

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 754**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
C07D 493/08 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.10.2008 PCT/US2008/080081**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.04.2009 WO09052237**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2008 E 08839490 (3)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 2215079**

54 Título: **Inhibidores de la C-FMS quinasa**

30 Prioridad:

17.10.2007 US 980623 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.06.2017

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**ILLIG, CARL R.;
CHEN, JINSHENG;
MEEGALLA, SANATH K. y
WALL, MARK J.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 614 754 T3

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

Inhibidores de la C-FMS quinasa**Descripción****5 REFERENCIA CRUZADA CON LA SOLICITUD RELACIONADA**

La presente solicitud reivindica la prioridad de las solicitudes provisionales estadounidenses con nº de serie 60/980623, presentada el 17 de octubre de 2007.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

15 Las proteínas quinastas 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. Como consecuencia, los sustratos y los inhibidores de proteínas quinastas son herramientas valiosas para evaluar las consecuencias fisiológicas de la activación de las proteínas quinastas. Se ha demostrado que la sobreexpresión o la expresión inadecuada de proteínas quinastas normales o mutantes en mamíferos desempeñan papeles importantes en el desarrollo de muchas enfermedades, incluidas el cáncer y la diabetes.

20 Las proteínas quinastas pueden dividirse en dos clases: las que preferentemente fosforilan los residuos de tirosina (proteínas tirosina quinasa) y las que preferentemente fosforilan los residuos de serina y/o treonina (proteínas serina/treonina quinasa). Las proteínas tirosina quinasa desempeñan 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 como 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 proteínas 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 catalítico citoplásmico intracelular. La unión del receptor conduce al inicio de múltiples procesos de fosforilación intracelulares dependientes de tirosina quinasa, lo que en última instancia da como resultado la transcripción de oncogenes. Los cánceres de mama, colorrectal y de próstata se han relacionado con esta familia de receptores.

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

35 Los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas ("PDGF") intervienen en respuestas celulares que incluyen la proliferación, migración y 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 vitreoretinopatía proliferativa.

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

45 El factor de crecimiento del epitelio vascular ("VEGF"), un potente mitógeno de células endoteliales, es producido en cantidades elevadas por muchos tumores, incluidos los carcinomas ováricos. Los receptores conocidos para VEGF se designan como VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR), VEGFR-3 (Flt-4). Un grupo relacionado de receptores, las tie-1 y tie-2 quinastas, se ha identificado en el endotelio vascular y las células hematopoyéticas. Los receptores del 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 quinastas de este tipo 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.

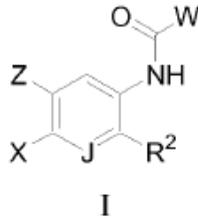
55 La diabetes, la angiogénesis, la psoriasis, la reestenosis, las enfermedades oculares, la esquizofrenia, la artritis reumatoide, la enfermedad cardiovascular y el cáncer son un ejemplo de estados patógenos que se han relacionado con una actividad proteína tirosina quinasa anómala. Por lo tanto, existe la necesidad de inhibidores de proteínas tirosina quinasa de molécula pequeña selectivos y potentes. Las patentes estadounidenses nº 6.383.790, nº 6.346.625, nº 6.235.746, nº 6.100.254 y las solicitudes internacionales PCT WO 01/47897, WO 00/27820 y

WO 02/068406 son indicativas de los recientes intentos de sintetizar tales inhibidores. En el documento WO2006/047277 se divulgan compuestos que inhiben las proteínas tirosina quinasa, especialmente la c-fms quinasa.

5 **RESUMEN DE LA INVENCIÓN**

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

10



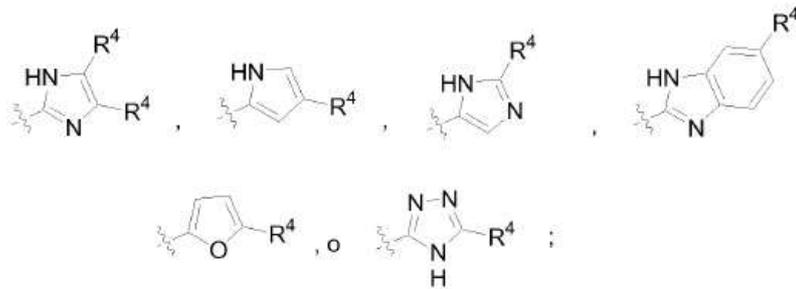
15

20

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

W es

25



30

35

en los que cada R⁴ es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, Salquilo C₍₁₋₄₎, SOalquilo C₍₁₋₄₎, SO₂alquilo C₍₁₋₄₎, -alquilo C₍₁₋₃₎, CO₂R^d, CONR^eR^f, C≡CR^g o CN;

40

en los que R^d es H o -alquilo C₍₁₋₃₎;
 R^e es H o -alquilo C₍₁₋₃₎;
 R^f es H o -alquilo C₍₁₋₃₎; y
 R^g es H, -CH₂OH o -CH₂CH₂OH;

45

R² es cicloalquilo, cicloalqueno espiro-sustituido, tiofenilo, dihidrosulfonpiranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo o dihidropiranilo, cualquiera de los cuales puede estar independientemente sustituido con uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro, hidroxilo, alquilo C₍₁₋₃₎ y alquilo C₍₁₋₄₎;

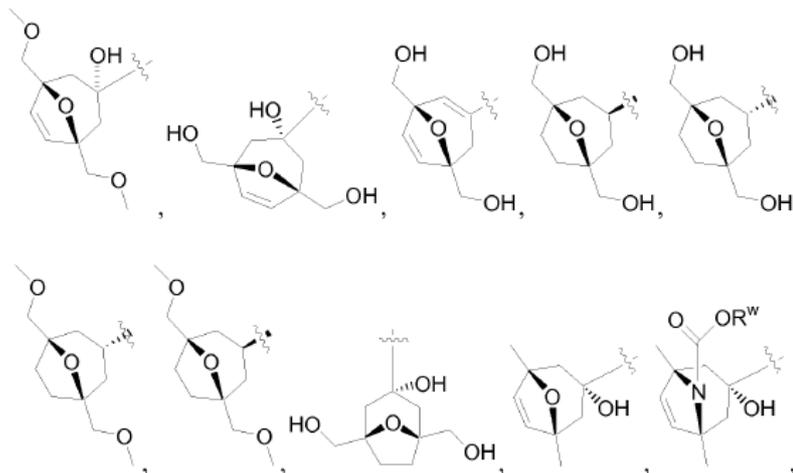
Z es H, F, Cl o CH₃;
 J es CH o N;
 X es

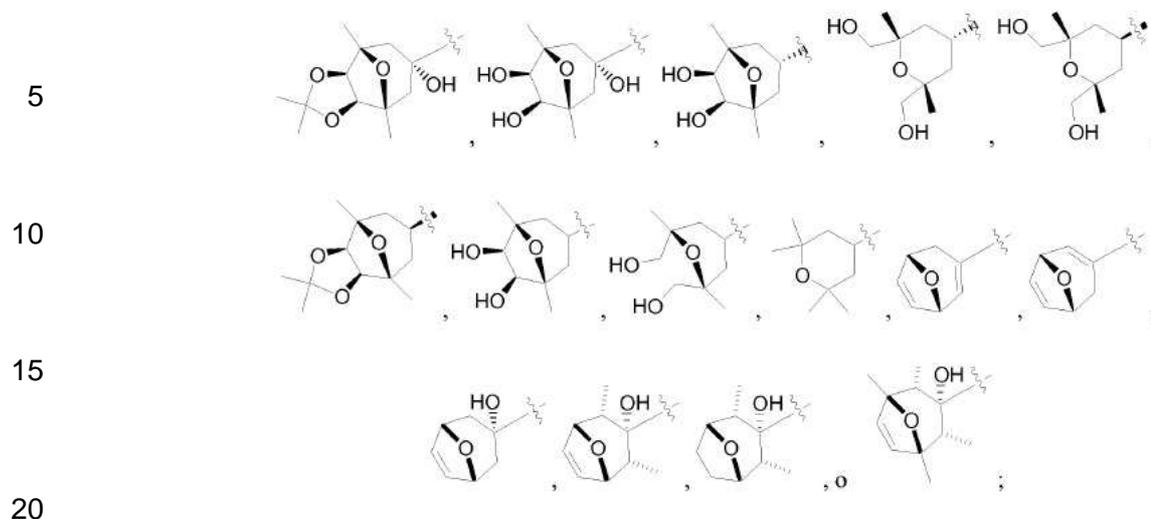
50

55

60

65





en los que R^w es H, -alquilo $C_{(1-4)}$, $-CO_2$ alquilo $C_{(1-4)}$, $-CONH_2$, $-CONH$ alquilo $C_{(1-4)}$, $-CON$ (alquilo $C_{(1-4)})_2$ o CO alquilo $C_{(1-4)}$.

25 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

La FIGURA 1 es un patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto del Ejemplo 31 expresado en términos de $^\circ 2\theta$.

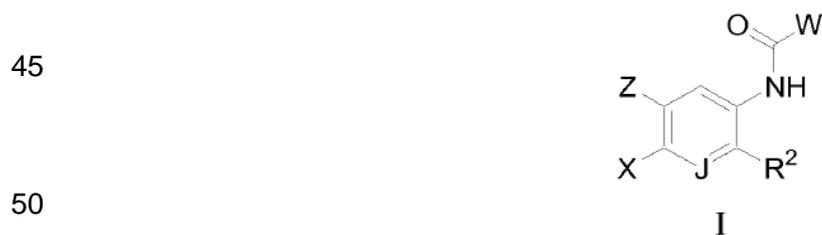
30 La FIGURA 2 es un patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto del Ejemplo 32 expresado en términos de $^\circ 2\theta$.

La FIGURA 3 es un patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto del Ejemplo 33 expresado en términos de $^\circ 2\theta$.

35 La FIGURA 4 muestra el efecto del Compuesto A sobre la inflamación del tobillo y de la pata en el modelo de artritis inducida por la pared celular estreptocócica (SCW) en ratas.

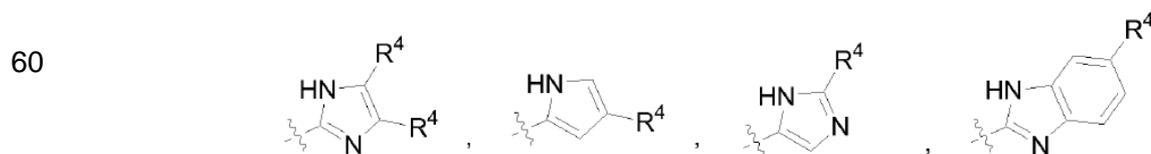
DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

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

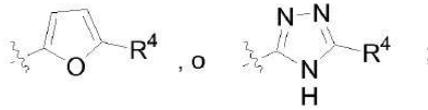


55 o un solvato, hidrato, tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

W es



5



10

en los que cada R^4 es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, Salquilo C₍₁₋₄₎, SOalquilo C₍₁₋₄₎, SO₂alquilo C₍₁₋₄₎, -alquilo C₍₁₋₃₎, CO₂R^d, CONR^eR^f, C≡CR^g o CN;

15

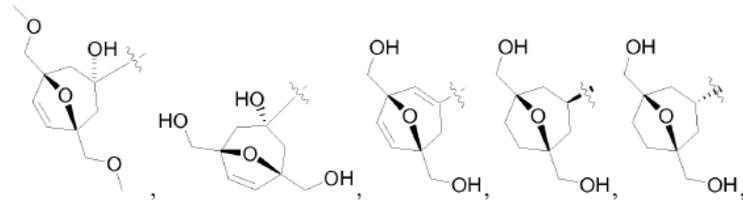
en los que R^d es H o -alquilo C₍₁₋₃₎;
 R^e es H o -alquilo C₍₁₋₃₎;
 R^f es H o -alquilo C₍₁₋₃₎; y
 R^g es H, -CH₂OH o -CH₂CH₂OH;

20

R² es cicloalquilo, cicloalqueno espiro-sustituido, tiofenilo, dihidrosulfonopiraniilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo o dihidropiraniilo, cualquiera de los cuales puede estar independientemente sustituido con uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro, hidroxilo, alquilo C₍₁₋₃₎ y alquilo C₍₁₋₄₎;
 Z es H, F, Cl o CH₃;
 J es CH o N;
 X es

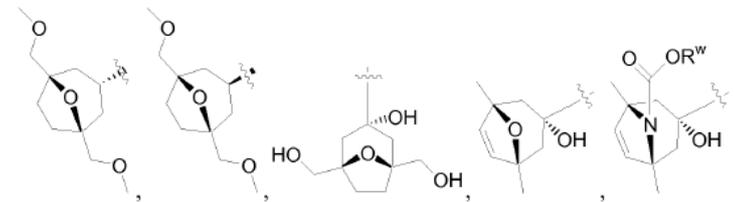
25

30

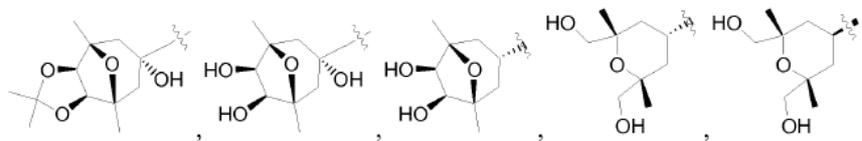


35

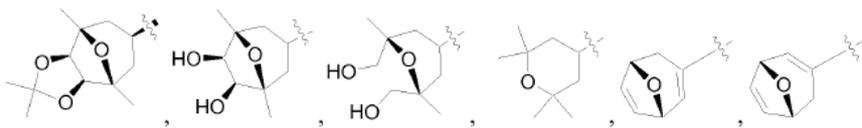
40



45

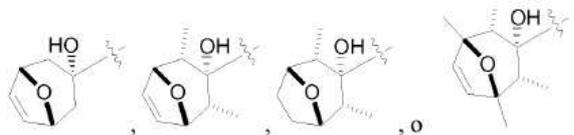


50



55

60



65

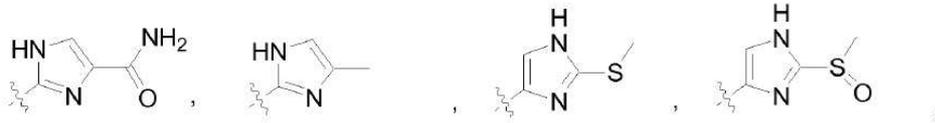
ES 2 614 754 T3

en los que R^W es H, -alquilo C₍₁₋₄₎, -CO₂alquilo C₍₁₋₄₎, -CONH₂, -CONHalquilo C₍₁₋₄₎, -CON(alquilo C₍₁₋₄₎)₂, COalquilo C₍₁₋₄₎.

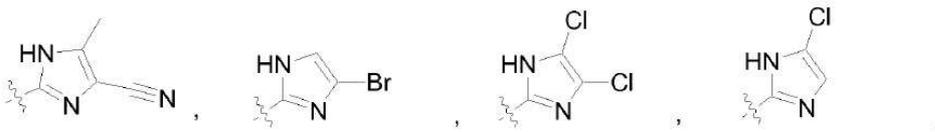
5 Otra forma de realización de la invención es un compuesto de Fórmula I, en el que:

W es

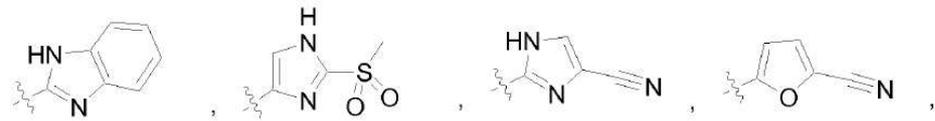
10



15



20



25

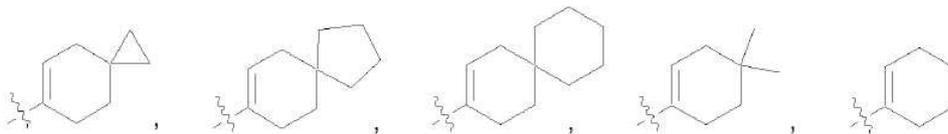


30

35

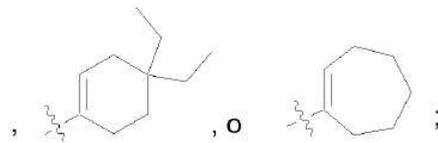
Z es H;
J es CH o N;
R² es

40



45

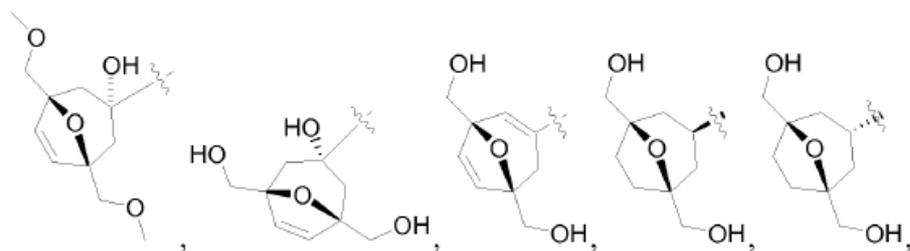
50



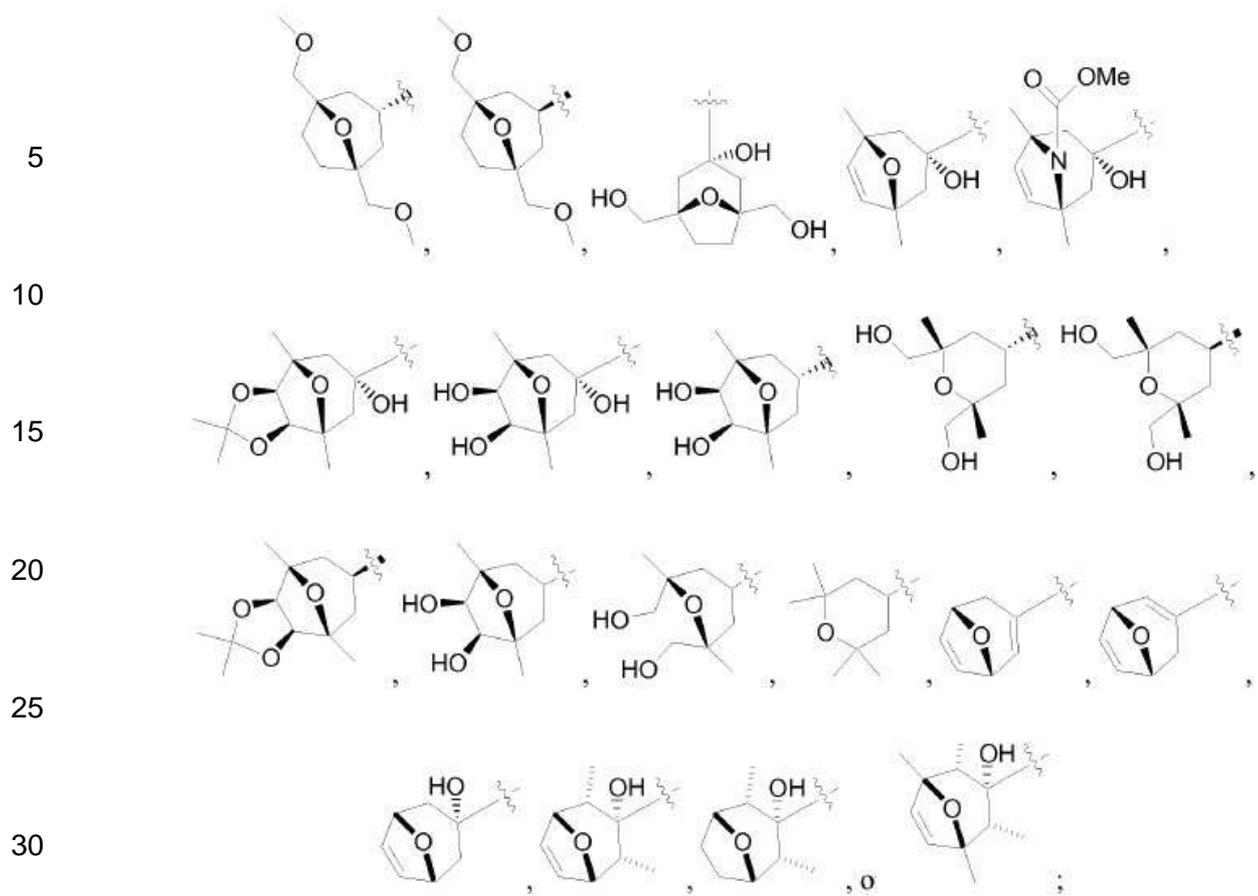
55

X es

60



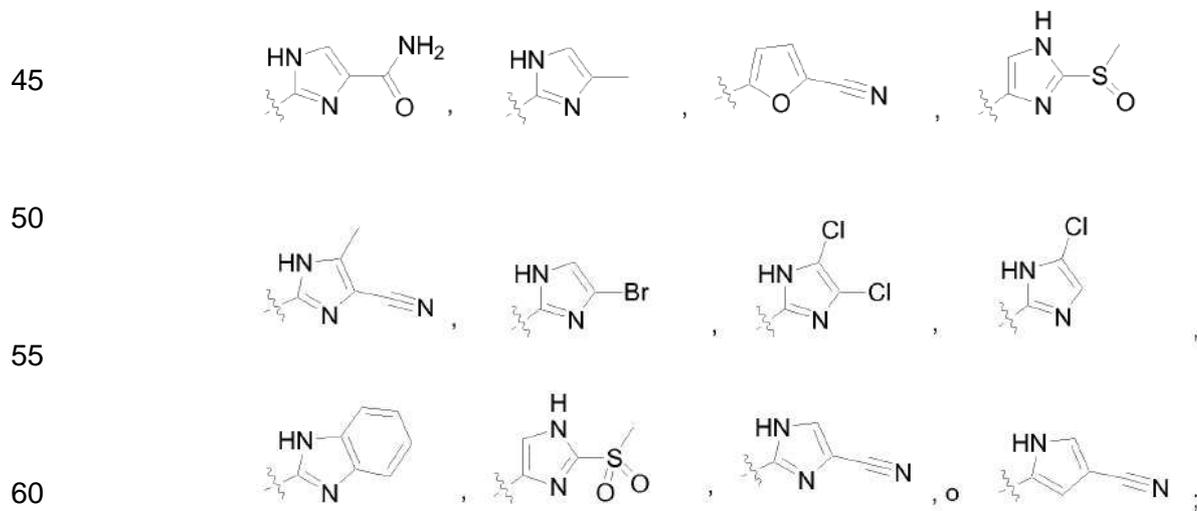
65



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

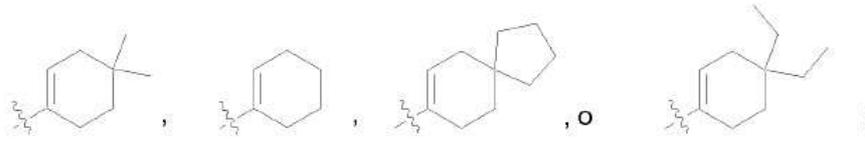
Otra forma de realización de la invención es un compuesto de Fórmula I, en el que:

40 W es



65 Z es H;
J es CH o N;
R² es

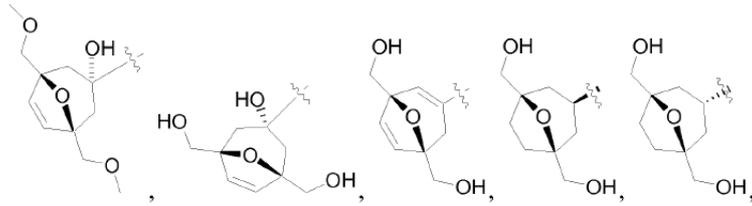
5



X es

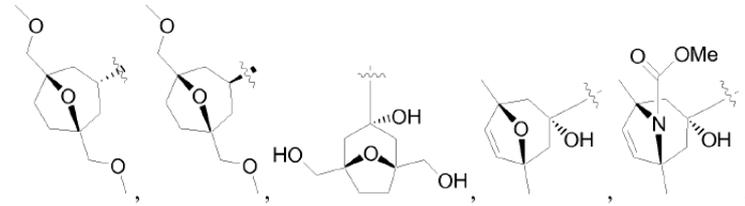
10

15

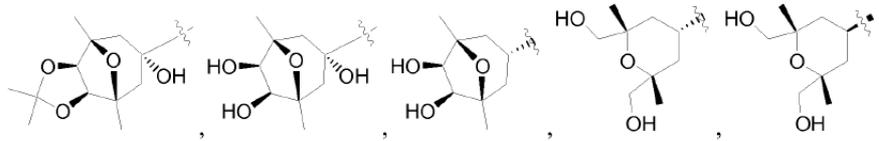


20

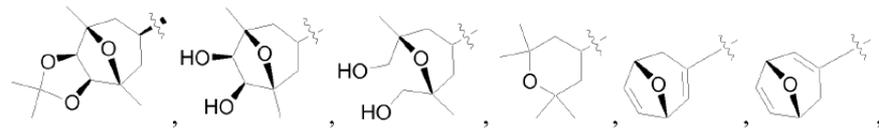
25



30

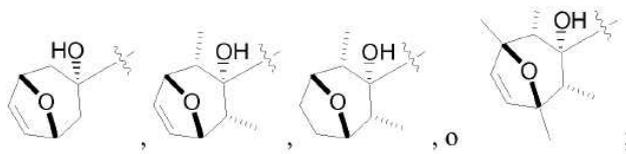


35



40

45



50

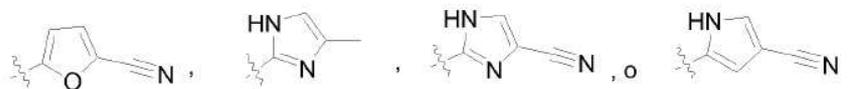
y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

