo cual se enfrió a -78°C. Se añadió cloroformiato de etilo (210 ml, 2,20 mol) a través del embudo de adición durante 10 minutos para mantener la temperatura interna por debajo de -60°C. La reacción se agitó durante 40 minutos más a -70°C, momento en el que se eliminó el baño de hielo seco/acetona y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo a 0°C y se inactivó mediante adición lenta de solución saturada de cloruro de amonio (1,8 l) a una velocidad tal que la temperatura interna se mantuviese por debajo de 10°C. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación de 12 l, se diluyó con acetato de etilo (4,0 l), y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 2,0 l) y se concentró a presión reducida a 35°C para dar un aceite marrón. El aceite bruto se disolvió en diclorometano (300 ml) y se purificó mediante cromatografía (15 x 22 cm, 1,5 kg de gel de sílice, 10:1 a 4:1 heptano/acetato de etilo) para dar un aceite amarillo, que se disolvió en EtOAc (100 ml), se diluyó con heptano (2,0 l) y se almacenó en un frigorífico durante 5 horas. La suspensión resultante se filtró para dar el compuesto del título como un sólido blanco cristalino (141 g, 37%). Los espectros de ¹H y ¹³C RMN fueron coherentes con la estructura asignada.

e) Sal potásica del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico



Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 5 l, equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura, y un embudo de adición con una entrada de nitrógeno, con 5 (400 g, mol 1,35) y etanol (4,0 l). Se inició la agitación y se aplicó un baño de agua después de que se hubiese disuelto todo el sólido. Se añadió una solución de KOH 6 N (214,0 ml, 1,29 mol) a través del embudo de adición durante 15 minutos para mantener la temperatura interna por debajo de 25°C y la reacción se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. A continuación, la solución se concentró a sequedad a presión reducida a 20°C para dar un sólido blanco. El sólido resultante se suspendió en metil terc-butil éter (MTBE, 4,0 l) y se agitó durante 30 minutos, después de lo cual la suspensión se filtró y la torta de filtración se lavó con MTBE (1,0 l) para dar el compuesto del título como un sólido blanco, que se secó a vacío adicionalmente a temperatura ambiente durante 4 días (366 g, 89%). La ¹H RMN, ¹³C RMN, y los espectros de masas fueron coherentes con la estructura asignada. Anal. calculado para C₁₁H₁₆KN₃O₃Si: C, 43,25; H, 5,28; N, 13,76. Encontrado: C, 42,77; H, 5,15; N, 13,37. Karl Fisher: H₂O al 1,3%.

IV. Resultados

Se utilizó un inmunoensayo competitivo por polarización de fluorescencia y autofosforilación para determinar la eficacia para la inhibición de c-fms presentada por los compuestos de Fórmula I 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)piperacina-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. A cada pocillo, se añadieron 5 µl de compuesto seguido de la adición de 3 µl de una mezcla que contenía c-fms 33 nM (Johnson & Johnson PRD) y MgCl₂ 16,7 mM (Sigma) en tampón de ensayo. La reacción 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, MgCl₂ 5 mM, DMSO al 2%. Se llevaron a cabo reacciones de control en cada placa: en los pocillos de control positivo y negativo, se sustituyó el compuesto por tampón de ensayo (preparado DMSO al 4%); además, los pocillos de control positivo recibieron 1,2 µl de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) 50 mM.

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 (el EDTA *no* se añadió a los pocillos de control positivo en este momento, véase lo anteriormente indicado). Después de una incubación de 5 minutos, cada pocillo recibió 10 µl de una mezcla 1:1:3 de anticuerpos anti-fosfotirosina, 10X, indicador verde de PTK, 10X (agitado en vórtex), tampón de dilución de FP, respectivamente (todos de PanVera, n° de catálogo 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 la polarización de fluorescencia para los controles positivos y negativos fueron aproximadamente 300 y 150, respectivamente y se utilizaron para definir el 100% y el 0% de inhibición de la reacción c-fms. Los valores de CI₅₀ presentados son los promedios de tres mediciones independientes.

En la Tabla 1 se enumeran los compuestos representativos de la invención.

TABLA 1

Ejemplo n°	Estructura	CI ₅₀ de c-fms (µM)
4		0,47
5		0,95
6		0,0016
7		0,0043

(Continua)

5

10

15

20

25

30

35

40

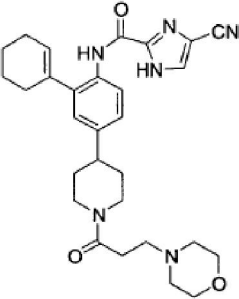
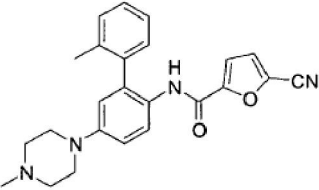
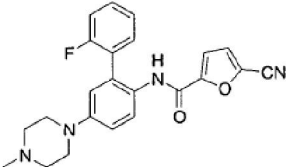
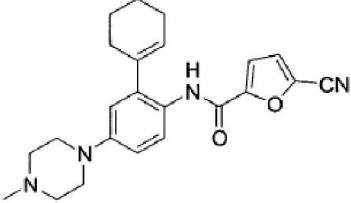
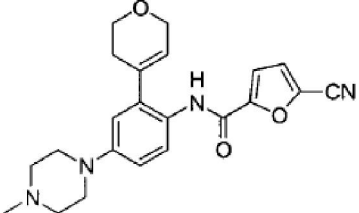
45

50

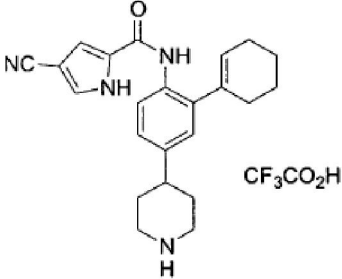
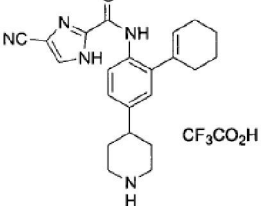
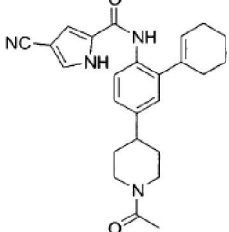
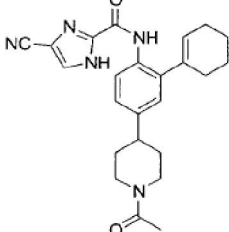
55

60

65

Ejemplo nº	Estructura	Cl50 de c-fms (µM)
8		0,001
9		0,63
10		0,9
11		0,012
12		0,06

(continua)

Ejemplo n°	Estructura	CI50 de c-fms (µM)
5 10 15 13		0,012
20 14		0,018
25 30 15		0,028
35 40 16		0,0026

45

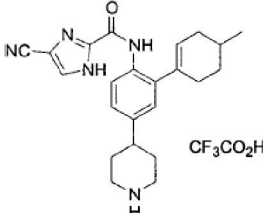
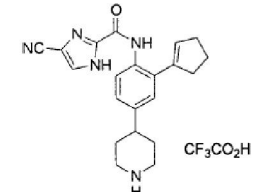
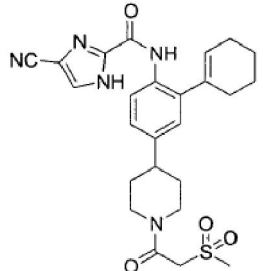
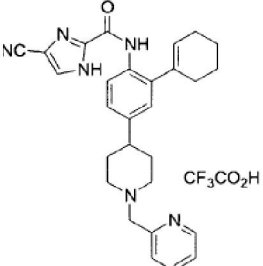
50

55

60

65

(Continua)

Ejemplo nº	Estructura	CI50 de c-fms (µM)
5 10 17		0,00055
15 20 18		0,0082
25 30 20		0,002
35 40 21		0,0024

45

50

55

60

65

(Continua)

Ejemplo n°	Estructura	CI50 de c-fms (μM)
5		
10		
15	22	0,0014
20		
25	23	0,0066
30		
35	24	0,0046
40		
45	25	0,022