55

Otra forma de realización de la invención es un compuesto de Fórmula I, en el que:

W es

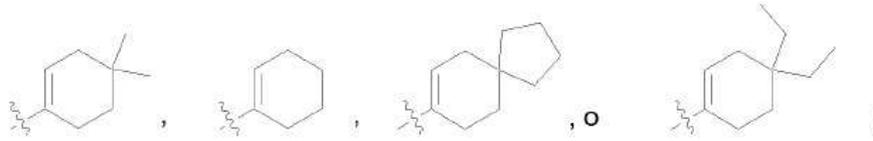
60



65

Z es H;
J es CH o N;
R² es

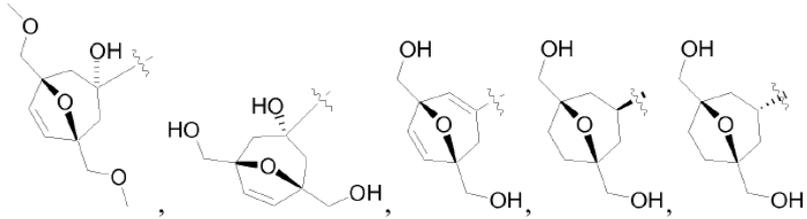
5



10

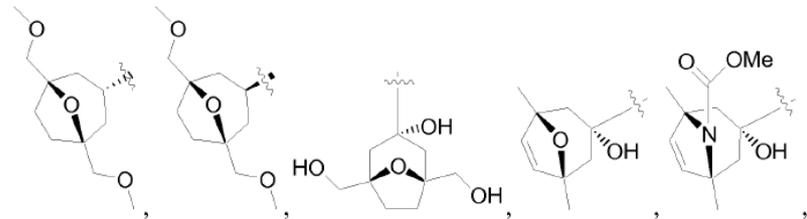
X es

15



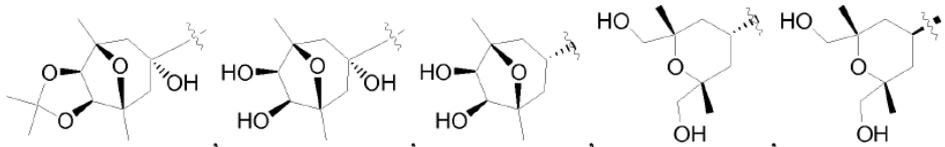
20

25



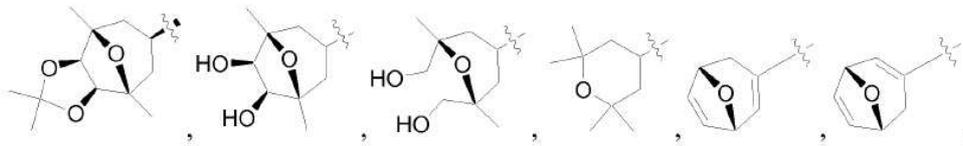
30

35

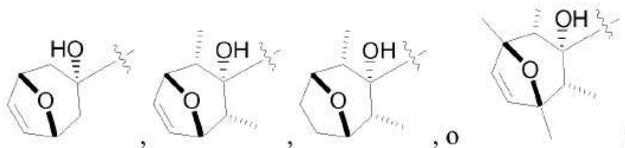


40

45



50



55

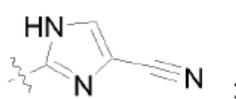
y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Otra forma de realización de la invención es un compuesto de Fórmula I, en el que:

60

W es

65



Z es H;
 J es CH o N;
 R² es

5

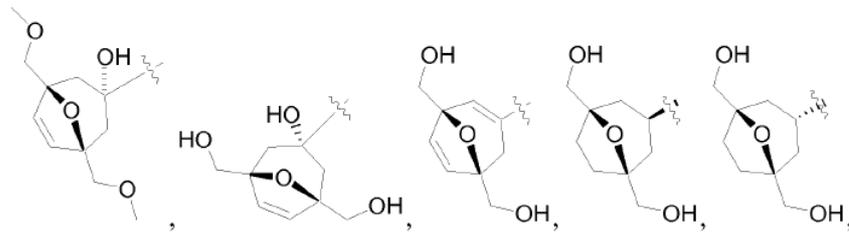
10



X es

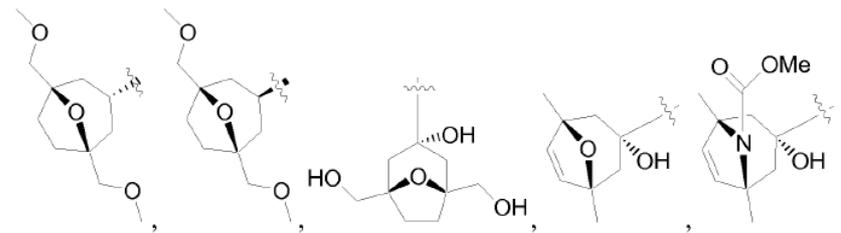
15

20



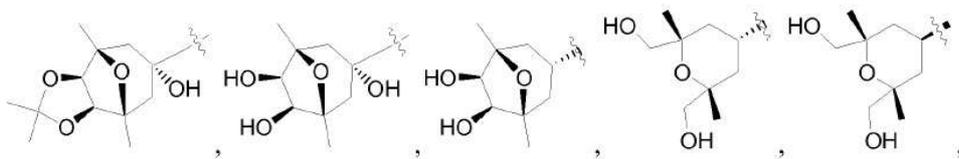
25

30

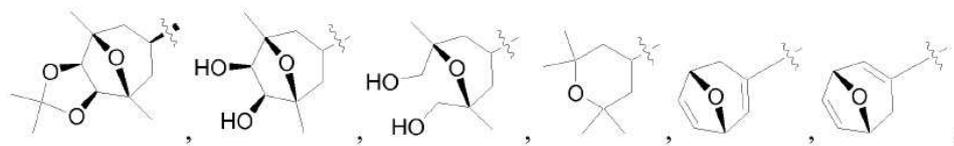


35

40

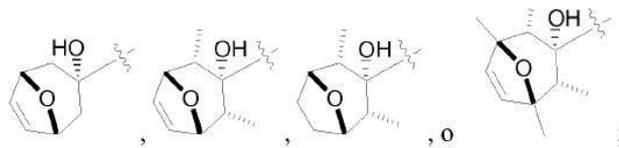


45



50

55



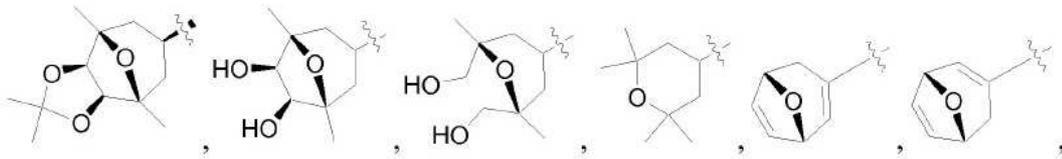
60

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

Otra forma de realización de la invención es un compuesto de Fórmula Ia:

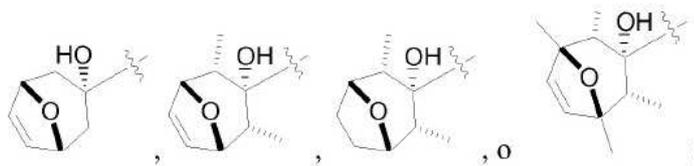
65

5



10

15



20

en el que R^w es H, -alquilo $C_{(1-4)}$, $-CO_2$ alquilo $C_{(1-4)}$, $-CONH_2$, $-CONHalquilo C_{(1-4)}$, $-CON(alquilo C_{(1-4)})_2$, $-COalquilo C_{(1-4)}$; y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

25

Otra forma de realización de la invención es un compuesto de Fórmula Ia en el que

R^2 es

30

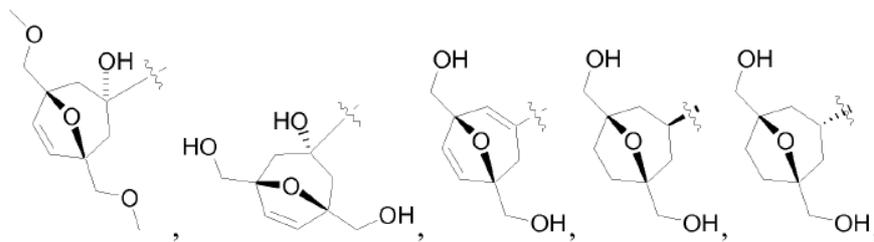


35

J es CH o N;
X es

40

45

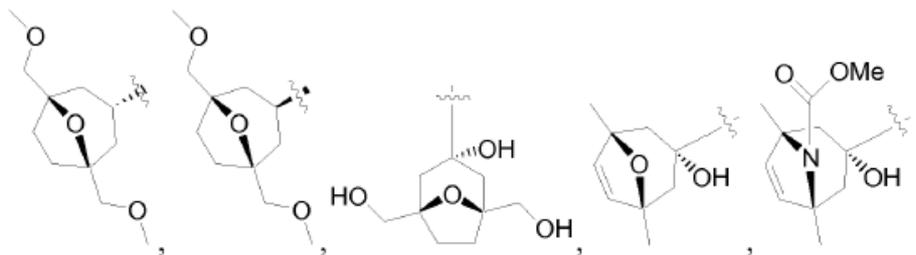


50

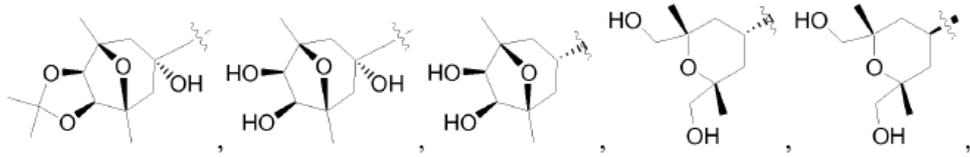
55

60

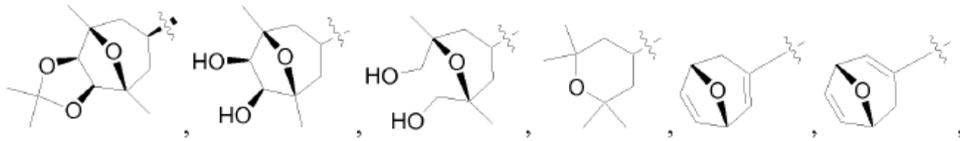
65



5

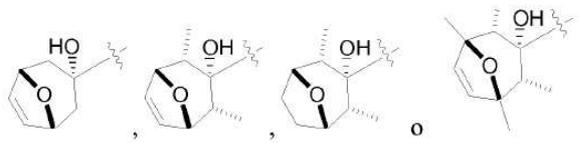


10



15

20

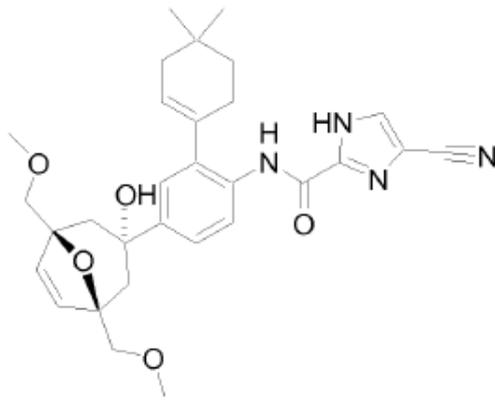


25

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

En el presente documento se divulgan compuestos de ejemplo seleccionados del grupo que consiste en:

30



35

40

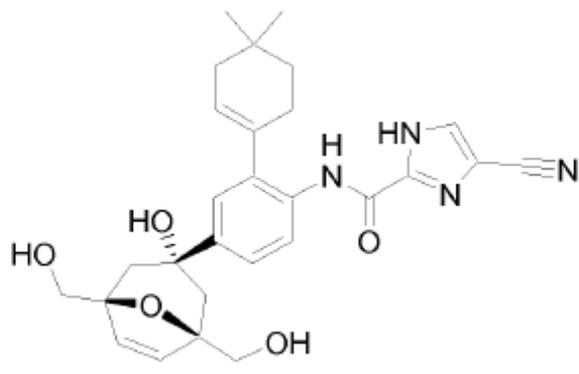
45

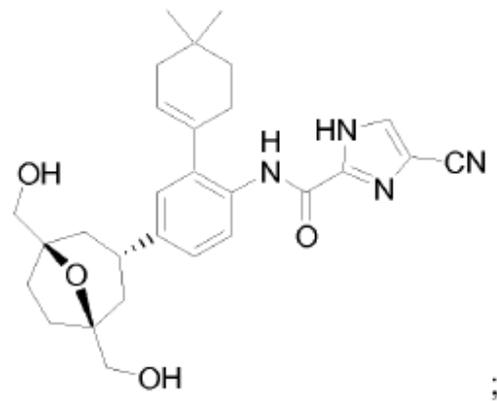
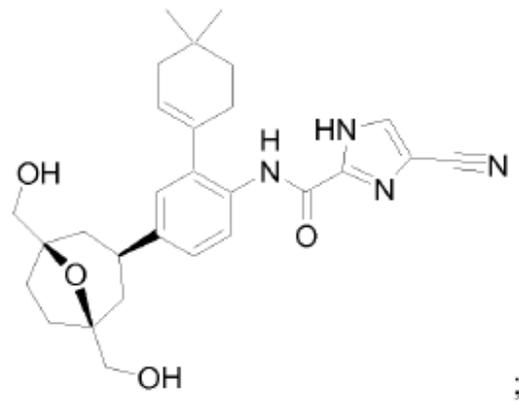
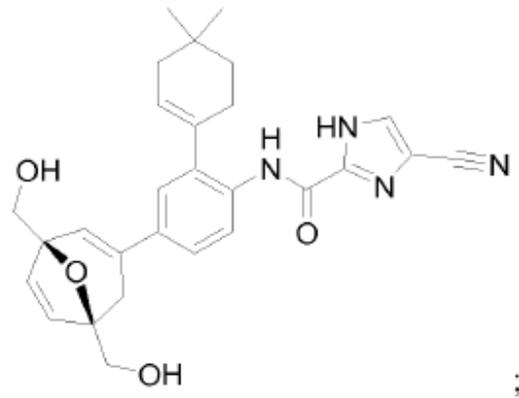
50

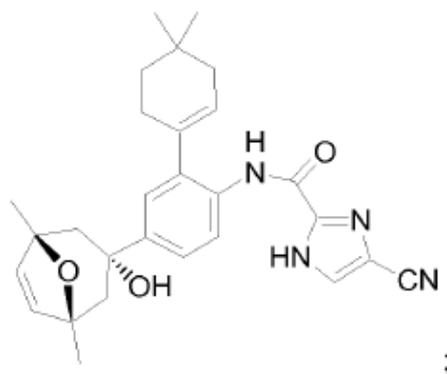
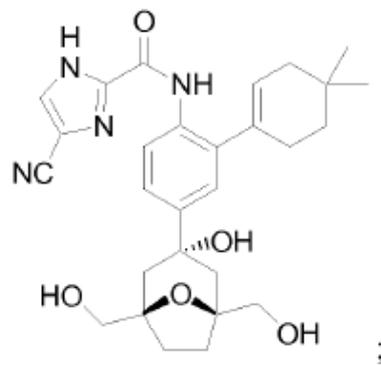
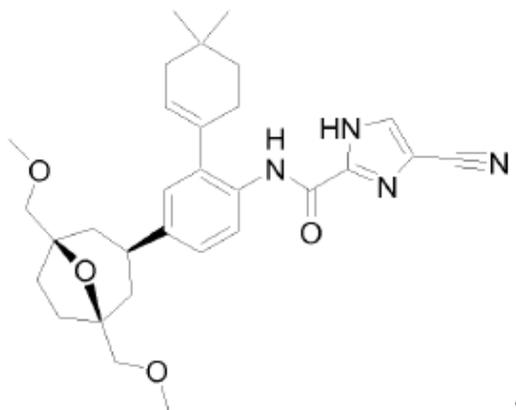
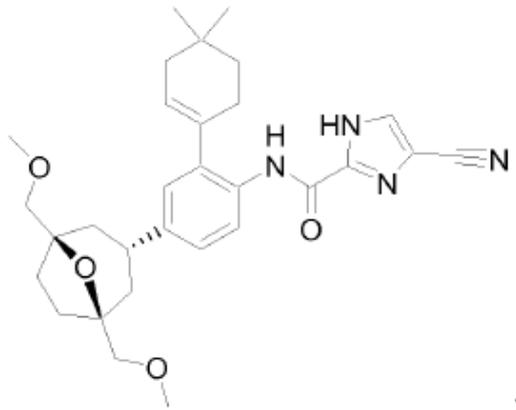
55

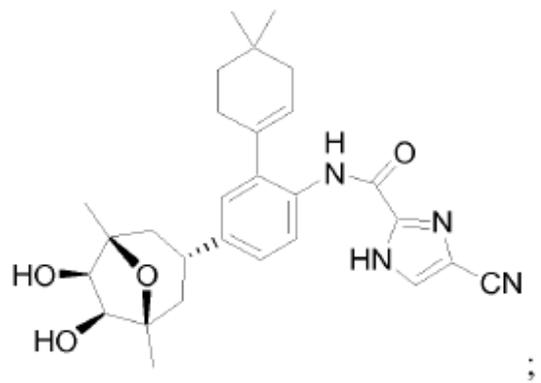
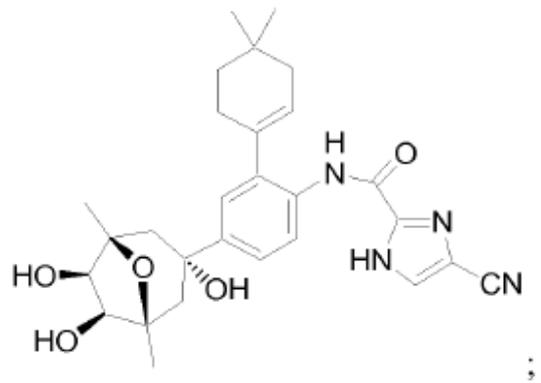
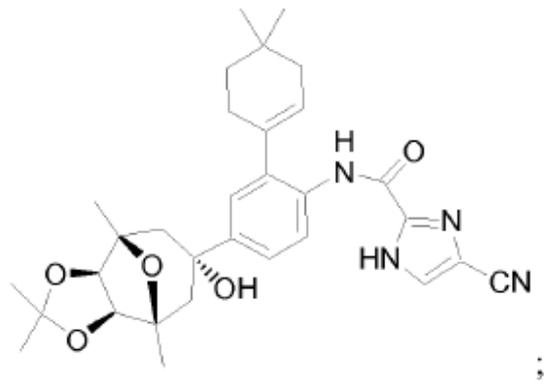
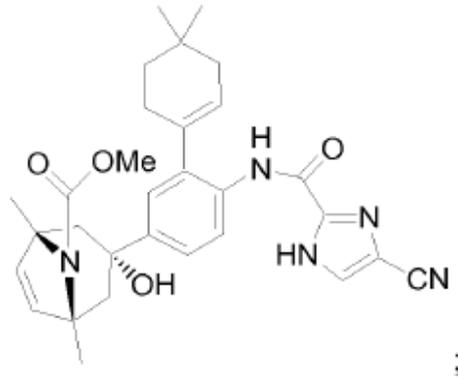
60

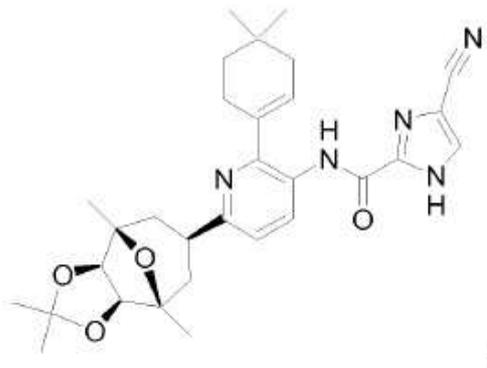
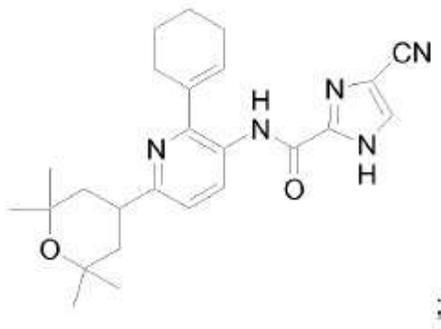
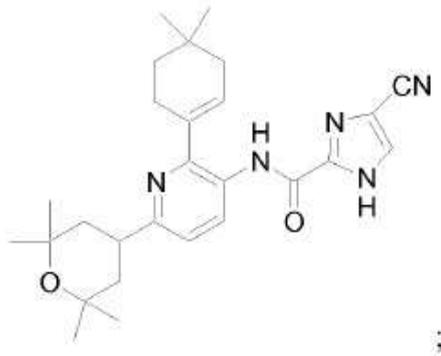
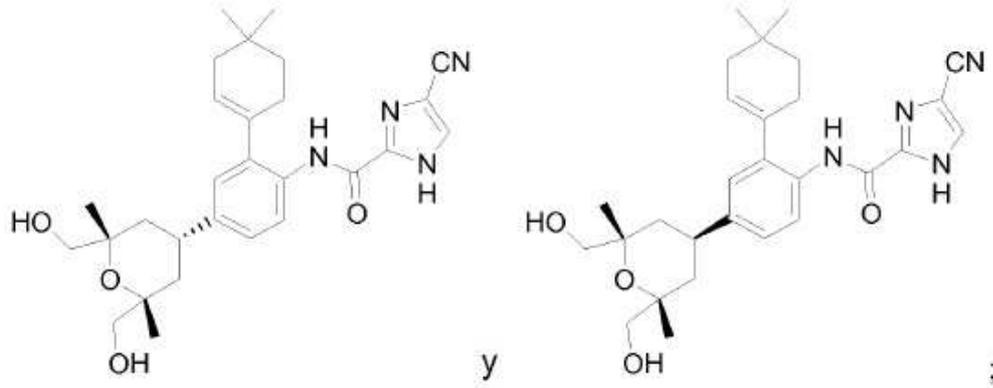
65

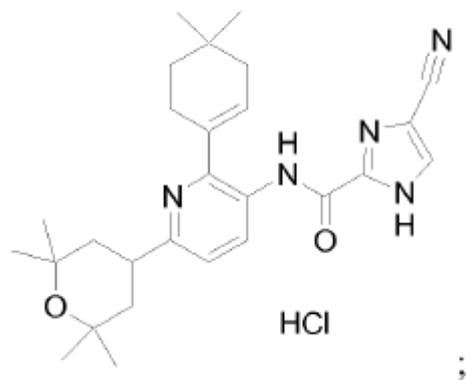
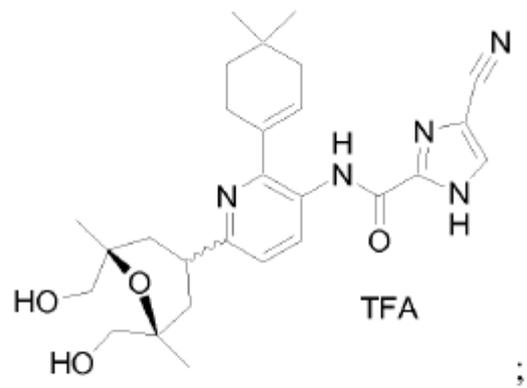
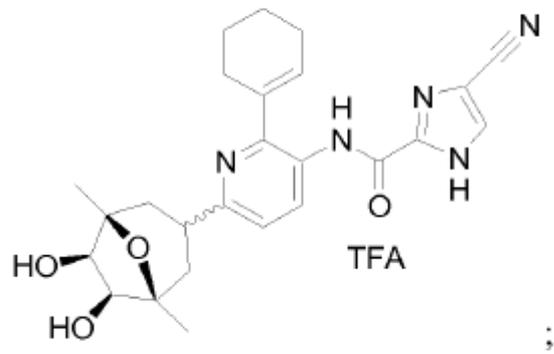
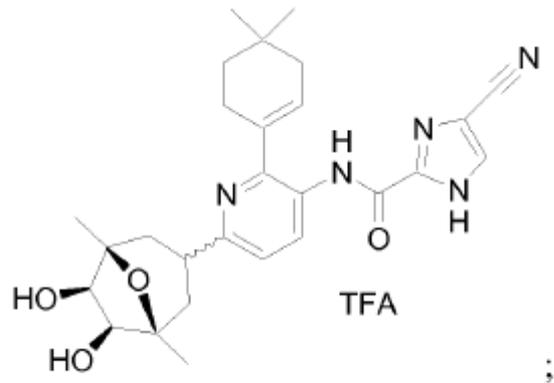


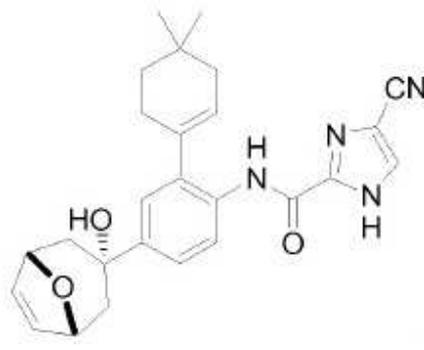
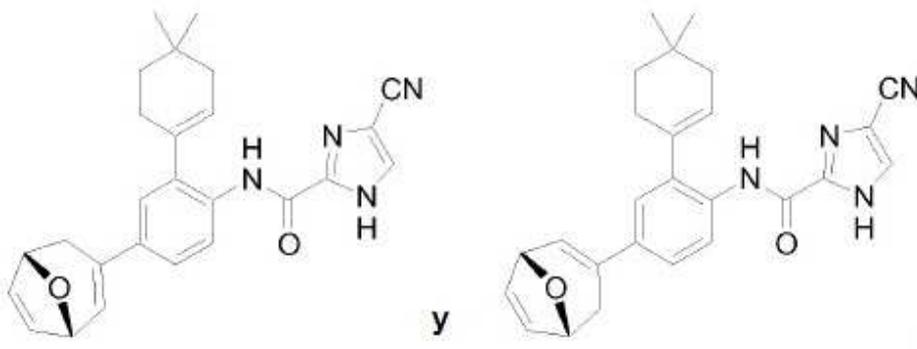
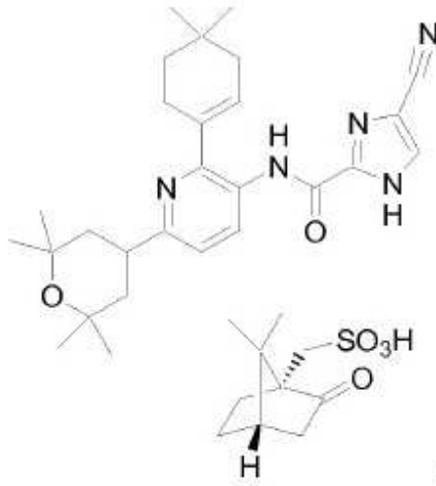
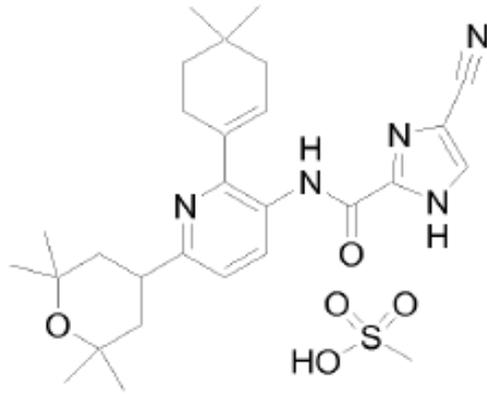






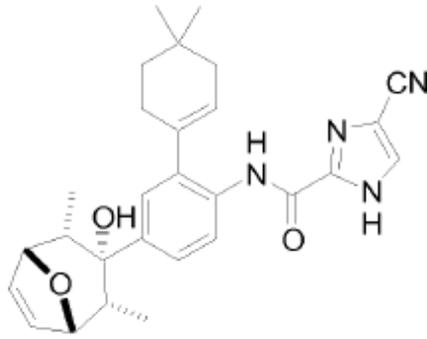






5

10

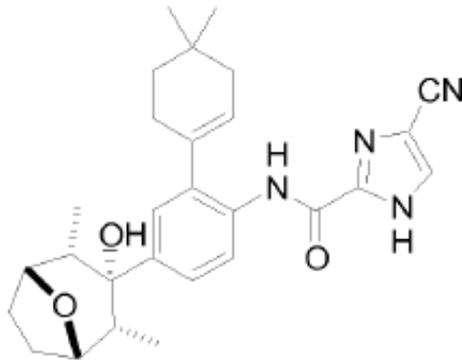


;

15

20

25



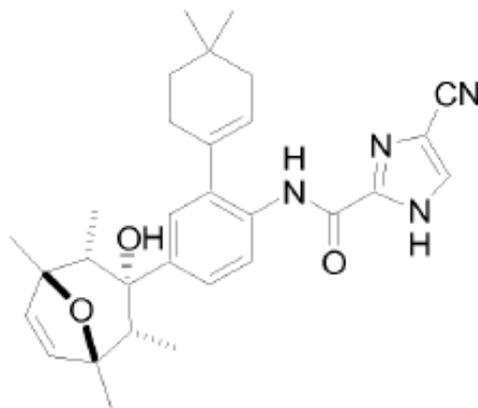
;

30

35

40

45



;

50

55

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

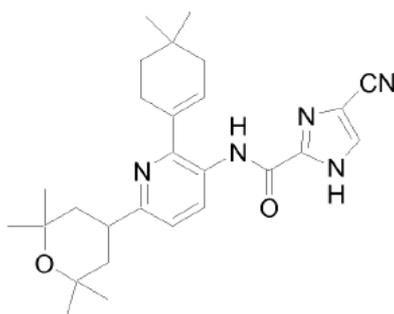
Una forma de realización adicional de la invención es un compuesto de fórmula

60

65

5

10



15

y solvatos de hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Preferentemente, el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

20 [2-ciclohex-1-enil-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico;

sal clorhidrato de [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico;

25 sal del ácido metanosulfónico de [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico; y

sal del ácido (1S)-(+)-10-camforsulfónico de [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico.

Lo más preferentemente, el compuesto es la sal clorhidrato de [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico.

30

En otra forma de realización la invención es un producto fabricado mediante cualquiera de los procesos de los Ejemplos 1-30.

35 Otra forma de realización de la invención es una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otra forma de realización de la invención es una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de Fórmula la y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 Otra forma de realización de la invención es una composición farmacéutica, que comprende un compuesto recogido en la sección de Ejemplos de la presente memoria descriptiva y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 Otra forma de realización de la invención es al menos un compuesto de Fórmula I para utilizarse en un método de tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en la osteoporosis, la enfermedad de Paget, la artritis reumatoide y otras formas de artritis inflamatoria, la artrosis, el fallo protésico, el sarcoma osteolítico, el mieloma y la metástasis tumoral a hueso.

50 En el presente documento se divulga un método de tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en la glomerulonefritis, la enfermedad inflamatoria intestinal, el fallo protésico, la sarcoidosis, la enfermedad pulmonar obstructiva congestiva, la fibrosis pulmonar idiopática, el asma, la pancreatitis, la infección por VIH, la psoriasis, la diabetes, la angiogénesis relacionada con tumores, la degeneración macular relacionada con la edad, la retinopatía diabética, la reestenosis, la esquizofrenia y la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar a un mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I.

55 En el presente documento se divulga un método de tratamiento del dolor, incluido el dolor esquelético debido a la metástasis tumoral o la artrosis, o el dolor visceral, inflamatorio o neurogénico en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I.

60 En el presente documento se divulga un método de tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en el cáncer de ovario, el cáncer de útero, el cáncer de mama, el cáncer de próstata, el cáncer de pulmón, el cáncer de colon, el cáncer de estómago o la leucemia de células pilosas, que comprende administrar al mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I.

65

En el presente documento se divulga un método de tratamiento o prevención de una metástasis de: el cáncer de ovario, el cáncer de útero, el cáncer de mama, el cáncer de próstata, el cáncer de pulmón, el cáncer de colon, el cáncer de estómago o la leucemia de células pilosas, que comprende administrar al mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I.

5

En el presente documento se divulga un método de tratamiento de una enfermedad autoinmune seleccionada del grupo que consiste en el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y otras formas de artritis inflamatoria, la psoriasis, el síndrome de Sjogren, la esclerosis múltiple o la uveítis, que comprende administrar al mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I.

10

En el presente documento se divulga un método de tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en la osteoporosis, la enfermedad de Paget, la artritis reumatoide y otras formas de artritis inflamatoria, la artrosis, el fallo protésico, el sarcoma osteolítico, el mieloma y la metástasis tumoral a hueso, que comprende administrar a un mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto recogido en la sección de Ejemplos de la presente memoria descriptiva.

15

En el presente documento se divulga un método de tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en la glomerulonefritis, la enfermedad inflamatoria intestinal, el fallo protésico, la sarcoidosis, la enfermedad pulmonar obstructiva congestiva, la fibrosis pulmonar idiopática, el asma, la pancreatitis, la infección por VIH, la psoriasis, la diabetes, la angiogénesis relacionada con tumores, la degeneración macular relacionada con la edad, la retinopatía diabética, la reestenosis, la esquizofrenia y la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar a un mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto recogido en la sección de Ejemplos de la presente memoria descriptiva.

20

25

En el presente documento se divulga un método de tratamiento del dolor, incluido el dolor esquelético debido a la metástasis tumoral o la artrosis, o el dolor visceral, inflamatorio o neurogénico en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto recogido en la sección de Ejemplos de la presente memoria descriptiva.

30

En el presente documento se divulga un método de tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en el cáncer de ovario, el cáncer de útero, el cáncer de mama, el cáncer de próstata, el cáncer de pulmón, el cáncer de colon, el cáncer de estómago o la leucemia de células pilosas, que comprende administrar al mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto recogido en la sección de Ejemplos de la presente memoria descriptiva.

35

En el presente documento se divulga un método de tratamiento o prevención de la metástasis de: el cáncer de ovario, el cáncer de útero, el cáncer de mama, el cáncer de próstata, el cáncer de pulmón, el cáncer de colon, el cáncer de estómago o la leucemia de células pilosas, que comprende administrar al mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto recogido en la sección de Ejemplos de la presente memoria descriptiva.

40

En el presente documento se divulga un método de tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria seleccionada del grupo que consiste en el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y otras formas de artritis inflamatoria, la psoriasis, el síndrome de Sjogren, la esclerosis múltiple o la uveítis, que comprende administrar al mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto recogido en la sección de Ejemplos de la presente memoria descriptiva.

45

En el presente documento se divulga un método de tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en la osteoporosis, la enfermedad de Paget, la artritis reumatoide y otras formas de artritis inflamatoria, la artrosis, el fallo protésico, el sarcoma osteolítico, el mieloma y la metástasis tumoral a hueso, que comprende administrar al mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto recogido en la sección de Ejemplos de la presente memoria descriptiva.

50

En el presente documento también se divulgan 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.

55

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 y la pueden ser profármacos, es decir, derivados de un fármaco actuante que poseen capacidades de liberación y valor terapéutico superiores en comparación con el fármaco actuante. Los profármacos se transforman en fármacos activos mediante procesos enzimáticos o químicos *in vivo*.

60

I. Definiciones

65

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

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

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.

El término "heteroarilo" se refiere a sistemas anulares aromáticos monocíclicos de 5 a 7 miembros o bicíclicos de 8 a 10 miembros, cualquiera de cuyos anillos puede consistir 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 benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, furilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, tiazolilo y tienilo.

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.

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.

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



II. Usos terapéuticos

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

En el presente documento se divulgan métodos de inhibición de una proteína tirosina quinasa que comprende poner en contacto la proteína tirosina quinasa con una cantidad inhibitoria eficaz de al menos uno de los compuestos de Fórmula I. Una tirosina quinasa preferente es c-fms. Los compuestos de la presente invención son también inhibidores de la actividad de la tirosina quinasa FLT3. En una divulgación de inhibición de una proteína tirosina quinasa, al menos uno de los compuestos de Fórmula I se combina con un inhibidor de tirosina quinasa conocido.

Tal como se divulga en el presente documento, las proteínas tirosina quinasa inhibidas por los compuestos de Fórmula I pueden encontrarse en la 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.

En el presente documento también se divulgan 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 de útero, el cáncer de próstata, el cáncer de pulmón, el cáncer de mama, el cáncer de colon, el cáncer de estómago y la leucemia de células pilosas. En el presente documento también se divulgan métodos de tratamiento de determinadas lesiones precancerosas, incluida la mielofibrosis. En una forma de realización de la invención, se administra una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I en combinación con una cantidad eficaz de un agente quimioterapéutico.

En el presente documento también se divulgan métodos de tratamiento y prevención de la metástasis derivada de cánceres que incluyen, pero no se limitan a, el cáncer de ovario, el cáncer de útero, el cáncer de próstata, el cáncer de pulmón, el cáncer de mama, el cáncer de colon, el cáncer de estómago y la leucemia células pilosas.

5 En el presente documento se divulgan métodos para el tratamiento de la osteoporosis, la enfermedad de Paget y otras enfermedades en las que la resorción ósea interviene en la morbilidad, incluidas la artritis reumatoide y otras formas de artritis inflamatoria, la artrosis, el fallo protésico, el sarcoma osteolítico, el mieloma y la metástasis tumoral a hueso que se da con frecuencia en los cánceres incluidos, pero no limitados a, el cáncer de mama, el
10 cáncer de próstata y el cáncer de colon.

En el presente documento también se divulgan 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.

15 En el presente documento también se divulgan métodos de tratamiento de enfermedades cardiovasculares, inflamatorias y autoinmunitarias en mamíferos, incluidos los seres humanos, administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma farmacéuticamente aceptable de al menos uno de los compuestos de Fórmula I. Los ejemplos de enfermedades con un componente inflamatorio incluyen la glomerulonefritis, la
20 enfermedad inflamatoria intestinal, el fallo protésico, la sarcoidosis, la enfermedad pulmonar obstructiva congestiva, la fibrosis pulmonar idiopática, el asma, la pancreatitis, la infección por VIH, la psoriasis, la diabetes, la angiogénesis relacionada con tumores, la degeneración macular relacionada con la edad, la retinopatía diabética, la reestenosis, la esquizofrenia o la enfermedad de Alzheimer. Éstas 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
25 aterosclerosis y la hipertrofia cardíaca. También pueden tratarse con los compuestos de la presente invención enfermedades autoinmunitarias tales como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y otras formas de artritis inflamatoria, la psoriasis, el síndrome de Sjogren, la esclerosis múltiple o la uveítis.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que induce la respuesta biológica o médica en un sistema
30 tisular, animal o ser humano que busca un investigador, veterinario, médico u otro especialista, que incluye aliviar, prevenir, tratar o retrasar la aparición o evolución de los síntomas de la enfermedad o del trastorno que se está tratando.

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

También resulta evidente para un experto en la materia que la dosis terapéuticamente eficaz para los compuestos de la presente invención o una composición farmacéutica de los mismos variará según el efecto deseado. Por lo tanto, un experto en la materia puede determinar fácilmente las posologías óptimas a administrar, y variarán en función del compuesto particular utilizado, el modo de administración, la concentración de la preparación
45 y la evolución de la enfermedad. Además, los factores asociados con el paciente concreto que se está tratando, incluidos la edad, el peso, la dieta del paciente y el momento de administración, darán lugar a la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico apropiado. Por lo tanto, las posologías anteriormente indicadas son ejemplares del caso medio. Por supuesto, puede haber casos individuales que justifiquen márgenes posológicos mayores o menores, y éstos pertenecen al alcance de la presente invención.

50 Los compuestos de Fórmula I pueden formularse en forma de 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 que sea adecuado. Los excipientes ejemplares que también pueden ser componentes de la formulación incluyen
55 cargas, aglutinantes, agentes disgregantes y lubricantes.

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 inorgánicos u orgánicos. 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
60 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 de diciclohexilamino y sales con aminoácidos tales como arginina. Además, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con, por ejemplo, haluros de alquilo.

65

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 hidrosoluble, por ejemplo, sales hidrosolubles, soluciones ácidas, soluciones alcalinas, soluciones de dextrosa-agua, soluciones de carbohidratos isotónicas y complejos de inclusión de ciclodextrina.

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

Polimorfos y solvatos

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

Se pretende que la presente invención incluya dentro de 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" abarcará 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 dentro del alcance de la invención aunque no se divulgue específicamente.

En el presente documento se divulga un compuesto según los Ejemplos, la Fórmula I o la Fórmula la para utilizarse como medicamento.

En el presente documento también se divulga el uso de un compuesto según los Ejemplos, la Fórmula I o la Fórmula la para preparar un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada con un nivel elevado de producción de c-fms.

En el presente documento también se divulga el uso de un compuesto según los Ejemplos, la Fórmula I o la Fórmula la para preparar un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en la osteoporosis, la enfermedad de Paget, la artritis reumatoide y otras formas de artritis inflamatoria, la artrosis, el fallo protésico, el sarcoma osteolítico, el mieloma y la metástasis tumoral a hueso.

En el presente documento también se divulga el uso de un compuesto según los Ejemplos, la Fórmula I o la Fórmula la para preparar un medicamento para el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria seleccionada del grupo que consiste en el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y otras formas de artritis inflamatoria, la psoriasis, el síndrome de Sjogren, la esclerosis múltiple o la uveítis.

En el presente documento también se divulga el uso de un compuesto según los Ejemplos, la Fórmula I o la Fórmula la para preparar un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en la glomerulonefritis, la enfermedad inflamatoria intestinal, el fallo protésico, la sarcoidosis, la enfermedad pulmonar obstructiva congestiva, la fibrosis pulmonar idiopática, el asma, la pancreatitis, la infección por VIH, la psoriasis, la diabetes, la angiogénesis relacionada con tumores, la degeneración macular relacionada con la edad, la retinopatía diabética, la reestenosis, la esquizofrenia y demencia de Alzheimer.

En el presente documento también se divulga el uso de un compuesto según los Ejemplos, la Fórmula I o la Fórmula la para preparar un medicamento para el tratamiento del dolor, incluido el dolor esquelético debido a la metástasis tumoral o la artrosis, o el dolor visceral, inflamatorio o neurogénico, en un mamífero.

En el presente documento también se divulga el uso de un compuesto según los Ejemplos, la Fórmula I o la Fórmula la para preparar un medicamento para el tratamiento del cáncer de ovario, el cáncer de útero, el cáncer de mama, el cáncer de próstata, el cáncer de pulmón, el cáncer de colon, el cáncer de estómago o la leucemia de células pilosas.

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

5

Esquema 1

10

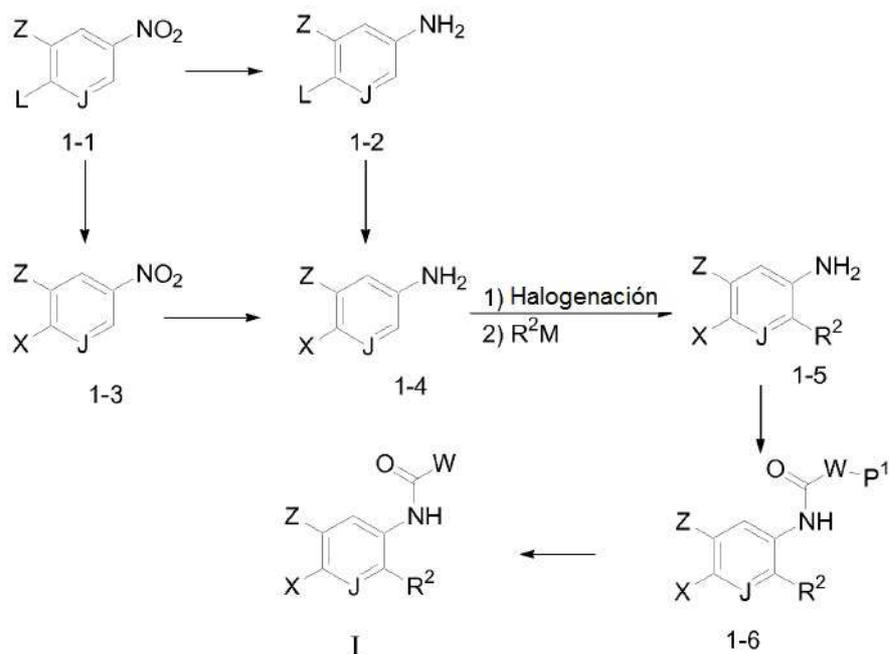
15

20

25

30

35



40

El Esquema 1 ilustra una metodología general para la preparación de compuestos de Fórmula I. Para ilustrar la metodología de este esquema, se definen reactivos y condiciones para los compuestos en los que J es CH. Los expertos en la materia reconocerán que cuando J es N, pueden o no ser necesarias pequeñas modificaciones de las condiciones de reacción y los reactivos preferentes.

45

Los compuestos de Fórmula 1-3 pueden obtenerse a partir de nitrocompuestos de Fórmula 1-1 en los que L es un grupo saliente o grupo reactivo tal como un halógeno, trialquilestaño, dihidroxiboro, dialcoxiboro o alquilsulfoniloxi polifluorado mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por metales con los compañeros de acoplamiento apropiados para introducir X. Los compañeros de acoplamiento adecuados son: ésteres de alquilsulfonato polifluorados de enoles cuando L es trialquilestaño, dihidroxiboro o dialcoxiboro; y ésteres de cicloalquenil boronato y ácidos borónicos cuando L es bromo, yodo o alquilsulfoniloxi polifluorado. El método de acoplamiento preferente es la reacción de Suzuki-Miyaura (para las referencias, véase: N. Miyaura y A. Suzuki, Chem. Rev., 95:2457 (1995); A. Suzuki en "Metal-Catalyzed Coupling Reactions", F. Deiderich, P. Stang, eds., Wiley-VCH, Weinheim (1988)) de los compuestos de Fórmula 1-1 en los que L es bromo o yodo. Las condiciones preferentes para la reacción de Suzuki-Miyaura son un catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (Pd(PPh₃)₄), una base acuosa tal como solución acuosa de Na₂CO₃, y un disolvente adecuado tal como tolueno, etanol, 1,4-dioxano, dimetoxietano (DME) o DMF. La síntesis de los compañeros de acoplamiento se describe en esquemas posteriores.

55

60

Las aminas de Fórmula 1-4 pueden obtenerse a partir de nitrocompuestos de Fórmula 1-3 por reducción utilizando la metodología de síntesis convencional (véase "Reductions in Organic Chemistry", M. Hudlicky, Wiley, Nueva York, 1984). Las condiciones preferentes son la hidrogenación catalítica utilizando un catalizador de paladio en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol. Cuando X contiene un alqueno, se reducirá a un alcano. Para los compuestos en los que X contiene un alqueno a conservar en el compuesto final, las nitrorreducciones pueden realizarse selectivamente utilizando hierro o zinc en un disolvente adecuado tal como ácido acético, o utilizando hierro y cloruro de amonio en etanol y agua.

65

Como alternativa, los compuestos de Fórmula 1-4 pueden obtenerse a partir de aminas de Fórmula 1-2 mediante los métodos para sustituir L con X descritos anteriormente. Para los compuestos de Fórmula 1-4 en los que X contiene un alqueno, éste puede reducirse a alcano mediante los métodos descritos anteriormente, si se

desea. Los compuestos de Fórmula 1-2 que no están disponibles en el mercado pueden obtenerse a partir de compuestos de Fórmula 1-1 mediante nitrorreducción utilizando hierro o zinc en un disolvente adecuado tal como ácido acético, o utilizando hierro y cloruro de amonio en etanol y agua.