50

55

60

65

(Continua)

5

10

15

20

25

30

35

40

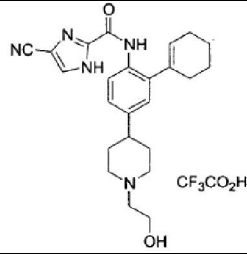
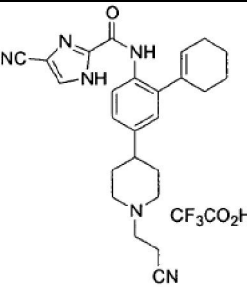
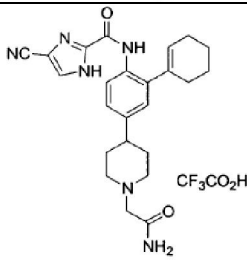
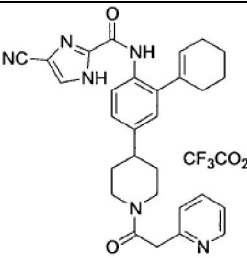
45

50

55

60

65

Ejemplo n°	Estructura	CI50 de c-fms (µM)
26		0,0011
27		0,0016
28		0,0014
29		0,0025

(Continua)

5

10

15

20

25

30

35

40

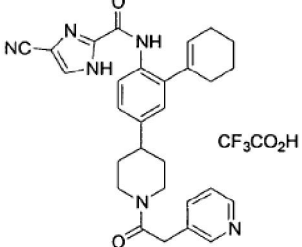
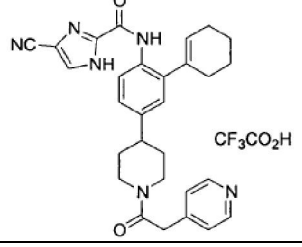
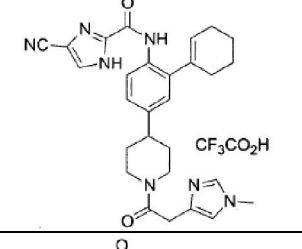
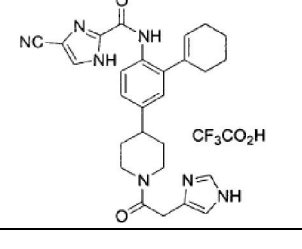
45

50

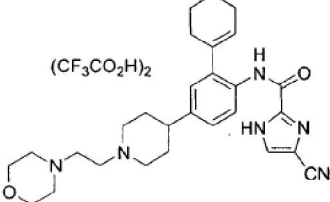
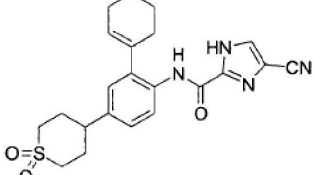
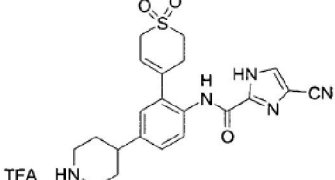
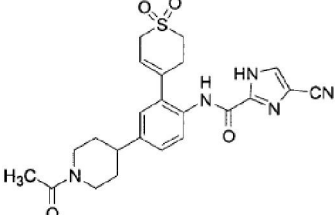
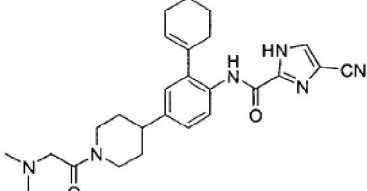
55

60

65

Ejemplo nº	Estructura	CI50 de c-fms (µM)
30		0,0017
31		0,0014
32		0,0018
33		0,0011

(Continua)

Ejemplo n°	Estructura	CI50 de c-fms (µM)
34		0,0018
35		0,0029
36		0,060
37		0,060
38		0,0024