5 Los compuestos de Fórmula 1-5 pueden obtenerse mediante orto-halogenación, preferentemente bromación, de compuestos amino de Fórmula 1-4, seguido de reacciones de acoplamiento catalizadas por metales con ácidos borónicos o ésteres de boronato (reacciones Suzuki-Miyaura, en las que R^2M es $R^2B(OH)_2$ o un éster borónico, véanse las referencias anteriores) o reactivos de estaño (reacciones de Stille, en las que R^2M es $R^2Sn(\text{alquilo})_3$, véase J.K. Stille, *Angew. Chem., Int. ed. Engl.*, 25: 508-524 (1986)) en el halocompuesto intermedio.
 10 Las condiciones preferentes para la bromación de 1-4 son N-bromosuccinimida (NBS) en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF), tetraclorometano o, preferentemente, diclorometano (DCM) o acetonitrilo. A continuación, pueden realizarse acoplamientos catalizados por metales, preferentemente reacciones de Suzuki-Miyaura, según la metodología convencional como se ha descrito y referenciado anteriormente.

15 Los compuestos de Fórmula 1-6 pueden obtenerse a partir de compuestos de Fórmula 1-5 por reacción del grupo amino con un ácido heterocíclico P^1 -WCOOH (o una sal correspondiente del mismo P^1 -WCOOM², en la que M^2 es Li, Na o K) en los que P^1 es un grupo protector opcional (por ejemplo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM) tal como cuando W es imidazol, triazol, pirrol o bencimidazol) o en los que P^1 no está presente tal como cuando W es furano. (Para una lista de grupos protectores adecuados para W, véase Theodora W. Greene y Peter G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Inc., NY (1991)). El acoplamiento puede llevarse a cabo según 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 por reacción con cloruros de ácido P^1 -WCOCl o ésteres activados P^1 -WCO₂R^q (en los que R^q es un grupo saliente tal como pentafluorofenilo o N-succinimida) para formar compuestos de Fórmula 1-6. Las condiciones de reacción preferentes para el acoplamiento
 20 con P^1 -WCOOH o P^1 -WCOOM² son: cuando W es un furano (el grupo protector opcional P^1 no está presente), cloruro de oxalilo en diclorometano (DCM) con DMF como catalizador para formar el cloruro de ácido WCOCl y, a continuación, acoplamiento en presencia de una trialkilamina tal como *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA); cuando W es un pirrol (el grupo protector opcional P^1 no está presente), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt); y cuando W es un imidazol, triazol, pirrol o bencimidazol (el grupo protector opcional P^1 está presente) las condiciones preferentes son hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBroP) y DIEA en un disolvente tal como DCM o DMF.
 25
 30

35 Cuando W en los compuestos de Fórmula 1-6 contiene un grupo protector opcional P^1 como se ha mencionado anteriormente, éste puede eliminarse en este momento para dar los compuestos de Fórmula I. Por ejemplo, cuando W es imidazol protegido en el nitrógeno con un grupo SEM, el grupo SEM puede eliminarse con reactivos ácidos tales como ácido trifluoroacético (TFA) o con fuentes de fluoruro tales como fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) (véase Greene y Wuts, *supra*). Cuando los compuestos de Fórmula 1-6 no contienen un grupo protector, también son compuestos de Fórmula I

40 Por último, se entiende que los compuestos de Fórmula I pueden derivatizarse adicionalmente. Los ejemplos de derivatización adicional, incluyen, pero no se limitan a: cuando los compuestos de Fórmula I contienen un grupo ciano, este grupo puede hidrolizarse a amidas o ácidos en condiciones ácidas o básicas; cuando los compuestos de Fórmula I contienen un éster, el éster puede hidrolizarse al ácido, y el ácido puede convertirse en amidas mediante los métodos descritos anteriormente para la formación del enlace amida. Los ácidos pueden
 45 reducirse a alcoholes. Las condiciones preferentes para la reducción de un ácido carboxílico en presencia de un grupo ciano incluyen borohidruro sódico y cloroformiato de etilo en THF. Las olefinas pueden reducirse mediante hidrogenación catalítica. Las olefinas también pueden dihidroxilarse para dar dioles utilizando varios métodos que incluyen la reacción con N-óxido de N-metilmorfolina catalizada por tetróxido de osmio (para las revisiones, véase: Sundermeier, U., Doebler, C. y Beller, M., *Modern Oxidation Methods*, Baekvall, J. (ed.), 1-20, Wiley-Verlag (2004) Weinheim, Alemania (2004), y, Beller, M. y Sharpless, K.B., *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Cornils, B. y Herrmann, W.A. (eds.), 2, 1009-1024, VCH, Weinheim, Alemania (1996)). Cuando los compuestos de Fórmula I contienen un sulfuro, ya sea cíclico o acíclico, el sulfuro puede oxidarse adicionalmente a los sulfóxidos o sulfonas correspondientes. Los sulfóxidos pueden obtenerse por oxidación utilizando un oxidante apropiado, tal como un equivalente de ácido *meta*-cloroperbenzoico (MCP-BA) o mediante tratamiento con NaIO₄
 50 (véase, por ejemplo, *J. Med. Chem.*, 46: 4676-86 (2003)) y las sulfonas pueden obtenerse utilizando dos equivalentes de MCPBA o mediante tratamiento con N-óxido de 4-metilmorfolina y tetróxido de osmio catalítico (véase, por ejemplo, la solicitud PCT WO 01/47919). Asimismo, tanto sulfóxidos como sulfonas pueden prepararse utilizando un equivalente y dos equivalentes de H₂O₂ respectivamente, en presencia de isopropóxido de titanio (IV) (véase, por ejemplo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1039-1051 (2002)).
 55
 60

65

Esquema 2

5

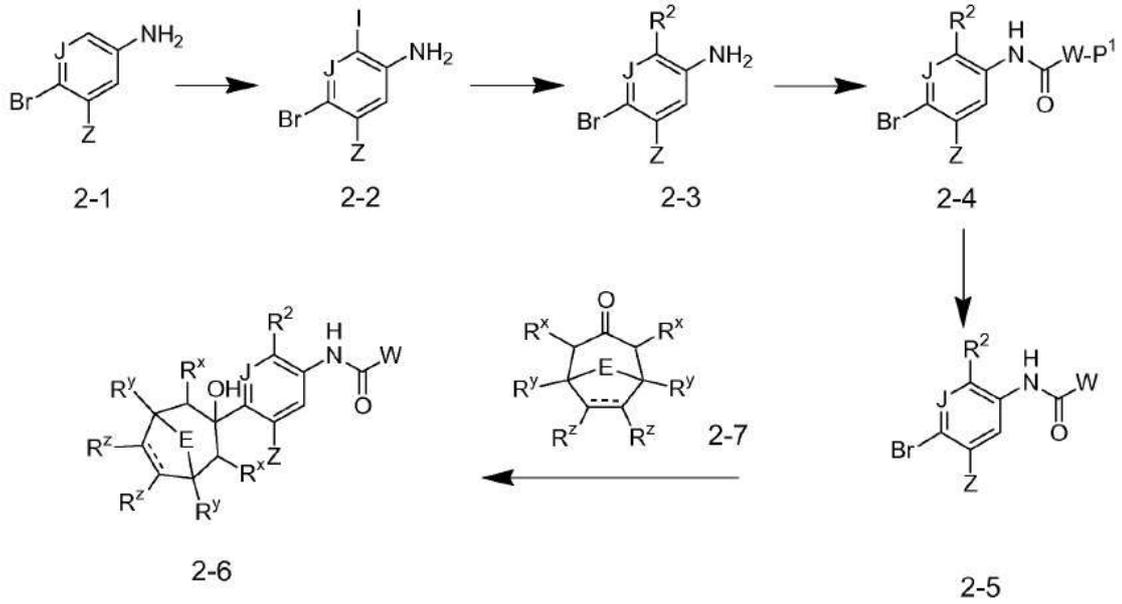
10

15

20

25

30



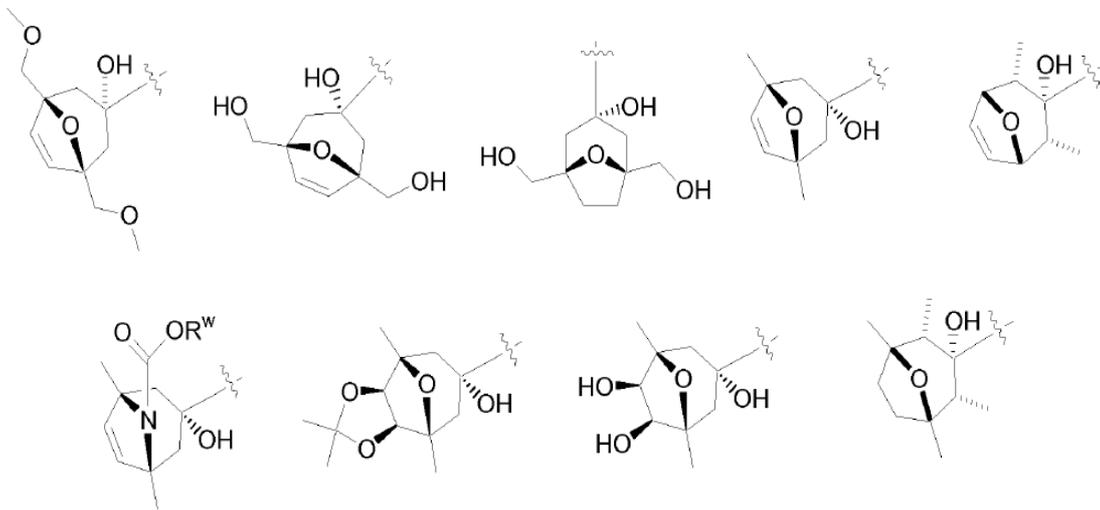
El Esquema 2 describe la síntesis de compuestos de Fórmula I en los que X es

35

40

45

50

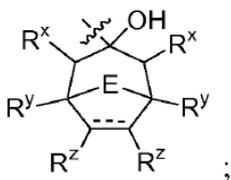


55

Con el fin de ilustrar la metodología, en este esquema se definen los reactivos y las condiciones para los sustratos en los que X es

60

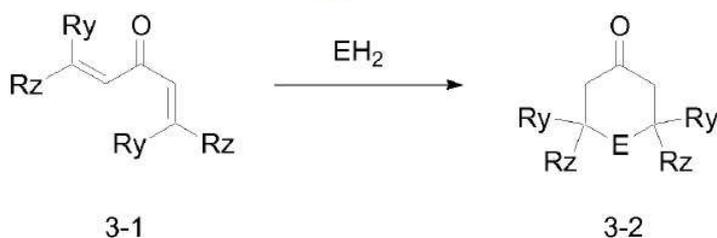
65



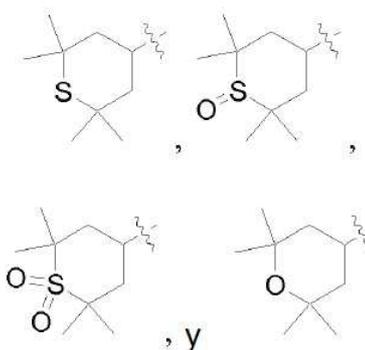
E es O, o NCO_2R^w ; R^x es H o Me; R^y es H o CH_2R^v en la que R^v es H, OMe u OPG en la que PG es un grupo protector adecuado que es estable en las condiciones de la transformación de este esquema y puede eliminarse más tarde para poner de manifiesto que R^v es OH; y R^z es H u OH, en el que los dos grupos OH pueden protegerse adecuadamente mediante grupos protectores cetal o sillio apropiados que pueden eliminarse o conservarse en los productos finales. Los expertos en la materia reconocerán que la química es aplicable a todos los X, R^x , R^y y R^z referenciados anteriormente, y que puede utilizarse con pequeñas modificaciones de los reactivos y las condiciones.

El material de partida 2-1 se convierte en el compuesto yodado 2-2 por reacción con I_2 o NIS o, preferentemente, mediante $\text{I}_2/\text{Ag}_2\text{SO}_4$ en un disolvente adecuado tal como alcohol metílico, alcohol isopropílico o, preferentemente, alcohol etílico. Los compuestos de Fórmula 2-3 en los que R^2 es cicloalqueno y cicloalquilo pueden obtenerse a partir de 2-2 mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por metales selectivos con ácidos borónicos o ésteres de boronato como se describe en el Esquema 1. A continuación, el grupo amino en los compuestos de Fórmula 2-3 puede acoplarse con un ácido heterocíclico $\text{P}^1\text{-WCOOH}$ para formar compuestos de Fórmula 2-4 como se describe en el Esquema 1. Cuando W en los compuestos de Fórmula 2-4 contiene un grupo protector opcional P^1 , éste puede eliminarse en este momento como se describe en el Esquema 1 para dar el compuesto 2-5. Por último, el compuesto bromado 2-5 se convierte en el alcohol 2-6 por desprotonación inicial de protones ácidos con una base adecuada, tal como cloruro de isopropilmagnesio (i-PrMgCl) en un disolvente tal como éter etílico, DME o, preferentemente, THF, seguido de intercambio litio-halógeno con un reactivo de litio apropiado tal como n-butil-litio, sec-butil-litio o, preferentemente, terc-butil-litio a una temperatura de -100°C a -40°C , preferentemente -78°C y, a continuación, inmovilización del producto intermedio organolitado con una cetona apropiada 2-7. La síntesis de cetonas de Fórmula 2-7 se describe en los Esquemas 6 y 7. Los expertos en la materia reconocerán que los compuestos de la presente invención pueden modificarse adicionalmente en este momento. Por ejemplo, si el compuesto 2-6 tiene un grupo ácido en W, ese grupo ácido puede esterificarse; análogamente, puede deshidratarse una amida en W para formar un nitrilo.

Esquema 3



El Esquema 3-illustra la metodología general para la preparación de cetonas heterocíclicas de Fórmula 3-2 en las que E es O, S, SO o SO_2 y R^y es R^z es CH_3 . Estas cetonas son útiles para la preparación de compuestos de Fórmula I en los que X es



Estas cetonas heterocíclicas pueden prepararse mediante dobles reacciones de adición de Michael catalizadas por ácido o por base de los nucleófilos apropiados a las dienonas de Fórmula 3-1 a temperaturas de 0°C - 100°C . Cuando se emplea agua como nucleófilo (EH_2 es OH_2), las condiciones preferentes para esta transformación incluyen la reacción de las dienonas de Fórmula 3-1 a, por ejemplo, 40°C - 50°C durante 4 días con exceso de solución acuosa de HCl 1-4 N para proporcionar los compuestos de Fórmula 3-2 en los que E es O (WO 2005012220). De forma similar, cuando se emplea H_2S como nucleófilo, pueden obtenerse compuestos de Fórmula 3-2 en los que E es S en presencia de bases inorgánicas tales como KOH, con o sin una cantidad catalítica de una amina orgánica tal como piperidina en disolventes prácticos tales como EtOH en condiciones de reflujo con burbujeo lento continuo de H_2S (Journal of Industrial and Engineering Chemistry (Washington, D.C.) (1952), 44,1659-62). Debe resultar evidente para los expertos en la materia que las cetonas que contienen azufre de Fórmula 3-2 en

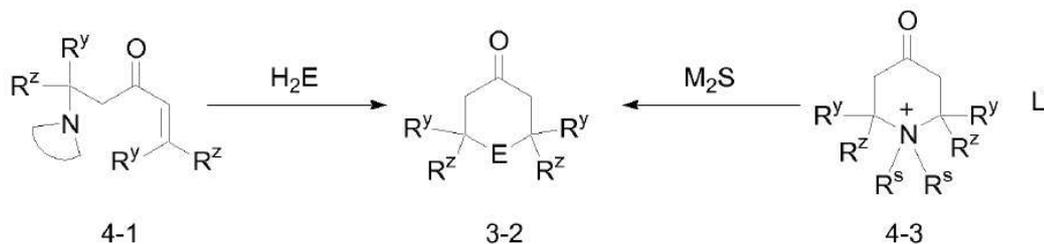
las que E es S pueden oxidarse con uno o dos equivalentes de un oxidante apropiado, tal como ácido m-cloroperbenzoico, para obtener los compuestos de Fórmula 3-2 en los que E es SO o SO₂, respectivamente.

5

Esquema 4

10

15



20

25

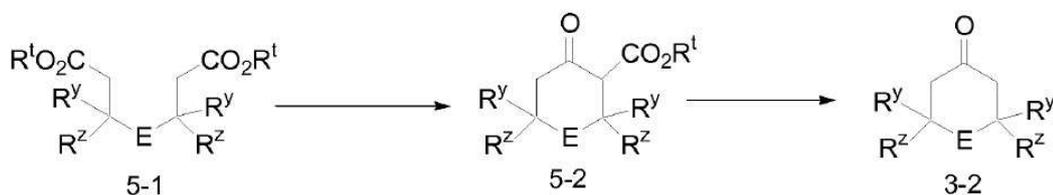
En el Esquema 4 se muestran otras dos rutas de síntesis para la preparación de los compuestos de Fórmula 3-2 en los que E es S y R^y es H, Me y CH₂R^y en los que R^y es H, OMe u OPG en los que PG es un grupo protector adecuado que es estable en las condiciones de la transformación de este esquema y puede eliminarse más tarde para poner de manifiesto que R^y es OH. Las aminocetonas insaturadas de Fórmula 4-1 y las sales de amonio cuaternario de las piperidonas de Fórmula 4-3 (preferentemente haluros de N,N-dimetilpiperidonio sustituidos (R^s es Me) formadas mediante tratamiento de la piperidona adecuadamente sustituida con un halometano tal como yodometano (L es I), pueden convertirse en los compuestos de Fórmula 3-2 en los que E es S por acción de H₂S o de sulfuros metálicos (M₂S), preferentemente sulfuros de metales alcalinos tales como Na₂S, respectivamente (*Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, Sbornik* (1970) (2), 174-80 e *Izvestiya Akademii Nauk Kazakhskoi SSR, Seriya Khimicheskaya* (1986) (3), 92-3, respectivamente).

30

Esquema 5

35

40



45

El Esquema 5 muestra otro enfoque para la síntesis de cetonas heterocíclicas de Fórmula 3-2 en las que E es O, S, R^y es Me y CH₂R^y en las que R^y es H, OMe u OPG en las que PG es un grupo protector adecuado que es estable en las condiciones de la transformación de este esquema y pueden eliminarse más tarde para poner de manifiesto que R^y es OH, y R^z es Me o ambos R^z juntos son CH₂-CH₂ o CH=CH de manera que la cetona resultante 3-2 es bicíclica.

50

55

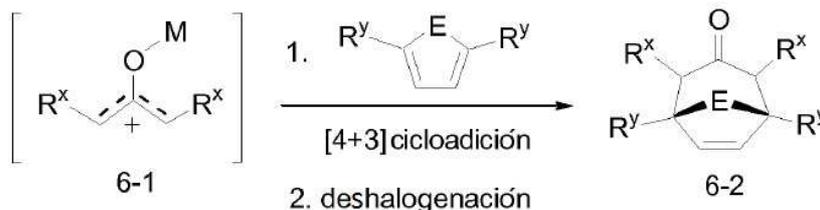
60

65

Estas pueden prepararse por ciclación intramolecular de tipo Dieckmann de los precursores apropiados de Fórmula 5-1 (R^t es Me o Et), en condiciones ácidas o básicas, seguido de la eliminación del sustituyente α-alcoxicarbonilo CO₂R^t como se muestra en el Esquema 5. La metodología preferente de esta secuencia de síntesis implica la ciclación inducida por bases de diésteres de Fórmula 5-1 a temperaturas de -78°C a TA para obtener los β-cetoésteres de Fórmula 5-2, seguido de hidrólisis catalizada por ácidos y descarboxilación a temperaturas que van de 20°C a 200°C. Se entiende que, después de la hidrólisis del éster, la descarboxilación del producto intermedio 5-2 puede llevarse a cabo con o sin el aislamiento del ácido carboxílico correspondiente para obtener los compuestos de Fórmula 3-2. Las bases preferentes para la primera etapa incluyen, pero no se limitan a, bases fuertes tales como alcóxidos e hidróxidos de metales alcalinos tales como metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico e hidróxido de litio, y sales de metales alcalinos de aminas orgánicas secundarias tales como diisopropilamida de litio y hexametildisilazida de litio. Las condiciones preferentes para la hidrólisis y descarboxilación incluyen, pero no se limitan a, calentamiento de los compuestos de Fórmula 5-2 con ácidos minerales diluidos tales como solución acuosa de HCl 1 M con o sin un disolvente adecuado tal como THF. La hidrólisis del éster de Fórmula 5-2 también puede realizarse mediante tratamiento con una base acuosa tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico o carbonato potásico en una mezcla de disolventes adecuada tal como agua y un disolvente orgánico tal como THF, metanol, etanol o isopropanol. Mediante este procedimiento catalizado por bases para la hidrólisis, a continuación se trata la sal del ácido carboxílico resultante con un ácido mineral tal como solución acuosa de H₂SO₄ o HCl 0,01 M-12 M con o sin un disolvente orgánico adecuado tal como THF o dioxano para producir el ácido carboxílico correspondiente. Resulta evidente para los expertos en la materia que los ácidos

carboxílicos correspondientes de los compuestos de Fórmula 5-2 así producidos, ya sea mediante hidrólisis catalizada por ácidos o mediante hidrólisis catalizada por bases seguida de acidificación, pueden descarboxilarse espontáneamente con o sin la presencia de cualquier reactivo ácido o básico externo, y con o sin calentamiento. Además, se entiende que los compuestos de Fórmula 5-1 pueden prepararse utilizando metodologías conocidas o mediante simple modificación o ampliación de las metodologías conocidas. (Para los ejemplos de diésteres de Fórmula 5-1 y los diácidos correspondientes, véase: Journal of the American Chemical Society (1996), 118, 10168-10174; el documento US 2466420; Journal of the American Chemical Society (1957), 79, 2323-5 y Journal of Organic Chemistry (1951), 16, 232-8).

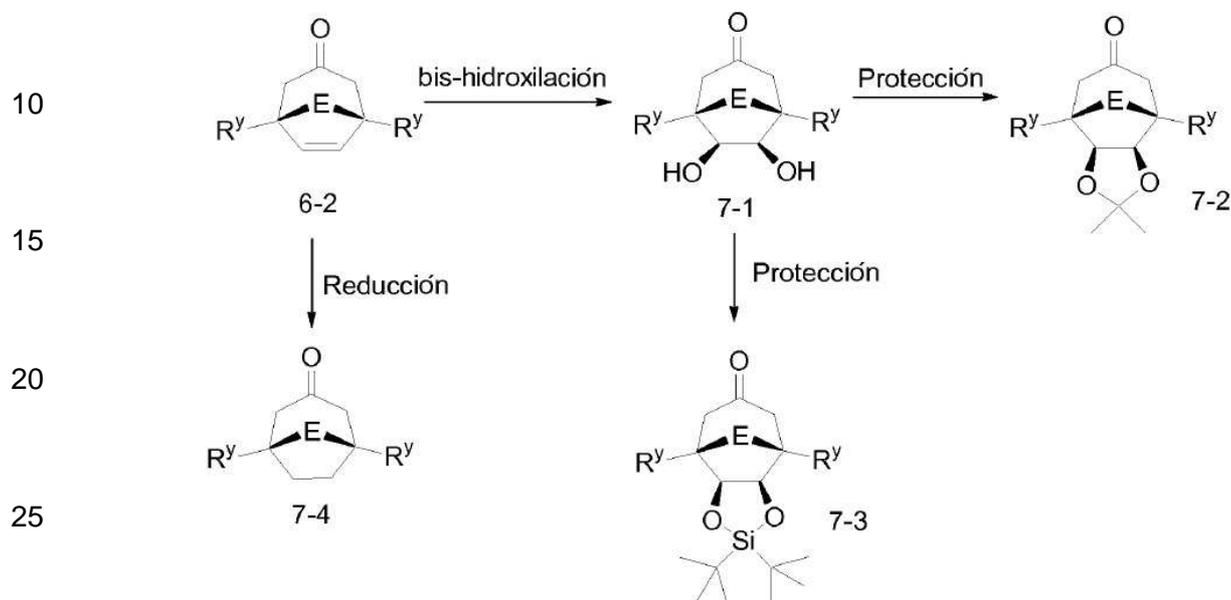
Esquema 6



El Esquema 6 ilustra la síntesis de cetonas heterobíclicas de Fórmula 6-2 que se utilizan como productos intermedios para las reacciones de acoplamiento del Esquema 2. La ruta de síntesis general comprende una cicloadición [4+3] de un catión oxalilo generado *in situ* de Fórmula 6-1 con un dieno adecuado seguido de deshalogenación posterior, en caso necesario, del producto resultante. Los precursores preferentes para la generación de cationes oxalilo incluyen poli α -halocetonas, éteres de alilo con sustituyente oxígeno en la posición 2 y acroleínas que pueden convertirse en el catión oxalilo e inmovilizarse *in situ* con un dieno apropiado en condiciones reductoras, básicas o ácidas de Lewis. El catión oxalilo necesario también puede generarse mediante la apertura disrotatoria del anillo de ciclopropanonas o la isomerización conrotatoria de óxidos de aleno (J. Am. Chem. Soc. (1998), 120, 12310). La deshalogenación de poli α -halocetonas puede lograrse con reactivos tales como Cu/IaI (M es Na), Zn/Cu o Zn/Ag (M es Zn), Zu/Cu/TMSCI (M es TMS) o Zn/(EtO)₃B (M es B (OEt)₂), Et₂Zn (M es Zn) y Fe₂(CO)₉ (M es Fe) (para una revisión véase Org. React., 1983, 29, 163, J. Org. Chem. (1999), 64, 3398)) para generar cationes oxalilo. Los reactivos básicos para la deshalogenación de las α -halocetonas para generar los cationes oxalilo de Fórmula 6-1 incluyen reactivos tales como Et₃N/CF₃CH₂OH, alcóxidos sódicos de 2,2,3,3-tetrafluoropropanol y 2,2,2-trifluoroetanol (J. Chem. Res., Synop., (1986), 424. J. Chem. Res., Synop. (1981), 246, J. Chem. Res., Synop. (1983), 166) y LiClO₄/Et₃N (J. Org. Chem. (1999), 64, 3398). Pueden utilizarse ácidos de Lewis tales como AgO₂CCF₃ para la deshalogenación para obtener cationes oxalilo a partir de haluros de 2-metoxalilo (J. Am. Chem. Soc. (1973), 95, 1338), mientras que puede utilizarse AgBF₄ para los haluros de alilo 2-aminosustituidos (Helv. Chim. Acta. (1974), 57, 1883). Pueden utilizarse otros ácidos de Lewis tales como SnCl₄, Sc(OTf)₂ y TiCl₄ para generar cationes oxalilo a partir de 2-O-sililoxi-acroleínas (Tett. Lett. (1982), 23, 1693; Org. Lett. (2000), 2, 2703). Una metodología para la generación de cationes oxalilo es el tratamiento de α -halocetonas, por ejemplo tetrabromoacetona, con el par Zn/Cu en un disolvente orgánico adecuado tal como THF. Una segunda metodología para la generación de cationes oxalilo es el tratamiento de α -halocetonas, por ejemplo tricloroacetona o pentacloroacetona, con 2,2,2-trifluoroetóxido sódico o 2,2,2-trifluoroetóxido de trietilamonio en 2,2,2-trifluoroetanol como disolvente. (Lee, K. y Cha, J.K., J. Am. Chem. Soc. (2001), 123, 5590-91; y Sendelbach, *et al.*, Journal of Organic Chemistry (1999), 64(10), 3398-3408). Además, pueden utilizarse condiciones fotoquímicas para generar cationes oxalilo a partir de divinilcetonas (J. Org. Chem. (1993), 58, 6795 y J. Am. Chem. Soc. (1968), 90, 6251).

Los agentes de inmovilización de dieno son heterociclos aromáticos tales como pirroles y furanos adecuadamente sustituidos que están disponibles en el mercado o que pueden prepararse mediante procedimientos de la bibliografía establecidos. El producto de cicloadición [4+3] inicial así obtenido puede deshalogenarse mediante métodos conocidos, preferentemente por deshalogenación reductora utilizando Zn o el par Zn/Cu.

5

Esquema 7

30

35

40

45

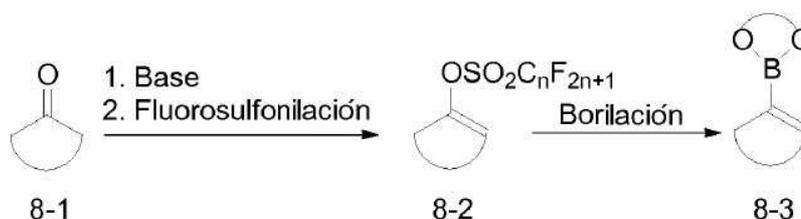
Se entiende que el doble enlace en los aductos oxabicyclo de Fórmula 6-2 puede funcionalizarse adicionalmente utilizando las condiciones de reacción apropiadas. Como se muestra en el Esquema 7, por ejemplo, los compuestos de Fórmula 6-2 pueden bis-hidroxilarse utilizando protocolos de la bibliografía conocidos (para una lista de reactivos y referencias véase, Larock, R.C. Comprehensive Organic Transformations, 2ª ed., Wiley-VCH, NY, (1999), págs. 996-1003), para obtener cis-dioles de Fórmula 7-1 que, a continuación, pueden protegerse para obtener los compuestos de las Fórmulas 7-2 y 7-3. Las condiciones preferentes para la bis-hidroxilación incluyen, pero no se limitan a, tratamiento de los compuestos de Fórmula 6-2 con una cantidad catalítica de OsO₄ y *tert*-BuOOH como reoxidante en presencia de Et₄NOH (Boletín de la Sociedad Química de Japón (1984), 57(9), 2515-25). Los dioles de Fórmula 7-1 pueden protegerse para obtener los compuestos de Fórmula 7-2 y 7-3. Pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores de diol adecuados en "Protective Groups in Organic Synthesis", de Theodora W. Greene y Peter G.M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc, NY, (1999). Los grupos protectores preferentes son isopropilidincetal (Boletín de la Sociedad Química de Japón (1984), 57(9), 2515-25) y di-*tert*-butilsilileno utilizando (*tert*-Bu)₂SiCl₂ como agente de sililación en disolventes clorados tales como DCM o DCE e imidazol a temperaturas de -78°C hasta TA, preferentemente a 0°C. Las funcionalidades olefínicas de los compuestos de Fórmula 6-2 también pueden saturarse para obtener los compuestos de Fórmula 7-4. Las condiciones preferentes para esta transformación son hidrogenación catalítica (por ejemplo, véase: Journal of Organic Chemistry (1999), 64(10), 3398-3408).

50

Esquema 8

55

60

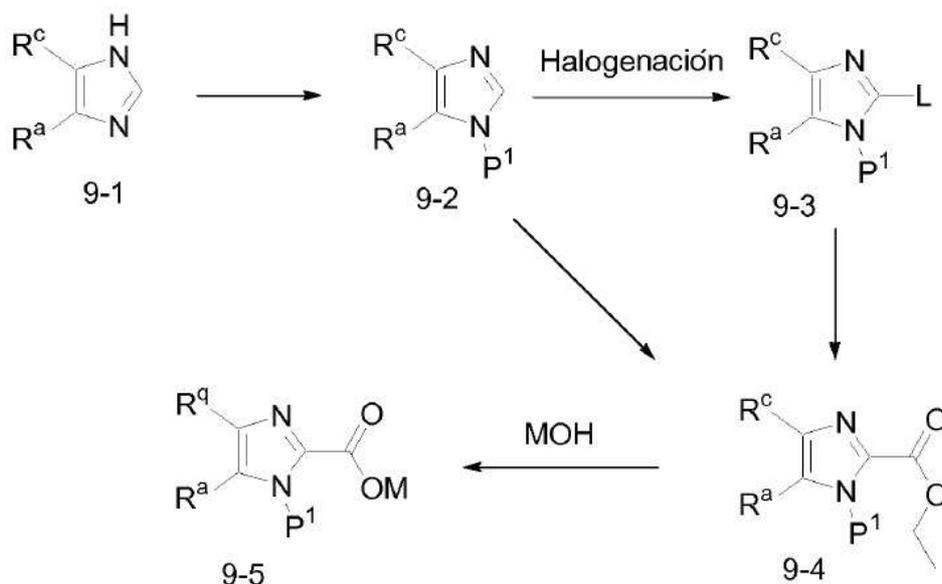


65

El Esquema 8 ilustra el uso de cetonas heterocíclicas de Fórmula 3-2, 6-2, 7-2, 7-3 y 7-4 todas ellas representadas por la Fórmula 8-1 a los efectos del Esquema 8. Estas cetonas de Fórmula 8-1 pueden convertirse en los correspondientes ésteres alquilsulfonato polifluorados de enol, preferentemente trifluorometanosulfonatos de enol y, preferentemente, nonafluorobutananosulfonatos de enol, mediante métodos de la bibliografía conocidos. (Para los ejemplos, véase: Bioorganic and Medicinal Chemistry (2002), 10(11) y 3583-3591, J. Chem. Eur. 2007, 13, 2410,

respectivamente). Las condiciones preferentes para esta transformación incluyen, pero no se limitan a, tratamiento de cetonas heterocíclicas de Fórmula 8-1 con bases fuertes tales como diisopropilamida de litio o hexametildisilazida de litio a temperaturas de -78°C hasta TA, preferentemente -78°C , seguido de adición de agentes de fluorosulfonilación tales como fluoruro de nonafluorobutananosulfonilo, 2-[N,N-bis(trifluorometanosulfonil)amino]piridina o N-fenil-bis(trifluorometano-sulfonimida). Los compuestos de Fórmula 8-2 pueden emplearse directamente en los acoplamientos catalizados por metales descritos anteriormente en el Esquema 1. Además, los compuestos de Fórmula 8-2 pueden convertirse en los correspondientes ésteres de boronato de Fórmula 8-3 antes de utilizarse en los procedimientos de acoplamiento de Suzuki-Miyaura descritos en el Esquema 1. (Para los procedimientos representativos, véase: Eastwood, P., *Tetrahedron Lett.* (2000), 41, 3705-8 y Takahashi, K., *et al.*, *Chem. Lett.* (2000), 126-7). Por último, cuando un compuesto de Fórmula 8-2 u 8-3 contiene un grupo protector, éste puede eliminarse en una etapa intermedia o final utilizando las condiciones apropiadas. Por ejemplo, cuando hay un cis-diol presente protegido como isopropilidincetal, el grupo protector puede eliminarse con condiciones acuosas ácidas a temperatura elevada, preferentemente a 100°C , y cuando está protegido como diéter di-terc-butilsilileno, el grupo protector puede eliminarse en condiciones ácidas o, preferentemente, con fuentes de fluoruro tales como TBAF (véase: "Protective Groups in Organic Synthesis", de Theodora W. Greene y Peter G.M. Wuts, John Wiley and Sons Inc, NY, (1999).

Esquema 9



El esquema 9 ilustra una ruta para la preparación de 2-imidazolcarboxilatos de Fórmula 9-5 en los que R^a es H o alquilo $\text{C}_{(1-4)}$ y R^q es H, alquilo, $-\text{CN}$, $-\text{CONH}_2$ o que se utilizan como productos intermedios en la síntesis de compuestos de Fórmula I en los que W es imidazol.

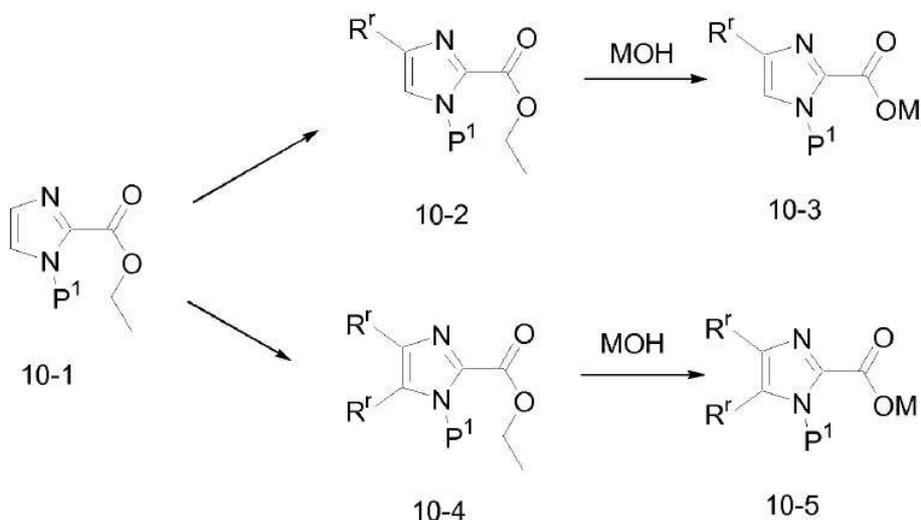
Los imidazoles de Fórmula 9-1 en los que R^a es H o alquilo $\text{C}_{(1-4)}$, y R^c es H, alquilo $\text{C}_{(1-4)}$ o $-\text{CN}$ están disponibles en el mercado o, en el caso en el que R^c es $-\text{CHO}$, pueden obtenerse fácilmente a partir de aldehídos disponibles en el mercado (9-1, en el que R^c es $-\text{CHO}$) por reacción con hidroxilaminas, seguido de deshidratación con un reactivo adecuado tal como oxiclورو de fósforo o anhídrido acético (*Synthesis*, (2003), 677). Los imidazoles de Fórmula 9-1 pueden protegerse con un grupo adecuado (P^1) tal como una metoximetilamina (MOM), o, preferentemente, un grupo SEM para dar compuestos de Fórmula 9-2 (véase Theodora W. Greene y Peter G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Inc., NY (1991)).

Los imidazoles de Fórmula 9-2, en los que R^c es $-\text{CN}$, pueden halogenarse con un reactivo adecuado tal como N-bromosuccinimida o N-yodosuccinimida en condiciones electrófilas en un disolvente tal como DCM o CH_3CN o en condiciones radicales en presencia de un iniciador tal como azobis(isobutironitrilo) (AIBN) en un disolvente tal como CCl_4 para dar compuestos de Fórmula 9-3 en los que L es un grupo saliente (preferentemente bromo o yodo). El intercambio halógeno-magnesio en los compuestos de Fórmula 9-3 puede proporcionar la especie de organomagnesio, que a continuación puede hacerse reaccionar con un electrófilo adecuado para proporcionar los compuestos de Fórmula 9-4. Las condiciones preferentes para el intercambio halógeno-magnesio son utilizar un reactivo de alquilmagnesio, preferentemente cloruro de isopropilmagnesio en un disolvente adecuado tal como THF a temperaturas entre -78°C y 0°C . Los electrófilos preferentes son cloruro de etilo o cianoformiato de etilo. (Para los ejemplos de intercambio halógeno-magnesio en cianoimidazoles, véase: *J. Org. Chem.* (2000), 65, 4618).

Para los imidazoles de Fórmula 9-2, en los que R^c no es -CN, éstos pueden convertirse directamente en los imidazoles de Fórmula 9-4 por desprotonación con una base adecuada tal como un alquil-litio seguida de reacción con un electrófilo tal como se ha descrito anteriormente para la especie de organomagnesio. Las condiciones preferentes son tratamiento del imidazol con n-butil-litio en THF a -78°C e inactivación rápida de la especie de organolitio resultante con cloroformiato de etilo. (Para los ejemplos, véase: Tetrahedron Lett. (1988), 29, 3411-3414).

A continuación, los ésteres de Fórmula 9-4 pueden hidrolizarse a ácidos carboxílicos (M es H) o a sales de carboxilato (M es Li, Na o K) de Fórmula 9-5 utilizando un equivalente de una solución acuosa de hidróxido metálico (MOH), preferentemente hidróxido potásico en un disolvente adecuado tal como etanol o metanol. La síntesis de los compuestos de Fórmula 9-5 en los que R^q es -CONH₂ se lleva a cabo tratando en primer lugar los compuestos de Fórmula 9-4 en los que R^c es -CN con un alcóxido apropiado, tal como etóxido potásico, para convertir el grupo ciano en un grupo imidato (reacción de Pinner) seguido de hidrólisis tanto del éster como de los grupos imidato con dos equivalentes de una solución acuosa de hidróxido metálico.

Esquema 10

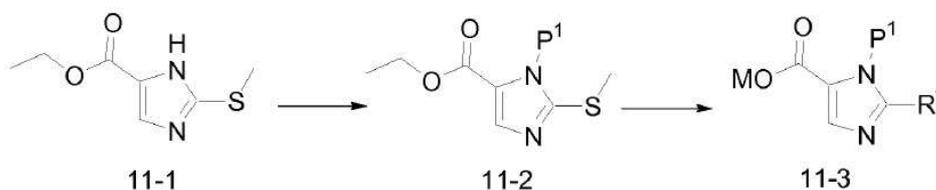


El esquema 10 ilustra una ruta hacia 2-imidazolcarboxilatos de Fórmula 10-3 ó 10-5 en los que R^r es cloro o bromo, y M es H, Li, K o Na que se utilizan como productos intermedios en la síntesis de compuestos de Fórmula I en los que W es imidazol.

Los compuestos de Fórmula 10-1 pueden prepararse en primer lugar mediante protección de imidazolcarboxilato de etilo disponible en el mercado según los métodos esbozados en el Esquema 9, preferentemente con un grupo SEM.

Los compuestos de Fórmula 10-2 pueden prepararse por reacción de compuestos de Fórmula 10-1 con un equivalente de un reactivo de halogenación apropiado, tal como NBS o NCS en un disolvente adecuado tal como CH₃CN, DCM o DMF a 25°C. Los compuestos de Fórmula 10-4 pueden prepararse por reacción de compuestos de Fórmula 10-1 con dos equivalentes de un reactivo de halogenación apropiado, tal como NBS o NCS en un disolvente adecuado tal como CH₃CN o DMF a temperaturas entre 30°C y 80°C. A continuación, los imidazoles de Fórmula 10-3 y 10-5 pueden obtenerse a partir de los respectivos ésteres mediante hidrólisis, como se describe en el Esquema 9.

Esquema 11



El esquema 11 ilustra un método para la preparación de imidazoles de Fórmula 11-3 en los que R^f es -SCH₃, -SOCH₃ o -SO₂CH₃, M es H, Li, K o Na que se utilizan como productos intermedios en la síntesis de compuestos de Fórmula I en los que W es imidazol.

5 El imidazol 11-1 (WO 1996011932) se protege según los métodos descritos en el Esquema 9, preferentemente con un grupo protector SEM para dar los compuestos de Fórmula 11-2. La hidrólisis del éster según el procedimiento del Esquema 9 proporciona compuestos de Fórmula 11-3 en los que R^f es -SCH₃. La oxidación de los 2-metilimidazoles de Fórmula 11-2 con un equivalente de un oxidante apropiado, seguido de hidrólisis del éster según el procedimiento del Esquema 9 proporciona compuestos de Fórmula 11-3 en los que R^f es -SOCH₃. La oxidación con dos equivalentes de un oxidante apropiado, seguido de hidrólisis del éster según el procedimiento del Esquema 9 proporciona compuestos de Fórmula 11-3 en los que R^f es -SO₂CH₃. El reactivo preferente para la oxidación es MCPBA en DCM. Las referencias para la conversión de sulfuros en sulfóxidos y sulfonas se proporcionan en el Esquema 1.

15 EJEMPLOS

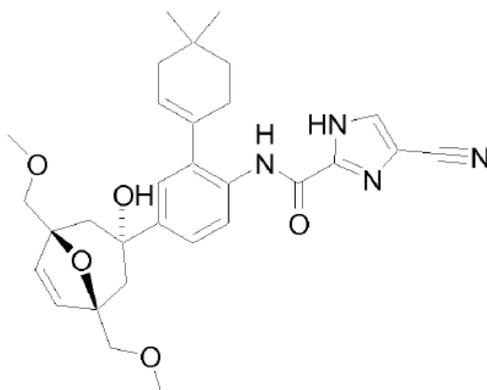
Ejemplo 1

20 **[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[(3-exo)-3-hidroxi-1,5-bis-metoximetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-6-en-3-il]-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

25

30

35

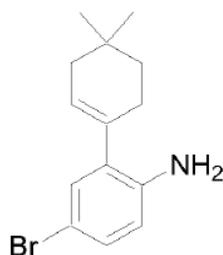


40 **a) 4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenilamina**

45

50

55



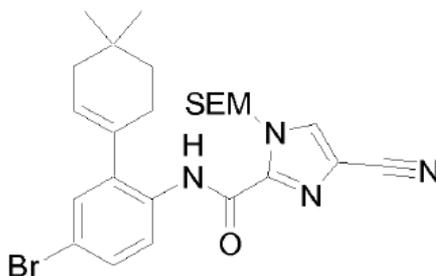
Se agitó una mezcla de 4-bromo-2-yodo-fenilamina (873 mg, 2,93 mmol), ácido 4,4-dimetilciclohexen-1-ilborónico (496 mg, 3,22 mmol), Pd(PPh₃)₄ (169 mg, 0,147 mmol) y solución acuosa de Na₂CO₃ 2,0 M (11,7 ml, 23,4 mmol) en 20 ml de 1,4-dioxano, a 80°C durante 12 horas en atmósfera de Ar. Después de enfriar a TA, la reacción se trató con EtOAc (50 ml) y se lavó con H₂O (25 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 5%/hexano) para proporcionar 770 mg (91%) del compuesto del título como un aceite incoloro. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₁₄H₁₈BrN, 280,1 (M+H), encontrado 280,1.

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

65

5

10



15

20

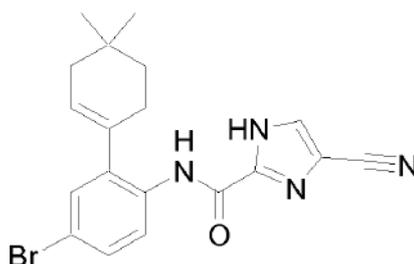
A una mezcla de 4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenilamina (preparada como en la etapa anterior, 770 mg, 2,75 mmol), 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato de potasio (solicitud de patente estadounidense 2006189623 A1, 840 mg, 2,75 mmol) y PyBroP (1,28 g, 2,75 mmol) en 20 ml de DMF, se le añadió DIEA (1,44 ml, 8,25 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 horas en atmósfera de Ar. Tratada con 80 ml de EtOAc, la mezcla 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 5%-10%/hexano) dio 1,28 g (88%) del compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₂₅H₃₃BrN₄O₂Si, 529,2 (M+H), encontrado 528,9.

25

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

30

35



40

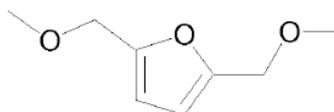
45

A una solución de [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en la etapa anterior, 350 mg, 0,661 mmol) en 5 ml de DCM (CH₂Cl₂), se le añadieron 0,15 ml de EtOH seguido de 2,5 ml de TFA. Después de agitar a TA durante 3 horas, la mezcla se trató con 10 ml de n-propanol y se concentró a vacío. El residuo se trituró con DCM para proporcionar 253 mg (96%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H-RMN (DMSO-d₆; 400 MHz): δ 14,3 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,95 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,50 (dd, 2H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 5,71 (m, 1H), 2,24 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 0,98 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₁₉H₁₉BrN₄O, 399,1 (M+H), encontrado 399,1.