5

10

15

20

25

30

35

40

45

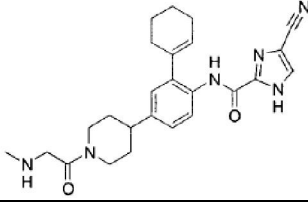
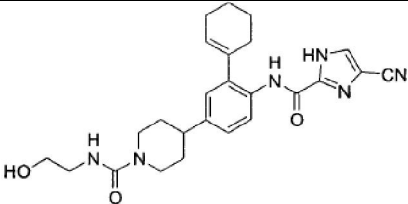
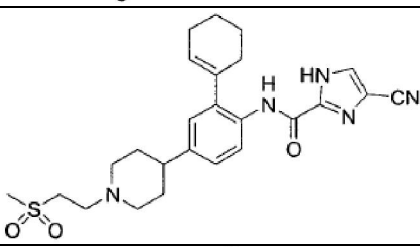
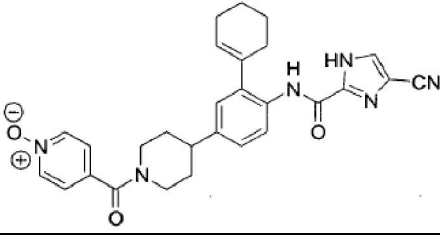
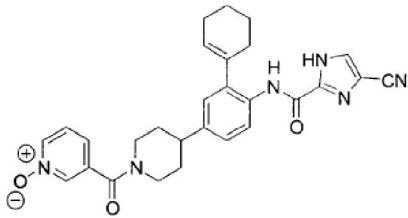
50

55

60

65

(Continua)

Ejemplo nº	Estructura	CI50 de c-fms (µM)
38b		0,0014
39		0,00095
40		0,0019
41		0,0013
42		0,0014

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

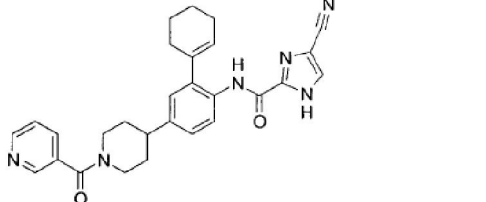
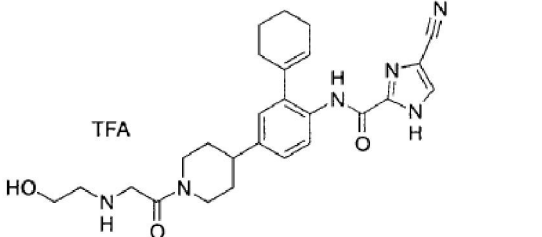
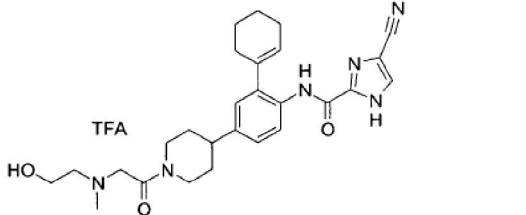
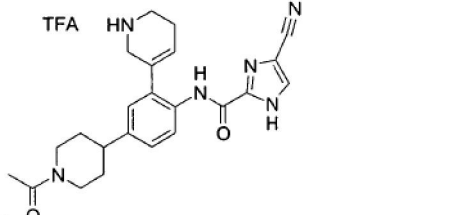
55

60

65

(Continua)

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

Ejemplo n°	Estructura	CI50 de c-fms (µM)
43		0,0031
44		0,00095
45		0,001
46		N/A

(Continua)

5

10

15

20

25

30

35

40

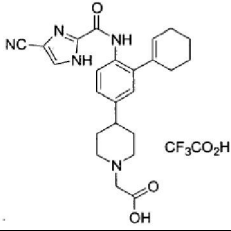
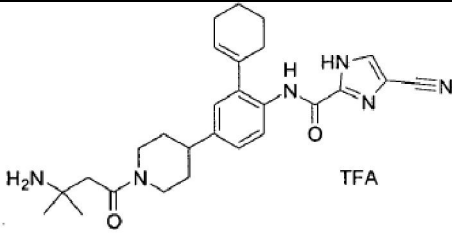
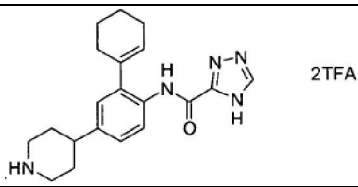
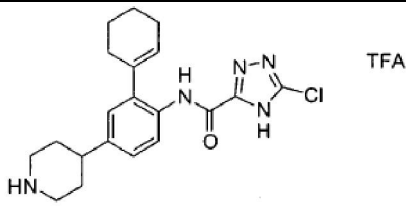
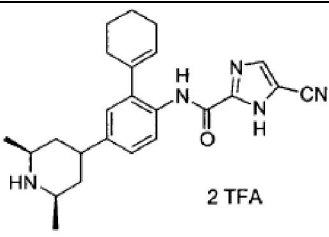
45