50

d) 2,5-bis-metoximetil-furano

55



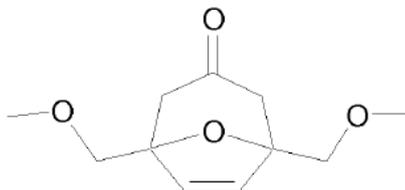
60

65

A una suspensión de hidruro sódico (seco, 314 mg, 13,1 mmol) en 2 ml de THF anhidro en atmósfera de Ar se le añadió cuidadosamente una solución de 2,5-bis-hidroximetilfuran (solicitud de patente WO 2006122772 A1) en 10 ml de THF anhidro. Después de agitar a TA durante 20 minutos, se añadió yoduro de metilo (672 μl, 10,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 14 horas más. Se añadió agua con mucho cuidado (15 ml) y la mezcla se concentró a vacío para eliminar el THF. La mezcla acuosa restante se saturó con NaCl sólido y se extrajo con Et₂O (5 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío hasta dar un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 5%-30%/hexano) para dar el

compuesto del título (688 mg, 94%) como un aceite incoloro. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 6,28 (s, 2 H) 4,39 (s, 4 H) 3,37 (s, 6 H).

e) 1,5-bis-metoximetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona



A una suspensión de zinc (nanopolvo, Aldrich Chemical Co., 602 mg, 9,20 mmol) en una solución de 2,5-bis-metoximetilfurano (preparado como en la etapa anterior, 958 mg, 6,13 mmol) en 1,0 ml de THF anhidro en atmósfera de Ar se le añadió, gota a gota, una solución de 1,1,3,3-tetrabromo-acetona (3,44 g, 9,20 mmol) y borato de trietilo (2,20 ml, 12,9 mmol) en 2,8 ml de THF, durante 15 minutos. El matraz se cubrió con papel de aluminio para no dejar pasar la luz y la mezcla se agitó a TA durante 18 horas. Se añadió agua (10 ml) y, después de agitar durante 15 minutos, la mezcla se filtró (Celite) lavándola con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron hasta dar un aceite oscuro. Se añadió, gota a gota, este residuo en 5 ml de MeOH a una suspensión de polvo de zinc (<10 μm, 2,09 g, 31,9 mmol), cloruro de cobre (I) (316 mg, 3,19 mmol) y cloruro de amonio (2,29 g, 42,9 mmol) en 5 ml de MeOH y se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla se filtró (Celite) lavándola con MeOH (10 ml) y EtOAc (10 ml) y el filtrado se concentró hasta dar un aceite oscuro. El residuo se repartió entre Et₂O-hexano (3:1, 50 ml) y agua (25 ml). Los sólidos precipitados se disolvieron añadiendo HCl 1M (aproximadamente 10 ml) y la capa acuosa se extrajo con Et₂O-hexano (3:1, 3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron hasta dar 1,21 g de un aceite amarillo. La cromatografía en una columna SPE de gel de sílice 20-g (EtOAc al 2%-DCM) proporcionó 278 mg (29%) sin reaccionar de 2,5-bis-metoximetilfurano. La elución posterior con EtOAc al 2%-15%-DCM proporcionó el compuesto del título (667 mg, 51%, 72% basándose en el material de partida recuperado) como un aceite incoloro. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 6,10 (s, 2H) 3,63 (d, 4H, J=1,77 Hz) 3,44 (s, 6H) 2,69 (d, 2H, J=16,9 Hz) 2,34 (d, 2H, J=16,9 Hz). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₁₁H₁₆O₄, 213,1 (M+H), encontrado 212,8.

f) [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[(3-exo)-3-hidroxi-1,5-bis-metoximetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-6-en-3-il]-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

A una solución de [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en este Ejemplo, etapa (c), 204 mg, 0,511 mmol) en 7 ml de THF anhidro a -78°C en atmósfera de Ar, se le añadió una solución de cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF, 321 μl, 0,641 mmol). La reacción se calentó a TA y se agitó durante 75 minutos y, a continuación, se enfrió de nuevo a -78°C. Se añadió una solución de terc-butillitio (1,7 M en pentano, 900 μl, 1,53 mmol) y, después de agitar durante 20 minutos, se añadió durante 1,5 minutos una solución de 1,5-bis-metoximetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (preparada como en la etapa anterior, 141 mg, 0,664 mmol) en 3,5 ml de THF. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos y, a continuación, a TA durante 16 horas. La reacción se interrumpió con 4 ml de solución acuosa saturada de NH₄Cl, se vertió en EtOAc (50 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄), y se concentró para dar 292 mg de un sólido. Este residuo se suspendió en 4 ml de MeCN y se filtró, se lavó con MeCN (2 x 1 ml), y el filtrado se concentró para proporcionar 230 mg de un sólido. La cromatografía en una columna SPE de gel de sílice 20-g (EtOAc al 10%-60%-DCM) dio un cristal que, después de la concentración a partir de EtOAc-hexano (1:1), proporcionó el compuesto del título (32,4 mg, 12%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 9,62 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,69 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H, J=8,6, 2,3 Hz), 7,35 (d, 1H, J=2,3 Hz), 6,43 (s, 2H), 5,74 - 5,78 (m, 1H), 3,59 (s, 4H), 3,40 (s, 6H), 2,40 (d, 2H, J=14,7 Hz), 2,25 - 2,33 (m, 2H), 2,08 - 2,11 (m, 2H), 1,96 (d, 2H, J=14,7 Hz), 1,58 (t, 2H, J=6,2 Hz), 1,10 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₃₀H₃₆N₄O₅, 515,3 (M-H₂O+H), encontrado 515,0.

La asignación de la estereoquímica relativa se realizó mediante 1D ¹H-RMN y 2D ¹H-RMN (NOESY).

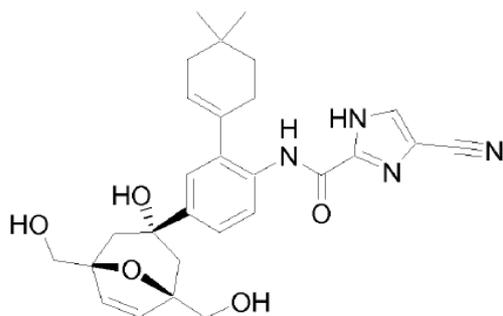
Ejemplo 2

[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[(3-exo)-3-hidroxi-1,5-bis-hidroximetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-6-en-3-il]-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

5

10

15



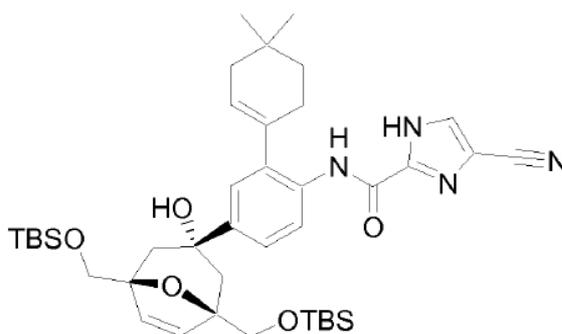
20

a) [4-[(3-exo)-3-hidroxi-1,5-bis-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-6-en-3-il]-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

25

30

35



40

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 1, etapa (f), utilizando [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 1, etapa (c), 299 mg, 0,749 mmol) y 1,5-bis-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (Lee, K. y Cha, J.K., J. Amer. Chem. Soc., 123:5590-5591 (2001), 309 mg, 0,749 mmol). La cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 1%-3%/DCM) proporcionó el compuesto del título (154 mg, 28%) como un sólido blanco. Espectro de masas (ESI, m/z). Calculado para $C_{40}H_{60}N_4O_5Si_2$, 715,4 (M-H₂O+H), encontrado 715,0.

45

b) [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-((3-exo)-3-hidroxi-1,5-bis-hidroxiometil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-6-en-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

50

Se agitó una mezcla de [4-[(3-endo)-3-hidroxi-1,5-bis-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-6-en-3-il]-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en la etapa anterior, 125 mg, 0,171 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio monohidrato (TBAF·H₂O) (357 mg, 1,36 mmol) en 3 ml de THF, a 60°C durante 1 hora. Después de enfriar a TA, la mezcla se trató con EtOAc (50 ml) y se lavó con H₂O (10 ml), solución acuosa saturada de NH₄Cl (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se trituró con DCM para dar el compuesto del título (72 mg, 84%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CD₃OD; 400 MHz): 8,15 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,99 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 6,18 (s, 2H), 5,73 (m, 1H), 3,68 (s, 4H), 2,31 (m, 2H), 2,12 (d, 2H, J = 14,7 Hz), 2,07 (m, 2H), 1,79 (d, 2H, J = 14,7 Hz), 1,59 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 1,09 (s, 6H).

60

La asignación de la estereoquímica relativa se realizó basándose en la analogía con la [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[(3-exo)-3-hidroxi-1,5-bis-metoximetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-6-en-3-il]-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 1, etapa (f)).

Ejemplo 3

[4-(1,5-bis-hidroxiometil-8-oxa-biciclo[3.2.1]octa-2,6-dien-3-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

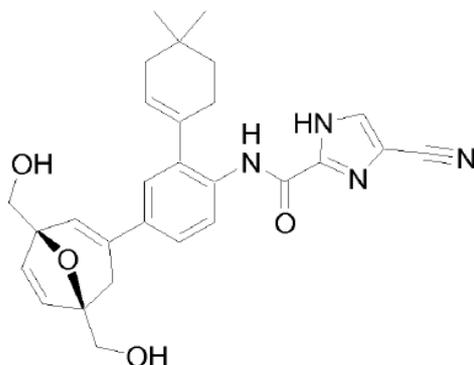
65

5

10

15

20



25

30

A una mezcla de [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[(3-endo)-3-hidroxi-1,5-bis-hidroxi-metil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-6-en-3-il]-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el ejemplo 2, etapa (b), 40,0 mg, 0,0793 mmol) en 1 ml de DCM a 0°C, se le añadió, gota a gota, ácido trifluoroacético (50 µl). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 horas. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH al 2%-5%/DCM) para dar el compuesto del título (37 mg, 95%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CD₃OD; 400 MHz): δ 8,18 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,32 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 6,51 (br s, 1H), 6,41 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 5,96 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 5,73 (m, 1H), 3,77-3,88 (m, 4H), 2,69 (dd, 1H, J = 17,7, 2,0 Hz), 2,30 (m, 2H), 2,17 (dd, 2H, J = 17,7, 1,7 Hz), 2,07 (m, 2H), 1,59 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 1,09 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₂₈H₃₀N₄O₄, 487,3 (M+H), encontrado 487,1.

Ejemplo 4

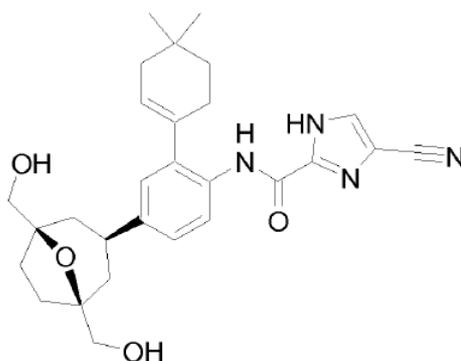
35

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

40

45

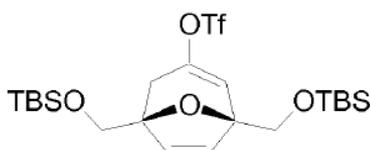
50



a) 1,5-bis-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-8-oxa-biciclo[3.2.1]octa-2,6-dien-3-il éster del ácido trifluorometanosulfónico

55

60



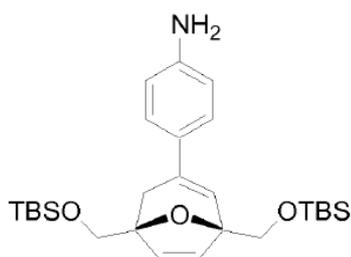
65

Se añadió una solución de 1,5-bis-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (Lee, K. y Cha, J.K., J. Amer. Chem. Soc., 123: 5590-5591 (2001), 929 mg, 2,25 mmol) en 10 ml de THF a una solución de LHMDS (1,0 M en THF, 2,48 ml, 2,48 mmol) en 20 ml de THF a -78°C en atmósfera de Ar. La mezcla se calentó a

TA y se agitó durante 0,5 horas, a continuación se enfrió a -78°C de nuevo. Se añadió una solución de 2-[*N,N*-bis(trifluorometanosulfonyl)amino]piridina (888 mg, 2,48 mmol) en 10 ml de THF. La mezcla resultante se calentó a TA y se agitó durante 2 horas en atmósfera de Ar. Tratada con 10 ml de solución acuosa saturada de NH_4Cl seguido de 100 ml de EtOAc, la mezcla se lavó con ácido cítrico acuoso saturado (3 x 20 ml), H_2O (20 ml), salmuera (10 ml) y se secó (Na_2SO_4). La eliminación del disolvente a presión reducida dio 1,22 g del compuesto del título como un aceite amarillo claro. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 6,42 (d, 1H, $J = 5,8$ Hz), 6,29 (br s, 1H), 5,91 (d, 1H, $J = 5,8$ Hz), 3,80 (s, 1H), 2,81 (dd, 2H, $J = 17,7, 1,9$ Hz), 2,13 (dd, 1H, $J = 17,7, 1,3$ Hz), 0,91 (s, 18H), 0,08 (s, 12H).

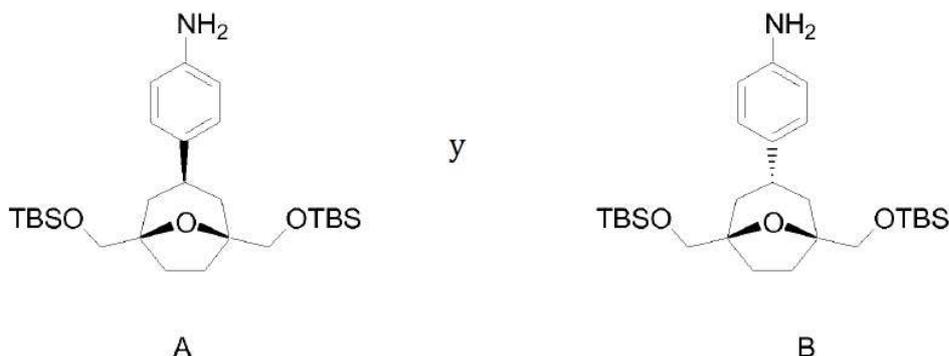
El producto se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

b. 4-[1,5-bis-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-8-oxa-biciclo[3.2.1]octa-2,6-dien-3-il]fenilamina



A una mezcla de 1,5-bis-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-8-oxa-biciclo[3.2.1]octa-2,6-dien-3-il éster del ácido trifluorometanosulfónico (preparado como en la etapa anterior, 1,22 g, 2,24 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (259 mg, 0,224 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina (540 mg, 2,46 mmol) en 20 ml de 1,4-dioxano, se le añadió una solución acuosa de Na_2CO_3 2,0 M (9,0 ml, 18 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 2 horas y, a continuación, se enfrió a TA. Tratada con 100 ml de EtOAc, la mezcla se lavó con H_2O (3 x 20 ml), salmuera (20 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/DCM 1:1-DCM) dio 802 mg (73% para dos etapas) del compuesto del título como un aceite marrón claro. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{NO}_3\text{Si}_2$, 488,3 (M+H), encontrado 488,4.

c) 4-[(3-*exo*)-1,5-bis-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-fenilamina (A) y 4-[(3-*endo*)-1,5-bis-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-fenilamina (B)



Una solución de 4-[1,5-bis-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-8-oxa-biciclo[3.2.1]octa-2,6-dien-3-il]-fenilamina (preparada como en la etapa anterior, 500 mg, 1,03 mmol) y Rh al 5%/ Al_2O_3 (250 mg, 50% en peso) en 20 ml de MeOH se agitó a TA en atmósfera de H_2 (presión de globo) durante 2 horas. El catalizador de Rh se eliminó por filtración sobre Celite, y el filtrado se concentró a vacío para dar 500 mg de la 4-[1,5-bis-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il]-fenilamina como un aceite marrón claro. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{NO}_3\text{Si}_2$, 490,3 (M+H), encontrado 490,1.

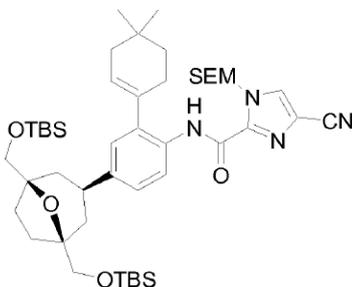
Una mezcla de 4-[1,5-bis-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il]-fenilamina (preparada como en la etapa anterior, 500 mg, 1,02 mmol) y Pd/C al 10% (250 mg, 50% en peso) en 25 ml de MeOH se agitó a TA en atmósfera de H_2 (50 psi) durante 1 hora. El catalizador de Pd se eliminó por filtración sobre Celite, y el filtrado se concentró para dar 492 mg (98%) de los compuestos del título como una mezcla 2:1 (A:B) como un aceite marrón claro. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{49}\text{NO}_3\text{Si}_2$, 492,3 (M+H), encontrado 492,4.

f) **[4-[(3-exo)-1,5-bis-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico**

5

10

15



20

25

30

A una mezcla de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato de potasio (preparado como en la solicitud de patente estadounidense 2006189623 A1, 192 mg, 0,630 mmol) y piridina (51,0 μ l, 0,630 mmol) en 3 ml de DCM a 0°C, se le añadió SOCl_2 (46,0 μ l, 0,630 mmol). Después de agitar a 0°C durante 0,5 horas en atmósfera de Ar, la mezcla resultante se calentó a TA y se añadió a una solución de 4-[(3-exo)-1,5-bis-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenilamina (preparada como en la etapa anterior, 315 g, 0,525 mmol) en 2 ml de DCM a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 2 horas en atmósfera de Ar, la reacción se calentó a TA. Tratada con 50 ml de EtOAc, la mezcla se lavó con H_2O (10 ml), ácido cítrico acuoso al 10% (10 ml), solución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 2%-5%/hexano) para proporcionar el compuesto del título (401 mg, 90%) como un aceite marrón claro. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 9,72 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,76 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H, $J = 8,6, 2,3$ Hz), 7,07 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 5,96 (s, 2H), 5,76 (m, 1H), 3,59-3,68 (m, 6H), 3,02 (m, 1H), 2,29 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,76-1,88 (m, 6H), 1,66 (t, 2H, $J = 12,7$ Hz), 1,59 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz), 1,11 (s, 6H), 0,97 (t, 2H, $J = 8,3$ Hz), 0,89 (s, 18H), 0,05 (s, 12H), 0,01 (s, 9H).

La asignación de la estereoquímica relativa se realizó en la última etapa (g).

35

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

40

45

Se agitó una mezcla de [4-[(3-exo)-1,5-bis-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en la etapa anterior, 400 mg, 0,471 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio monohidrato (739 mg, 2,83 mmol) en 5 ml de THF, a 50°C durante 16 horas. Después de enfriar a TA, la mezcla se trató con EtOAc (50 ml) y se lavó con H_2O (10 ml), solución acuosa saturada de NH_4Cl (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. El residuo se trituró con DCM para dar el compuesto del título (203 mg, 88%) como un sólido blanco. ^1H -RMN (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8,11 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,99 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H, $J = 8,6, 2,3$ Hz), 7,11 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 5,72 (m, 1H), 3,62 (d, 2H, $J = 11,7$ Hz), 3,52 (d, 2H, $J = 11,7$ Hz), 3,21 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,84-1,97 (m, 4H), 1,63-1,71 (m, 4H), 1,59 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz), 1,08 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4$, 491,3 (M+H), encontrado 491,1.

50

La asignación de la estereoquímica relativa se realizó mediante 1D ^1H -RMN, 2D COSY y 2D NOESY RMN.

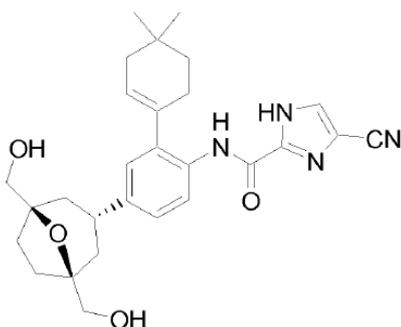
Ejemplo 5

55

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

60

65

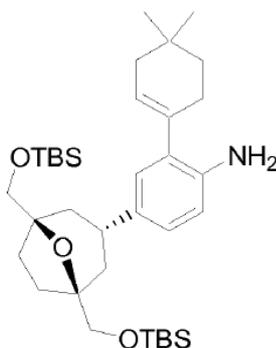


5 **a) 4-[(3-endo)-1,5-bis-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenilamina**

10

15

20



25

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 4, etapa (e) utilizando 4-[(3-endo)-1,5-bis-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2-bromo-fenilamina (B) (preparada como en el ejemplo 4, etapa (d), 171 mg, 0,300 mmol) y ácido 4,4-dimetilciclohexen-1-ilborónico (77,9 mg, 0,330 mmol). La cromatografía en gel de sílice (DCM) proporcionó el compuesto del título (165 mg, 92%) como un aceite marrón claro. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $C_{35}H_{61}NO_3Si_2$, 600,4 (M+H), encontrado 600,5.

30

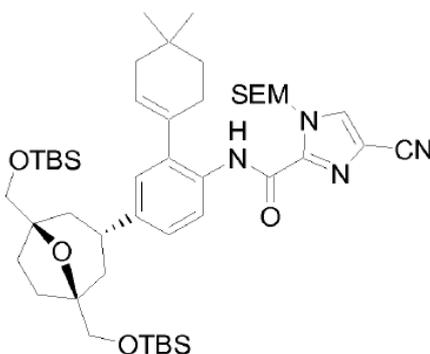
La asignación de la estereoquímica relativa se realizó en la última etapa (c).

35 **b) [4-[(3-endo)-1,5-bis-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico**

40

45

50



55

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 4, etapa (f), utilizando 4-[(3-endo)-1,5-bis-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenilamina (preparada como en la etapa anterior, 150 mg, 0,250 mmol) y 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato de potasio (preparado como en la solicitud de patente estadounidense 2006189623 A1, 92 mg, 0,300 mmol). La cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 2%-5%/hexano) proporcionó el compuesto del título (187 mg, 88%) como un aceite marrón claro. 1H -RMN ($CDCl_3$; 400 MHz): δ 9,72 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,76 (s, 1H), 7,19 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 5,96 (s, 2H), 5,75 (m, 1H), 3,66 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 3,61 (s, 4H), 2,94 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,14 (dd, 1H, J = 13,8, 6,7 Hz), 2,09 (m, 2H), 1,77-1,83 (m, 2H), 1,56-1,67 (m, 6H), 1,11 (s, 6H), 0,97 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 0,90 (s, 18H), 0,07 (s, 6H), 0,06 (s, 6H), 0,005 (s, 9H).

60

La asignación de la estereoquímica relativa se realizó en la última etapa (c).

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

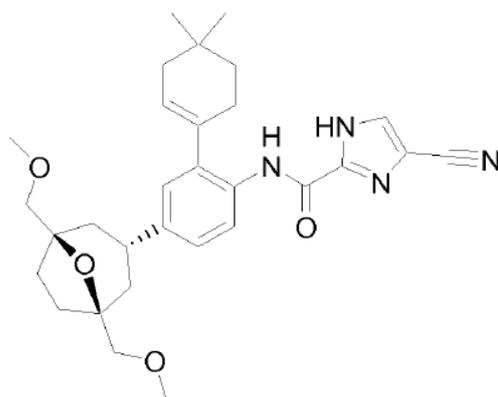
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 4, etapa (g), utilizando [4-[(3-endo)-1,5-bis-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida

del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en la etapa anterior, 185 mg, 0,218 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio monohidrato (342 mg, 1,31 mmol). La cromatografía en gel de sílice (MeOH al 1%-5%/DCM) proporcionó el compuesto del título (100 mg, 93%) como un aceite marrón claro. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8,10 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,98 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H, $J = 8,6, 2,0$ Hz), 7,10 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 5,72 (m, 1H), 3,63 (d, 2H, $J = 11,6$ Hz), 3,50 (d, 2H, $J = 11,6$ Hz), 2,91 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,93-2,09 (m, 6H), 1,55-1,73 (m, 6H), 1,08 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4$, 491,3 (M+H), encontrado 491,1.

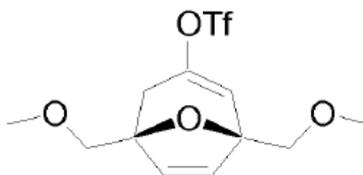
La asignación de la estereoquímica relativa se realizó mediante 1D $^1\text{H-RMN}$, 2D COSY y 2D NOESY RMN.

Ejemplo 6

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

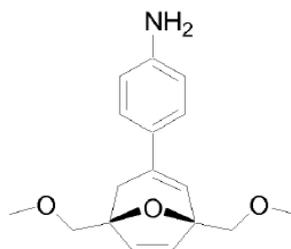


a) y 1,5-bis-metoximetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]octa-2,6-dien-3-il éster del ácido trifluorometanosulfónico



El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 4, etapa (a) utilizando 1,5-bis-metoximetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (preparada como en el Ejemplo 1, etapa (e), 600 mg, 2,80 mmol) y 2-[N,N-bis(trifluorometanosulfonyl)amino]piridina (1,10 g, 3,08 mmol). El compuesto del título (921 mg, 95%) es un aceite marrón claro. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_6\text{S}$, 345,0 (M+H), encontrado 344,9.