50

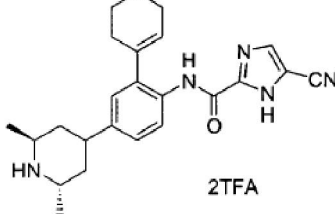
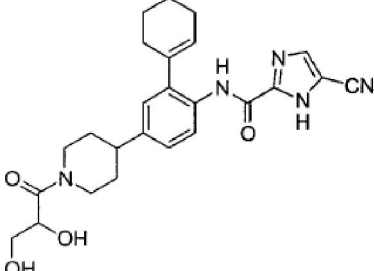
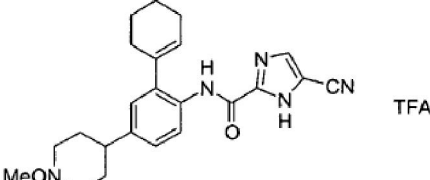
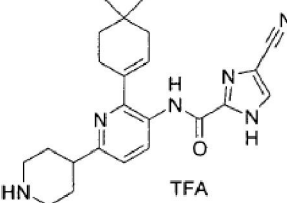
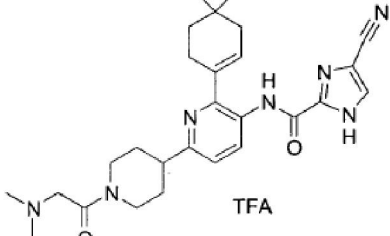
55

60

65

Ejemplo n°	Estructura	CI50 de c-fms (µM)
47		0,0013
48		0,00064
49		0,060
50		0,060
51a		0,00020

(Continua)

Ejemplo n°	Estructura	CI50 de c-fms (µM)
51b	 <p style="text-align: center;">2TFA</p>	0,0004
52		0,0012
53	 <p style="text-align: center;">TFA</p>	0,0053
54	 <p style="text-align: center;">TFA</p>	0,0008
55	 <p style="text-align: center;">TFA</p>	0,0007

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

(Continua)

5

10

15

20

25

30

35

40

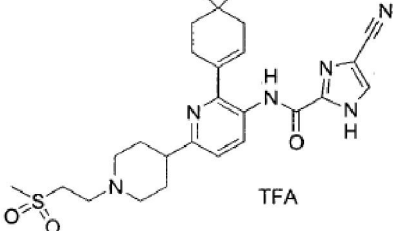
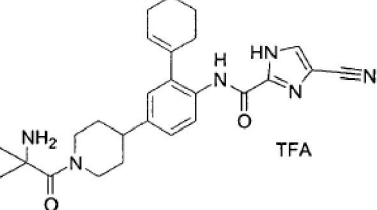
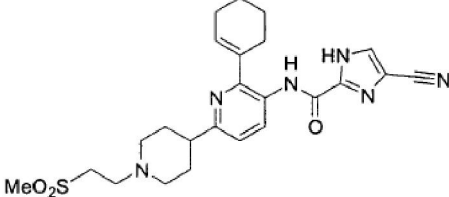
45

50

55

60

65

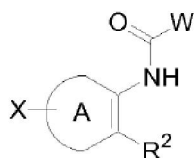
Ejemplo n°	Estructura	CI50 de c-fms (µM)
56	 <p style="text-align: center;">TFA</p>	0,001
57	 <p style="text-align: center;">TFA</p>	0,0013
58	 <p style="text-align: center;">MeO₂S</p>	0,0070

Aunque la precedente memoria ilustra los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con fines ilustrativos, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales que pertenezcan al alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

Reivindicaciones

5 1. Compuesto de Fórmula I:

10



15

I

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

20

A es fenilo que puede estar sustituido con uno de entre cloro, fluoro o metilo;
W es pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo o furanilo, cualquiera de los cuales puede estar conectado a través de cualquier átomo de carbono, en el que el pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo o furanilo puede contener una sustitución -Cl, -CN, -NO₂, -OMe o -CF₃, conectada a cualquier otro carbono;

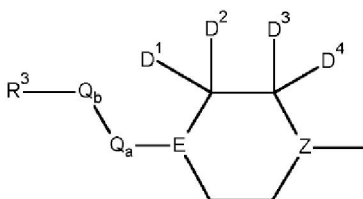
25

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

30

en el que el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado compuesto por 3 a 8 átomos de carbono;
X es

35

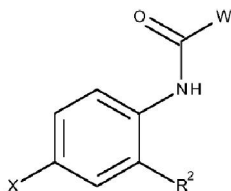


40

45

y está fijado al anillo fenilo A en posición para con respecto al sustituyente nitrogenado, como se representa en la Fórmula II:

50



55

II

60

Z es CH o N;

cada uno de D¹ y D² es hidrógeno, o juntos forman un doble enlace a un oxígeno;

65

D³ y D⁴ son hidrógeno;

E es N o SO₂, a condición de que E no sea N si se cumplen las siguientes tres condiciones al mismo tiempo: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R³ es un grupo amino o un radical amino cíclico en el que el punto de fijación a E es N;

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

Q_b está ausente, es -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂- o -C(O)-, a condición de que Q_b no sea C(O) si Q_a es C(O), y siempre que además Q_b no sea -NH- si E es N y Q_a esté ausente, siempre que además Q_b no sea -NH- si R³ es un grupo amino o un radical amino cíclico en el que el punto de fijación a Q_b es N;

10 R³ es hidrógeno, piperidinilo, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilamino, (hidroxialquil)₂amino, imidazolilo, 1-metilimidazolilo, piridilo, N-óxido de piridilo, hidroxialquilo, -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂CH₃, -NH₂, morfolinilo;

15 R³ también puede estar ausente, a condición de que R³ no esté ausente cuando E es nitrógeno.

2. Compuesto según la reivindicación 1 en el que:

A es fenilo;

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

25 R² es cicloalquilo, dihidrosulfonopiranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo o dihidropiranilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido independientemente con uno o dos de cada uno de los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cloro, fluoro y alquilo C₍₁₋₃₎, a condición de que el tetrahidropiridilo debe estar conectado al anillo A a través de un enlace carbono-carbono.

3. Compuesto según la reivindicación 2 en el que:

30 W es 3*H*-2-imidazolil-4-carbonitrilo ó 5-ciano-1*H*-pirrol-2-ilo;

R² es ciclohexenilo o ciclopentenilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con cloro, fluoro o uno o dos grupos alquilo C₍₁₋₃₎;

35 E es N, a condición de que E no sea N si se cumplen las siguientes tres condiciones al mismo tiempo: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R³ es un grupo amino o un radical amino cíclico en el que el punto de fijación a E es N;

40 Z es CH.

4. Compuesto según la reivindicación 3 en el que:

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

45 Q_a es CO;

R³ es hidrógeno, piperidinilo, hidroxialquilamino, (hidroxialquil)₂amino, alquilamino, dialquilamino, imidazolilo, 1-metilimidazolilo, piridinilo, N-óxido de piridilo, hidroxialquilo, -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂CH₃, -NH₂, morfolinilo.