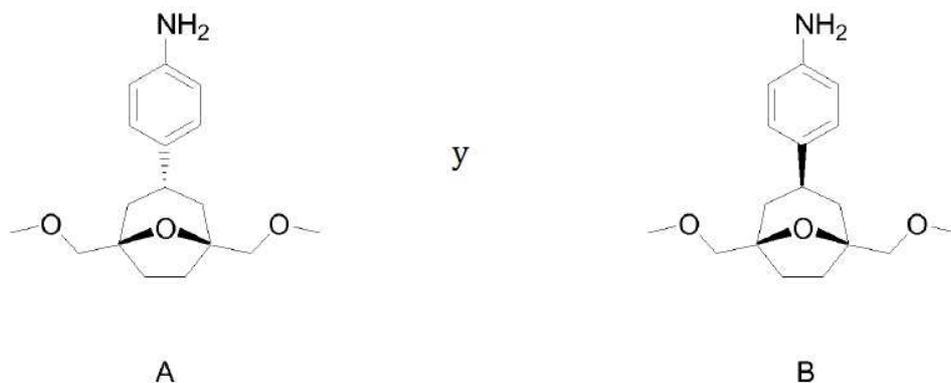
b. 4-(1,5-bis-metoximetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]octa-2,6-dien-3-il)-fenilamina



El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 4, etapa (b), utilizando 1,5-bis-metoximetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]octa-2,6-dien-3-il éster del ácido trifluorometanosulfónico (preparado como en la etapa anterior, 3,25 g, 9,45 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina (2,28 g, 10,4 mmol). La

5 cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 5%-10%/DCM) proporcionó el compuesto del título (2,19 g, 81%) como un aceite marrón claro. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $C_{17}H_{21}NO_3$, 288,2 (M+H), encontrado 288,2.

5 **c) 4-[(3-endo)-1,5-bis-metoximetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-fenilamina (A) y 4-[(3-exo)-1,5-bis-metoximetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-fenilamina (B)**



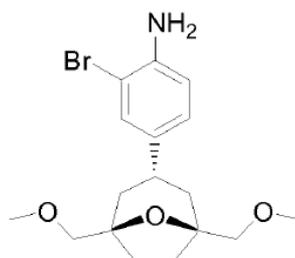
25 El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 4, etapa (c) utilizando 4-(1,5-bis-metoximetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]octa-2,6-dien-3-il)-fenilamina (preparada como en la etapa anterior, 2,00 g, 6,96 mmol), Rh al 5%/Al₂O₃ (800 mg, 40% en peso) y Pd/C al 10% (800 mg, 40% en peso). La cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0%-1%/DCM) proporcionó 601 mg (44%) del compuesto del título **A** como un aceite marrón claro y 672 mg (33%) del compuesto del título **B** como un aceite marrón claro.

30 **A:** Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $C_{17}H_{25}NO_3$, 292,2 (M+H), encontrado 292,2.

B: Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $C_{17}H_{25}NO_3$, 292,2 (M+H), encontrado 292,2.

35 La asignación de la estereoquímica relativa se realizó en la última etapa (g).

35 **d) 4-[(3-endo)-1,5-bis-metoximetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-bromo-fenilamina**



50 El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 4, etapa (d) utilizando 4-[(3-endo)-1,5-bis-metoximetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-fenilamina (preparada como en la etapa anterior, 292 mg, 1,00 mmol), NBS (178 mg, 1,00 mmol). La cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0%-10%/DCM) proporcionó 185 mg (50%) del compuesto del título como un aceite marrón claro. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $C_{17}H_{24}BrNO_3$, 370,1 (M+H), encontrado 370,1.

55 La asignación de la estereoquímica relativa se realizó en la última etapa (g).

60 **e) 4-[(3-endo)-1,5-bis-metoximetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-fenilamina**

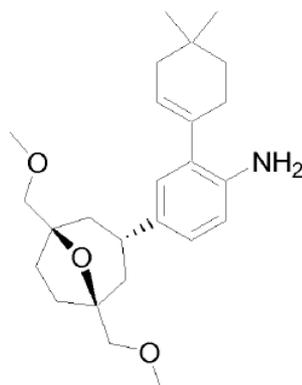
60

65

5

10

15



20 El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 4, etapa (e) utilizando 4-[(3-endo)-1,5-bis-metoximetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-bromo-fenilamina (preparada como en la etapa anterior, 185 mg, 0,500 mmol), ácido 4,4-dimetilciclohex-1-ilborónico (130 mg, 0,550 mmol). La cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0%-15%/DCM) proporcionó 150 mg (75%) del compuesto del título como un aceite amarillo claro. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $C_{25}H_{37}NO_3$, 400,3 (M+H), encontrado 400,4.

25

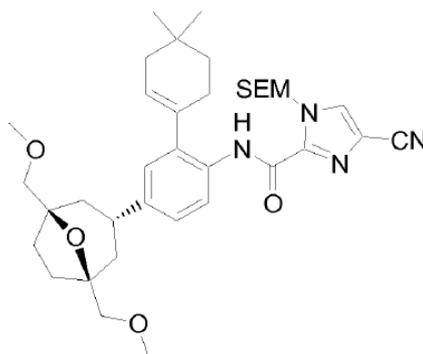
La asignación de la estereoquímica relativa se realizó en la última etapa (g).

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

30

35

40



45 El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 4, etapa (f), utilizando 4-[(3-endo)-1,5-bis-metoximetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenilamina (preparada como en la etapa anterior, 140 mg, 0,350 mmol) y 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato de potasio (preparado como en la solicitud de patente estadounidense 2006189623 A1, 128 mg, 0,420 mmol). La cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 5%/DCM) proporcionó 164 mg (72%) del compuesto del título como un aceite amarillo claro. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $C_{36}H_{52}N_4O_5Si$, 649,4 (M+H), encontrado 649,1.

50

La asignación de la estereoquímica relativa se realizó en la última etapa (g).

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

55

60 El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 4, etapa (g), utilizando [4-[(3-endo)-1,5-bis-metoximetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en la etapa anterior, 150 mg, 0,231 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio monohidrato (181 mg, 0,693 mmol). La cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 25%/DCM) proporcionó el compuesto del título (102 mg, 85%) como un sólido blanco. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $C_{12}H_{13}BrN_2O$, 281,0 (M+H), encontrado 281,2. 1H -RMN (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8,11 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 5,71 (m, 1H), 3,46 (d, 2H, J = 10,1 Hz), 3,40 (d, 2H, J = 10,1 Hz), 3,40 (m, 6H), 2,90 (m, 1H), 2,29 (m, 2H), 2,17 (dd, 1H, J = 13,5, 6,7 Hz), 2,06 (m, 2H), 1,80-1,89 (m, 2H), 1,67-1,76 (m, 2H), 1,58-1,64 (m, 2H), 1,58 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 1,08 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $C_{30}H_{38}N_4O_4$, 519,3 (M+H), encontrado 519,0.

65

La asignación de la estructura se realizó basándose en la analogía con la [4-[(3-endo)-1,5-bis-hidroximetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 5, la etapa (c)).

5 Ejemplo 7

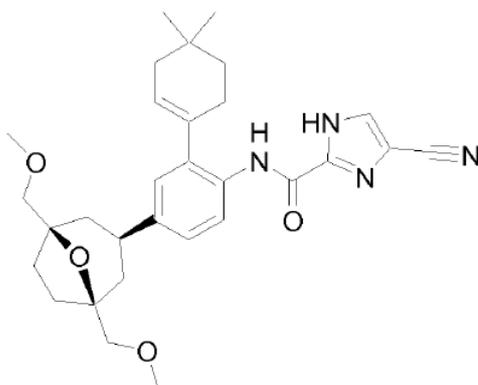
[4-[(3-exo)-1,5-bis-hidroximetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

10

15

20

25

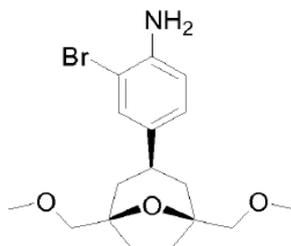


a) 4-[(3-exo)-1,5-bis-metoximetil-8-oxa-biciclo[3-2,1]oct-3-il]-2-bromo-fenilamina

30

35

40



45

50

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 4, etapa (d), utilizando 4-[(3-exo)-1,5-bis-metoximetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-fenilamina (preparada como en el ejemplo 6, etapa (c), 292 mg, 1,00 mmol), NBS (178 mg, 1,00 mmol). La cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0%-10%/DCM) proporcionó 185 mg (50%) del compuesto del título como un aceite marrón claro. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $C_{17}H_{24}BrNO_3$, 370,1 (M+H), encontrado 370,2.

La asignación de la estereoquímica relativa se realizó en la última etapa (d).

55

b) 4-[(3-exo)-1,5-bis-metoximetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-fenilamina

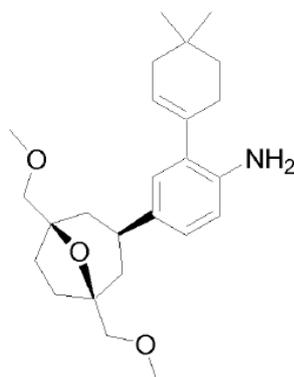
60

65

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 4, etapa (e) utilizando 4-[(3-exo)-1,5-bis-metoximetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-bromo-fenilamina (preparada como en la etapa anterior, 185 mg, 0,500 mmol), ácido 4,4-dimetilciclohexen-1-ilborónico (130 mg, 0,550 mmol). La cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0%-15%/DCM) proporcionó 156 mg (78%) del compuesto del título como un aceite amarillo claro. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $C_{25}H_{37}NO_3$, 400,3 (M+H), encontrado 400,3.

La asignación de la estereoquímica relativa se realizó en la última etapa (d).

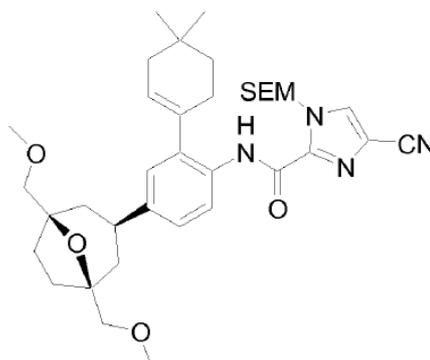
25

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

30

35

40



45

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 4, etapa (f), utilizando 4-[(3-exo)-1,5-bis-metoximetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenilamina (preparada como en la etapa anterior, 140 mg, 0,350 mmol) y 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato de potasio (preparado como en la solicitud de patente estadounidense 2006189623 A1, 128 mg, 0,420 mmol). La cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 5%/DCM) proporcionó 166 mg (73%) del compuesto del título como un aceite amarillo claro. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $C_{36}H_{52}N_4O_5Si$, 649,4 (M+H), encontrado 649,1.

50

La asignación de la estereoquímica relativa se realizó en la última etapa (d).

55

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

60

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 4, etapa (g), utilizando [4-((3-exo)-1,5-bis-metoximetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en la etapa anterior, 150 mg, 0,231 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio monohidrato (181 mg, 0,693 mmol). La cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 25%/DCM) proporcionó el compuesto del título (86,4 mg, 72%) como un sólido blanco. 1H -RMN (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8,11 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,19 (dd, 1H, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 5,73 (m, 1H), 3,45 (d, 2H, J = 10,1 Hz), 3,41 (d, 2H, J = 10,1 Hz), 3,39 (s, 6H), 3,16 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,88-1,96 (m, 2H), 1,76-1,85 (m, 2H), 1,65-1,76 (m, 4H), 1,59 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 1,08 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $C_{30}H_{38}N_4O_4$, 519,3 (M+H), encontrado 519,1.

65

La asignación de la estructura se realizó basándose en la analogía con la [4-[(3-exo)-1,5-bis-hidroxi-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 4, etapa (g)).

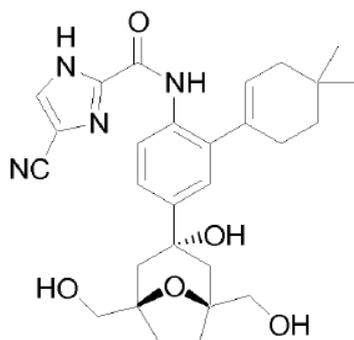
5 Ejemplo 8

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

10

15

20

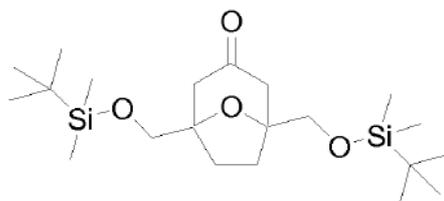


25

a) 1,5-bis-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-8-oxa-biciclo[3.2.1]octan-3-ona

30

35



40

Se agitó una mezcla de 1,5-bis-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-8-oxa-biciclo[3.2.1]octan-3-ona (200 mg, 4,84 mmol) (Lee, K. y Cha, J.K., J. Amer. Chem. Soc., 123:5590-5591 (2001)) y Pd/C al 5% (30 mg) en 10 ml de MeOH, a TA en atmósfera de H₂ (presión de globo) durante 8 horas. El catalizador de Pd se eliminó por filtración sobre Celite, y el filtrado se concentró para dar 200 mg (100%) del compuesto del título como un aceite incoloro. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₂₁H₄₂O₄Si₂, 415,2 (M+H), encontrado 415,1.

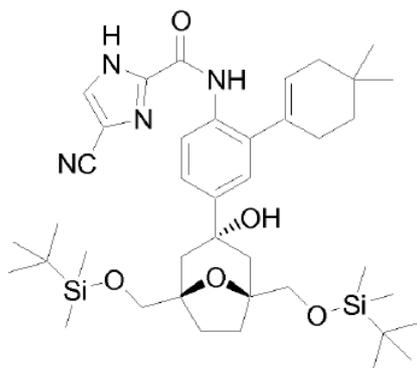
45

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

50

55

60

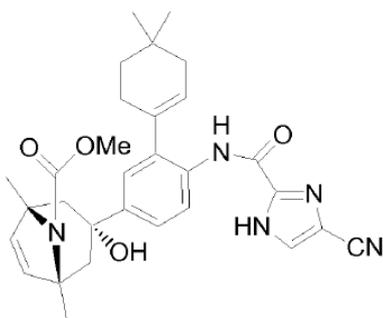


65

A una suspensión de [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (125 mg, 0,314 mmol) (preparada como en el Ejemplo 1, etapa (c)) en 2 ml de THF a -40°C, se le añadió una solución de i-PrMgCl (THF 2M, 0,392 ml, 0,785 mmol) y se dejó que la mezcla alcanzara la TA. Después de 10 minutos, la solución transparente se enfrió a -78°C y se añadió una solución de t-BuLi (1,7 M en pentano, 0,554 ml,

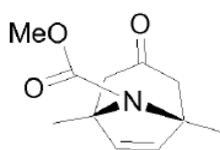
5

10



15 **a) Éster metílico del ácido 1,5-dimetil-3-oxo-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-6-eno-8-carboxílico**

20



25

El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido 2,5-dimetil-pirrol-1-carboxílico (US 4551540) y 1,1,3,3-tetrabromoacetona utilizando el protocolo de cicloadición [4+3] de Kim y Hoffmann (European Journal of Organic Chemistry (2000), (12), 2195-2201). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $C_{11}H_{15}NO_3$, 210,1 (M+H), encontrado 210,0.

30

b) Éster metílico del ácido 3-(3-exo)-[4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)fenil]-3-hidroxi-1,5-dimetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-6-eno-8-carboxílico

35

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1, etapa (f), utilizando [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 1, etapa (c)) y éster metílico del ácido 1,5-dimetil-3-oxo-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-6-eno-8-carboxílico (preparado como en la etapa anterior). 1H -RMN ($CDCl_3$; 400 MHz): δ 9,60 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,63 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 5,98 (s, 2H), 5,68 (br s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,24 (br s, 1H), 2,45 (d, 2H, J = 15,2 Hz), 2,20 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,81 (d, 2H, J = 15,2 Hz), 1,59 (s, 6H), 1,48 (m, 2H), 1,03 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $C_{30}H_{35}N_5O_4$, 530,2 (M+H), encontrado 530,2.

40

La asignación de la estereoquímica relativa se realizó basándose en la analogía con la [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[(3-exo)-3-hidroxi-1,5-bis-metoximetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-6-en-3-il]-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 1, etapa (f)).

45

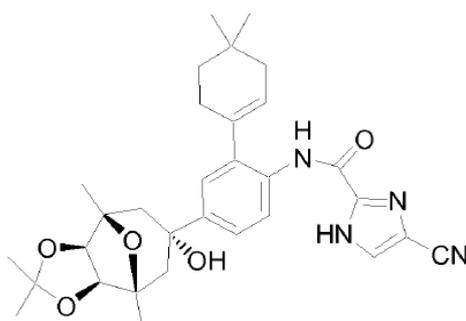
Ejemplo 11

50

[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[(3-exo)-3-hidroxi-1,5-dimetil-6-exo,7-exo-(dimetilmetilendioxi)-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

55

60



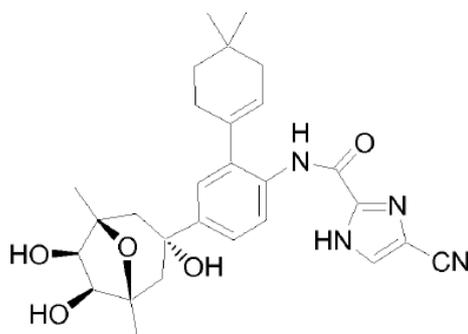
65

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1, etapa (f), utilizando [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 1, etapa (c)) y 1,4,4,7-tetrametil-3,5,11-trioxatriciclo[5.3.1.0^{2,6}]undecan-9-ona (preparada según el procedimiento del Boletín de la Sociedad Química de Japón (1983), 56(9), 2680-99). ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 12,65 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,43 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,61 (dd, 1H, J = 8,8, 2,3 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 2,3), 5,70 (br s, 1H), 4,93 (s, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,82 (d, 2H, J = 15,1 Hz), 1,18-1,53 (m, 17H), 1,03 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₃₁H₃₈N₄O₅, 547,2 (M+H), encontrado 547,1.

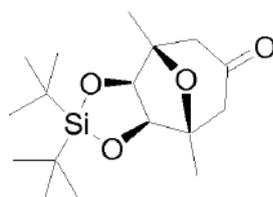
La asignación de la estereoquímica relativa se realizó basándose en la analogía con la [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[(3-exo)-3-hidroxi-1,5-bis-metoximetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-6-en-3-il]-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 1, etapa (f)).

Ejemplo 12

[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(3-exo)-3,6-exo,7-exo-trihidroxi-1,5-dimetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

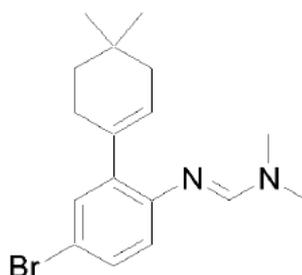


a) 4,4-di-terc-butil-1,7-dimetil-3,5,11-trioxa-4-silatriciclo[5.3.1.0^{2,6}]undecan-9-ona



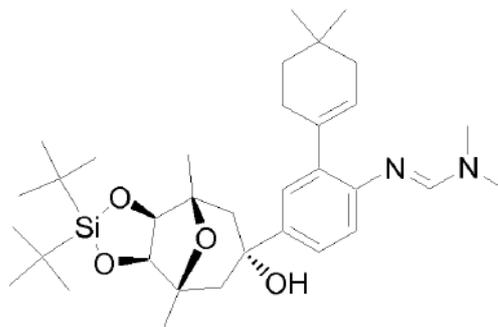
A una solución de 6,7-dihidroxi-1,5-dimetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]octan-3-ona (Boletín de la Sociedad Química de Japón (1983), 56(9), 2680-99, 550 mg, 2,95 mmol) en DCE (20 ml) se le añadió imidazol (2,0 g, 29 mmol) y di-terc-butildiclorosilano (1,2 ml, 5,9 mmol). La mezcla resultante se agitó en atmósfera de Ar durante 48 horas. La mezcla de reacción se trató con solución saturada de NaHCO₃ (20 ml) y la capa de DCE se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró, y el residuo obtenido se purificó en gel de sílice (EtOAc al 5%-20%/hexano) para obtener el compuesto del título (869 mg, 90%). ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 4,23 (s, 2H), 2,43 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 2,31 (d, 1H, J = 15,6 Hz), 1,45 (s, 6H), 1,12 (s, 9H), 1,04 (s, 9H).

b) N'-[4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-N,N-dimetil-formamidina



Una solución de 4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenilamina (preparada como en el Ejemplo 1, etapa (a), 3,0 g, 10 mmol) en dimetilacetato de N,N-dimetilformamida (20 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de Ar durante 48 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó en gel de sílice (EtOAc al 5%-20%/hexano) para obtener el compuesto del título (2,6 g, 73%). ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 7,36 (s, 1H), 7,23-7,21 (m, 2H), 6,65 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,64 (m, 1H), 2,97 (s, 6H), 2,37 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 0,99 (s, 6H).

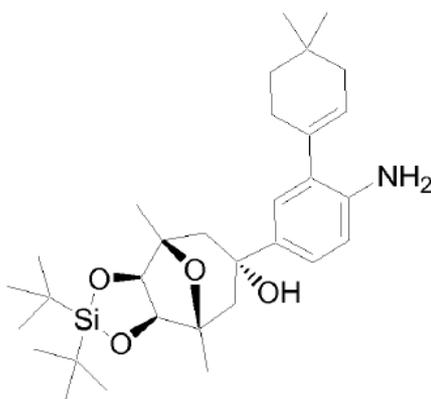
c) N'-[4-(9-exo)-[4,4-di-terc-butil]-9-hidroxi-1,7-dimetil-3,5,11-trioxa-4-silatriciclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-9-il]-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-N,N-dimetil-formamidina



A una solución de N'-[4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-N,N-dimetil-formamidina (preparada como en la etapa anterior, 335 mg, 1,00 mmol) en THF se le añadió, gota a gota, BuLi (0,68 ml de 1,6 M en hexanos, 1,1 mmol) a -78°C. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 45 minutos y se trató, gota a gota, con una solución de 4,4-di-terc-butil-1,7-dimetil-3,5,11-trioxa-4-silatriciclo[5.3.1.0^{2,6}]undecan-9-ona (preparada como en la etapa (a) de este Ejemplo, 358 mg, 1,1 mmol) en THF (5 ml). La mezcla resultante se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se trató con solución saturada de NH₄Cl y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas de EtOAc se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo obtenido se purificó en gel de sílice (EtOAc al 20%/DCM-EtOAc al 100%) para obtener el compuesto del título (197 mg, 34%). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₃₄H₅₄N₂O₄Si, 583,4 (M+H), encontrado 583,5.

La asignación de la estereoquímica relativa se realizó basándose en la última etapa (f).

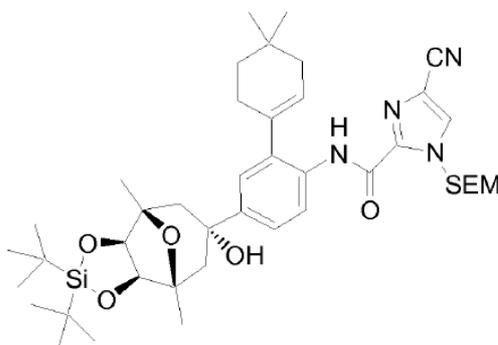
d) (9-exo)-[4-amino-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-4,4-di-terc-butil-1,7-dimetil-3,5,11-trioxa-4-silatriciclo[5.3.1.0^{2,6}]undecan-9-ol



A una solución de N'-[4-(9-exo)-[4,4-di-terc-butil]-9-hidroxi-1,7-dimetil-3,5,11-trioxa-4-silatriciclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-9-il]-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-N,N-dimetil-formamidina (preparada como en la etapa anterior, 180 mg, 0,309 mmol) en isopropanol (0,5 ml), se le añadió hidrazina anhidra (0,3 ml). La mezcla resultante se agitó a 40°C en atmósfera de Ar durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo obtenido se trató con salmuera saturada (10 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas de EtOAc se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron, y el residuo obtenido se purificó en gel de sílice (EtOAc al 50%/hexano-EtOAc al 100%) para obtener el compuesto del título (110 mg, 67%). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₃₁H₄₉NO₄Si, 528,3 (M+H), encontrado 528,2.

La asignación de la estereoquímica relativa se realizó basándose en la última etapa (f).

e) **[4-(9-*exo*)-(4,4-di-*tert*-butil-9-hidroxi-1,7-dimetil-3,5,11-trioxa-4-silatriciclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-9-il)-2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico**



Se acopló (9-*exo*)-[4-amino-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-4,4-di-*tert*-butil-1,7-dimetil-3,5,11-trioxa-4-silatriciclo[5.3.1.0^{2,6}]undecan-9-ol (preparado como en la etapa anterior, 148 mg, 0,28 mmol) a sal potásica del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico como se describe en el Ejemplo 1, etapa (b), para obtener el compuesto del título (205 mg, rendimiento del 94%). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₄₂H₆₄N₄O₆Si₂, 777,4 (M+H), encontrado 777,8.

La asignación de la estereoquímica relativa se realizó basándose en la última etapa (f).