50 5. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

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

55 6. Compuesto según la reivindicación 2, seleccionado del grupo que consiste en:

60 [4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-(1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1*H*-imidazol-2-carboxílico, [2-ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1*H*-imidazol-2-carboxílico,

[2-ciclohex-1-enil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico, [2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico, [2'-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico, y [2'-fluoro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico, y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

65

7. Compuesto según la reivindicación 3, seleccionado del grupo que consiste en:

5 ácido (4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidin-1-il)-acético,
 [4-(1-carbamoilmetil-piperidin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 [2-(4-metil-ciclohex-1-enil)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 [2-(4-metil-ciclohex-1-enil)-4-(1-piridina-2-ilmetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-
 10 carboxílico,
 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-
 carboxílico,
 {4-[1-(2-ciano-etil)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 15 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metanosulfonil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-
 carboxílico,
 [2-ciclohex-1-enil-4-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 {2-ciclopent-1-enil-4-[1-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-
 20 carboxílico,
 (2-ciclopent-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 [2-ciclohex-1-enil-4-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-
 carboxílico, y
 [4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico,
 y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

8. Compuesto según la reivindicación 4 seleccionado del grupo que consiste en:

30 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(1-oxi-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-
 carboxílico,
 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(1-oxi-piridina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-
 carboxílico,
 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(3-morfolin-4-il-propionil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-
 35 carboxílico,
 amida del ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidina-1-carboxílico,
 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(piridina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidina-1-
 carboxílico,
 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-3H-imidazol-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-
 40 carboxílico,
 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 (2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-acetil)-piperidin-4-il]-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-
 imidazol-2-carboxílico,
 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-3-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 45 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metanosulfonil-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-
 carboxílico,
 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-2-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 y
 [4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
 y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

9. Compuesto según la reivindicación 1 que es:

55 [2-ciclohex-1-enil-4-(1-{2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-acetil}-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-
 imidazol-2-carboxílico,
 y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10. Compuesto según la reivindicación 1 que es:

60 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-
 carboxílico,
 y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

11. Compuesto según la reivindicación 1 que es:

65 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-
 carboxílico,

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

- 5 12. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
13. Forma farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 g de al menos un compuesto según la reivindicación 1.
- 10 14. Forma farmacéutica según la reivindicación 13 adaptada para la administración oral o parenteral.
- 15 15. Compuesto según la reivindicación 1 para uso terapéutico.
16. Compuesto según la reivindicación 1 para utilizarse en la inhibición de la actividad proteína tirosina quinasa.
17. Compuesto para utilizarse según la reivindicación 16, en la que la proteína tirosina quinasa es c-fms.
- 20 18. Compuesto según la reivindicación 1 para utilizarse en el tratamiento de la inflamación en un mamífero.
19. Compuesto según la reivindicación 1 para utilizarse en el tratamiento del cáncer en un mamífero.
- 25 20. Compuesto según la reivindicación 1 para utilizarse en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares en un mamífero.
21. Compuesto según la reivindicación 1 para utilizarse en el tratamiento de enfermedades con un componente inflamatorio, incluidas la glomerulonefritis, la enfermedad inflamatoria intestinal, el fallo de una prótesis, la sarcoidosis, la enfermedad pulmonar obstructiva congestiva, el asma, la pancreatitis, la infección por VIH, la psoriasis, la diabetes, un tumor relacionado con la angiogénesis, la degeneración macular relacionada con la edad, la retinopatía diabética, la reestenosis, la esquizofrenia o la enfermedad de Alzheimer, en un mamífero.
- 30 22. Compuesto según la reivindicación 1 para utilizarse en el tratamiento del dolor, incluido el dolor esquelético debido a la metástasis tumoral o la osteoartritis, o el dolor visceral, inflamatorio y neurogénico, en un mamífero.
- 35 23. Compuesto según la reivindicación 1 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, incluida la artritis, el fallo de una prótesis, el sarcoma osteolítico, el mieloma y una metástasis tumoral a hueso.
- 40 24. Compuesto según la reivindicación 1 para utilizarse en el tratamiento de y para prevenir la metástasis del cáncer de ovario, el cáncer uterino, el cáncer de mama, el cáncer de colon, el cáncer de estómago, la leucemia de células pilosas y el carcinoma no microcítico de pulmón.
- 45 25. Compuesto según la reivindicación 1 para utilizarse en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias tales como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren, la esclerosis múltiple o la uveítis.
- 50
- 55
- 60
- 65