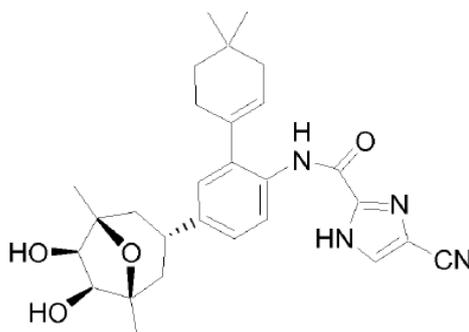
f) **[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-((3-*exo*)-3,6-*exo*,7-*exo*-trihidroxi-1,5-dimetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

A una solución de [4-(4,4-di-*tert*-butil-(9-*exo*)-9-hidroxi-1,7-dimetil-3,5,11-trioxa-4-silatriciclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-9-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en la etapa anterior, 250 mg, 0,321 mmol) en DMF (2 ml), se le añadió hidrato de TBAF sólido (419 mg, 1,60 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y se trató con agua (10 ml). El producto se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas de EtOAc se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo obtenido se purificó en gel de sílice (EtOAc al 50%/hexano-EtOAc al 100%) para obtener el compuesto del título (115 mg, 55%). ¹H-RMN (CD₃OD; 400 MHz): δ 8,18 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,37 (dd, 1H, J = 8,6, 2,2 Hz), 7,30 (m, 1H), 5,75 (br s, 1H), 4,64 (s, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 2,00 (d, 2H, J = 14,9 Hz), 1,92 (d, 2H, J = 14,9 Hz), 1,61 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 1,30 (s, 6H), 1,10 (s, 6H). Espectro de masas (APCI, m/z): calculado para C₂₈H₃₄N₄O₅, 507,2 (M+H), encontrado 507,3.

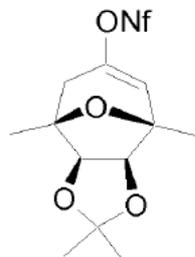
La asignación de la estereoquímica relativa se realizó basándose en la analogía con la [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-((3-*exo*)-3-hidroxi-1,5-bis-metoximetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-6-en-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 1, etapa (f)).

Ejemplo 13

[4-(3-*endo*)-(6-*exo*,7-*exo*-dihidroxi-1,5-dimetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

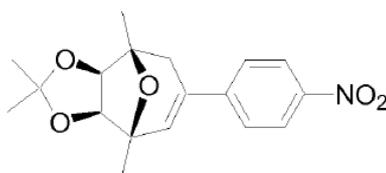


a) **1,4,4,7-tetrametil-3,5,11-trioxatriciclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-8-en-9-il éster del ácido 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfónico**



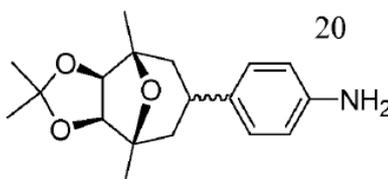
Una solución de 1,4,4,7-tetrametil-3,5,11-trioxatriciclo[5.3.1.0^{2,6}]undecan-9-ona (Boletín de la Sociedad Química de Japón (1983), 56(9), 2680-99, 386 mg, 1,71 mmol) en THF (10 ml) se enfrió a -78°C en atmósfera de Ar y se trató con diisopropilamida de litio (LDA) (1,00 ml de 2M en heptano/THF/etilbenceno, 2 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 2 horas y se trató, gota a gota, con nonafluoro-1-butanosulfonilfluoruro (0,60 ml, 3,4 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante la noche y se diluyó con agua (10 ml). El producto se extrajo con éter (4 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y el producto se purificó en gel de sílice (EtOAc al 0%-2%/hexano) para dar el compuesto del título (546 mg, 63%). ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 5,78 (br s, 1H), 4,37 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 4,28 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 2,52 (dd, 1H, J = 17,6, 2,0 Hz), 2,04 (d, 1H, J = 17,6, 1,4 Hz), 1,43 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

b) **1,4,4,7-tetrametil-9-(4-nitro-fenil)-3,5,11-trioxa-triciclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-8-eno**



El compuesto del título se preparó según el procedimiento de acoplamiento de Suzuki-Miyaura del Ejemplo 4, etapa (b), utilizando ácido 4-nitrofenilborónico (147 mg, 0,880 mmol) y 1,4,4,7-tetrametil-3,5,11-trioxatriciclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-8-en-9-il éster del ácido 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluoro-butano-1-sulfónico (preparado como anteriormente, 326 mg, 0,641 mmol). ¹H RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 8,16 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,30 (br s, 1H), 4,41 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 4,32 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 2,64 (dd, 1H, J = 17,0, 1,7 Hz), 2,18 (dd, 1H, J = 17,0, 1,7 Hz), 1,48 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

c) **4-(3-exo)-[1,4,4,7-tetrametil-3,5,11-trioxa-triciclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-9-il]-fenilamina y 4-(3-endo)-[1,4,4,7-tetrametil-3,5,11-trioxa-triciclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-9-il]-fenilamina**



Una solución de 1,4,4,7-tetrametil-9-(4-nitro-fenil)-3,5,11-trioxa-triciclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-8-eno (preparado como en la etapa anterior) (145 mg, 0,437 mmol) en EtOH (10 ml) se hidrogenó sobre Pd/C al 10% (70 mg) a 50 psi durante 1 hora. La solución se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró para dar 4-(3-endo)-[1,4,4,7-tetrametil-3,5,11-trioxatriciclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-9-il]-fenilamina contaminada con un 15% del isómero 4-(3-exo) (118 mg, 89%), que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₁₈H₂₅NO₃, 304,1 (M+H), encontrado 304,3.

La asignación de la estereoquímica relativa se realizó en la última etapa (f).

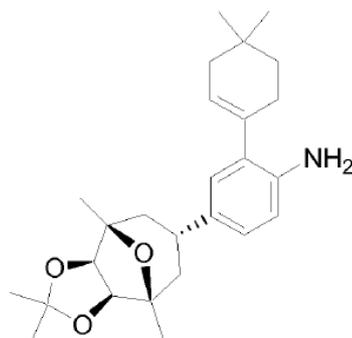
d) **2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-(9-endo)-(1,4,4,7-tetrametil-3,5,11-trioxatriciclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-9-il)fenilamina**

5

10

15

20



25

30

A una solución de una mezcla de 4-(3-endo)-(1,4,4,7-tetrametil-3,5,11-trioxatriciclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-9-il)-fenilamina que contenía aproximadamente un 15% del isómero (3-exo) (preparada como anteriormente, 350 mg, 1,06 mmol) en DCM (5 ml), se le añadió NBS (188 mg, 1,05 mmol) en DCM (10 ml) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 hora. 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 una mezcla de 2-bromo-4-[(9-endo)-1,4,4,7-tetrametil-3,5,11-trioxa-triciclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-9-il]-fenilamina contaminada con un 15% de 2-bromo-4-[(9-exo)-(1,4,4,7-tetrametil-3,5,11-trioxa-triciclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-9-il)-fenilamina (404 mg, 92%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

La asignación de la estereoquímica relativa se realizó mediante 1D ¹H-RMN y 2D NOESY RMN.

35

40

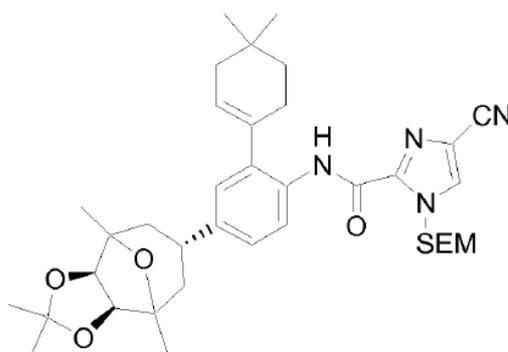
A continuación, el compuesto del título se preparó según el procedimiento de acoplamiento de Suzuki-Miyaura del Ejemplo 15, etapa (f), utilizando 2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (28,3 mg, 0,119 mmol) y 2-bromo-4-(9-endo)-(1,4,4,7-tetrametil-3,5,11-trioxa-triciclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-9-il)-fenilamina que contenía aproximadamente un 15% del isómero 9-exo (preparada como anteriormente, 38,2 mg, 0,100 mmol) y se purificó en gel de sílice (EtOAc al 20%-100%/hexanos) para proporcionar el isómero 9-endo del compuesto del título (25 mg, 61%) que contenía aproximadamente un 15% del isómero 9-exo. Espectro de masas, (ESI, m/z): calculado para C₂₆H₃₇NO₃, 412,3 (M+H), encontrado 412,3.

45

50

55

e) **[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(9-endo)-(1,4,4,7-tetrametil-3,5,11-trioxatriciclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-9-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico**



60

65

Se acopló 2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(9-endo)-(1,4,4,7-tetrametil-3,5,11-trioxatriciclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-9-il)-fenilamina que contenía aproximadamente un 15% del isómero exo (preparada como en la etapa anterior, 439 mg, 1,06 mmol) a sal potásica del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico como se describe en el Ejemplo 1, etapa (b), para obtener el isómero 9-endo del compuesto del título que contenía aproximadamente un 15% del isómero exo (514 mg, 73%) después de la purificación en gel de sílice (EtOAc al 30%-70%-hexano). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₃₇H₅₂N₄O₅Si, 661,3 (M+H), encontrado 660,9

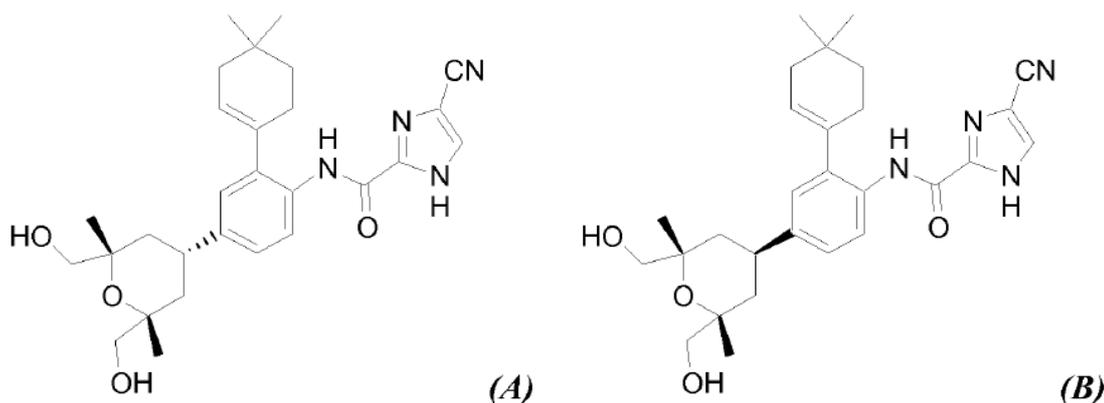
f) 3-[4-(3-endo)-[6-exo,7-exo-dihidroxi-1,5-dimetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

Se añadió TFA (1 ml) a una solución de [2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-((9-endo)-(1,4,4,7-tetrametil-3,5,11-trioxatriciclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-9-il)-fenil)]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico que contenía aproximadamente un 15% del isómero 9-exo (330 mg, 0,500 mmol) en DCM (3 ml) y EtOH (0,1 ml). Después de agitar durante 5 horas a TA, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo obtenido se secó y se volvió a disolver en EtOH (5 ml) y HCl 6N (10 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 6 horas y el EtOH se eliminó a vacío y el medio acuoso se neutralizó con NaOH 6 N. A continuación, el producto se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo obtenido se purificó en sílice (EtOAc al 20%-100%/hexano) para dar el isómero 3-endo (B) del compuesto del título (147 mg, 60%) contaminado con un 15% del isómero 3-exo (A). Isómero endo; ¹H-RMN (CD₃OD; 400 MHz): 8,18 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,16 (dd, 1H, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 5,73 (br s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,08 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₂₈H₃₄N₄O₄, 491,3 (M+H), encontrado 491,1.

La asignación de la estereoquímica relativa se realizó mediante 1D ¹H-RMN, ¹H NOE RMN y 2D NOESY RMN.

Ejemplo 14

[4-cis-(2-cis,6-cis-bis-hidroximetil-2,6-dimetil-tetrahydro-piran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (A) y [4-trans-(2-cis,6-cis-bis-hidroximetil-2,6-dimetil-tetrahydro-piran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (B)



A una solución de una mezcla de 3-[4-(3-endo)-[6-exo,7-exo-dihidroxi-1,5-dimetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico que contenía aproximadamente un 15% del isómero 3-exo (preparado como en el Ejemplo 13, etapa (f), 217 mg, 0,442 mmol) en MeOH (7 ml) y agua (0,7 ml), se le añadió NaIO₄ (140 mg, 0,654 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 15 minutos, después de lo cual se añadió lentamente NaBH₄ (41,8 mg, 1,1 mmol) en MeOH (0,2 ml) y se siguió agitando durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó en sílice (EtOAc al 50%/hexano-Me-OH al 2%/EtOAc) para obtener el isómero 4-cis del compuesto del título (135 mg, rendimiento del 62%) que contenía aproximadamente un 15% del isómero 4-trans. Isómero 4-cis: ¹H-RMN (CD₃OD; 400 MHz): δ 8,00 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,74 (s, 1H), 7,09 (dd, 1H, J = 8,3, 2,0 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 5,61 (br s, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,12 (m, 3H), 2,19 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,46 (m, 4H), 1,21 (s, 6H), 0,96 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₂₈H₃₆N₄O₄, 493,2 (M+H), encontrado 493,1.

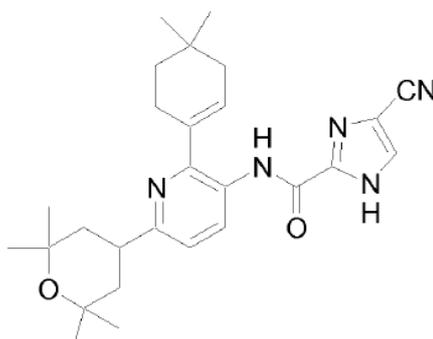
Ejemplo 15

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

65

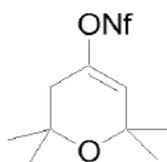
5

10



15 **a) 2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il éster del ácido 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluoro-butano-1-sulfónico**

20



25

30

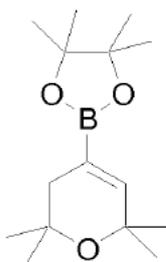
35

Se puso diisopropilamida de litio (LDA) (69 ml, 0,13 mol, disolución 2M en heptano/THF/etilbenceno) en un matraz de tres bocas en atmósfera de Ar y se enfrió a -78°C . A esta solución se le añadió, gota a gota, 2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-ona (Ejemplo 20 del documento WO 2005012220, 18 g, 0,11 mol) en THF (500 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a 0°C , se agitó durante 1 hora, se enfrió de nuevo a -78°C y se trató, gota a gota, con nonafluoro-1-butanosulfonilfluoruro (24 ml, 0,14 mmol). La mezcla se calentó a TA y se agitó durante 12 horas, y se trató con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (200 ml). A continuación, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. El residuo obtenido se purificó en gel de sílice (EtOAc al 0%-2%/hexano) para obtener el compuesto del título (29,3 g, 68%) como un líquido amarillo claro $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 5,79 (s, 1H), 2,30 (s, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,34 (s, 6H).

40 **b) 2,2,6,6-tetrametil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-pirano**

40

45



50

55

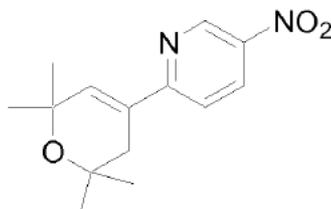
60

Se disolvió 2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il éster del ácido 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluoro-butano-1-sulfónico (preparado como en etapa anterior, 43,8 g, 0,100 mol) en DME anhidro (500 ml) y se trató con bis(pinacolato)diboro (27,9 g, 0,109 mol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (1,60 g, 2,90 mmol) y KOAc (29,4 g, 0,30 mol) y se desgasificó mediante sonicación en atmósfera de Ar. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio(II), en complejo con diclorometano (1:1) (2,19 g, 2,68 mmol) y se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0%-2%/hexano) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (17 g, 64%). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 6,40 (t, 1H, $J = 1,8$ Hz), 1,97 (d, 2H, $J = 1,8$ Hz), 1,21 (s, 12H), 1,18 (s, 6H), 1,13 (s, 6H).

65

c) 5-nitro-2-(2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-piridina

5



10

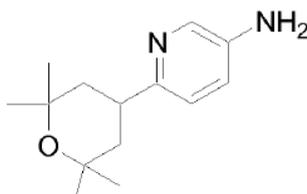
15

20

Se disolvió 2,2,6,6-tetrametil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-pirano (preparado como en la etapa anterior) (18,5 g, 0,069 mol) en dimetoxietano (DME) (350 ml). La solución resultante se trató con Na_2CO_3 2 M (280 ml, 0,560 mol), LiCl (5,00 g, 0,110 mol) y 2-bromo-5-nitropiridina (14,0 g, 0,060 mol). La mezcla resultante se desgasificó mediante sonicación durante 30 minutos en atmósfera de Ar y, a continuación, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (8,00 g, 6,90 mmol) y la reacción se calentó a 80°C en atmósfera de Ar durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). El residuo se purificó en gel de sílice con EtOAc al 2%-10%:hexano para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo claro (15,2 g, 83%). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 9,40 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 8,45 (dd, 1H, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,90 (t, 1H, J = 1,6 Hz), 2,5 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 1,40 (s, 6H), 1,34 (s, 6H).

d) 6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-ilamina.

25



30

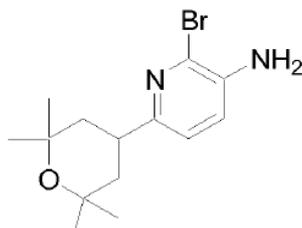
35

40

A una solución de 5-nitro-2-(2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-piridina (preparada como en la etapa anterior, 15,0 g, 57,1 mmol) en EtOH (60 ml) se le añadió Pd/C al 10% (7,00 g). La mezcla resultante se hidrogenó a 50 psi de presión de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró a vacío para obtener un sólido beige (12,7 g, 95%) que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 8,05 (br s, 1H), 6,98 (m, 2H), 3,59 (br s, 2H), 3,16 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,26 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$, 235,2 (M+H), encontrado 235,1.

e) 2-bromo-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-ilamina

45



50

55

60

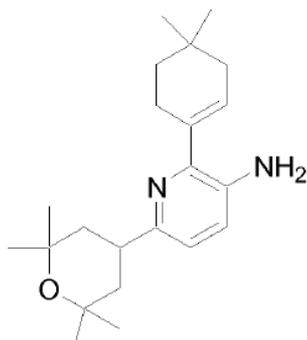
A una solución de 6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-ilamina (preparada como en la etapa anterior, 13,5 g, 0,057 mol) en DCM (100 ml) se le añadió, gota a gota, una solución de NBS recién recristalizada (10,2 g, 0,0570 mol) en DCM (300 ml) a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA, se agitó durante 30 minutos y, a continuación, se trató con solución acuosa saturada de Na_2CO_3 (300 ml). La fase orgánica se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10% (300 ml) y agua (300 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para obtener el compuesto del título como un sólido rojo (17,1 g, 95%) que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 6,95 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,91 (d, 1H, j = 8,1 Hz), 4,03 (br s, 2H), 3,08 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,26 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}$, 313,2 y 315,2 (M+H), encontrado 313,2 y 315,1.

f) 2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-ilamina

65

5

10



15

20

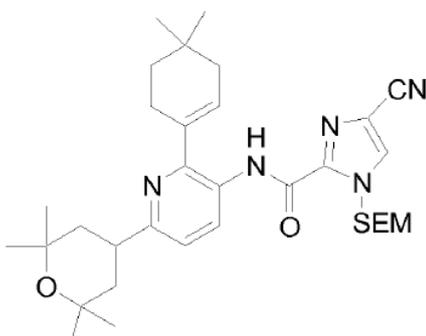
A una solución de 2-bromo-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-ilamina (preparada como en la etapa anterior, 17,0 g, 0,054 mol) en DME (200 ml) se le añadió solución acuosa de Na_2CO_3 2 M (214 ml, 0,428 mol), LiCl (2,70 g, 0,0600 mol) y 2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (15,3 g, 0,064 mol). La mezcla resultante se desgasificó mediante sonicación en atmósfera de Ar y se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6,20 g, 5,30 mmol) y la reacción se calentó a 80°C en atmósfera de Ar durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y se extrajo con EtOAc. Después de concentrarse, el residuo resultante se purificó en gel de sílice con EtOAc al 2%-20%:hexano para dar el compuesto del título como un sólido blanco (14,8 g, 80%). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}$, 343,2 (M+H), encontrado 343,3.

25

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

30

35



40

45

Se acopló 2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-ilamina (preparada como en la etapa anterior, 10,0 g, 0,029 mol) a sal potásica del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico, como se describe en el Ejemplo 1, etapa (b), para obtener el compuesto del título (15,8 g, 92%) después de la purificación en gel de sílice (EtOAc al 30%-70%-hexano) como un sólido blanco. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_3\text{Si}$, 592,3 (M+H), encontrado 592,4.

50

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

55

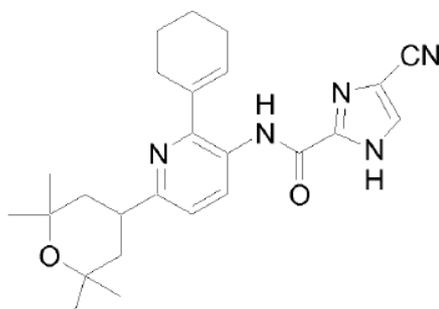
60

A una solución de [2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el ejemplo anterior, 17,6 g, 0,0290 mol) en DMF (30 ml) se le añadió hidrato de TBAF sólido (16,6 g, 0,0630 mol). La mezcla resultante se calentó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y se repartió entre EtOAc (200 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica se separó, la capa acuosa se lavó con EtOAc (3 x 100 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo resultante se secó a alto vacío para eliminar el DMF residual. El residuo se purificó en gel de sílice (EtOAc al 0%-50%-hexano). A continuación, el sólido resultante se suspendió en éter al 25%/hexano y se sometió a ultrasonidos durante 10 minutos. El producto se recogió mediante filtración por succión y se secó en una estufa de vacío a 60°C durante 12 horas para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (10,2 g, 75%). ^1H -RMN (DMSO; 400 MHz): δ 14,26 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 5,86 (br s, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,74 (dd, 2 H, J = 12,9, 3,3 Hz), 1,48 (m, 4H), 1,30 (s, 6H), 1,15 (s, 6H), 0,96 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2$, 462,2 (M+H), encontrado 462,3.

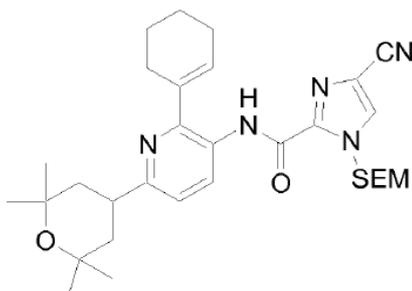
65

Ejemplo 16

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



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



El compuesto del título se preparó utilizando ácido 1-ciclohexenilborónico y 2-bromo-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-ilamina (preparada como en el Ejemplo 15, etapa (e)) utilizando los procedimientos del Ejemplo 15, etapas (f) y (g). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $C_{31}H_{45}N_5O_3Si$, 564,3 (M+H), encontrado 564,3.

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

El compuesto del título se preparó a partir de [2-ciclohex-1-enil-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilaniletóximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico como se describe en el Ejemplo 15, etapa (h). 1H -RMN ($CDCl_3$; 400 MHz): δ 12,48 (br s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,74 (s, 1H), 7,12 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,06 (br s, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,85 (m, 6H), 1,57 (t, 2H, J = 12,8 Hz), 1,35 (s, 6H), 1,26 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $C_{25}H_{31}N_5O_2$, 434,2 (M+H), encontrado 434,2.

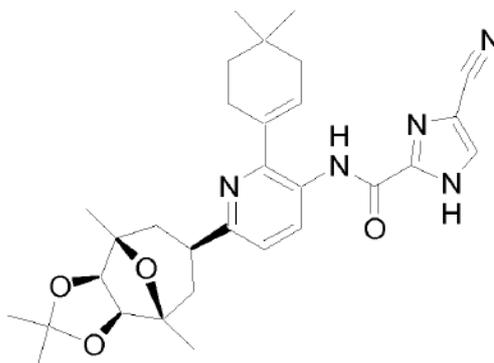
Ejemplo 17

[6-[(3-exo)-6-exo,7-exo-(isopropilindioxi)-1,5-dimetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

5

10

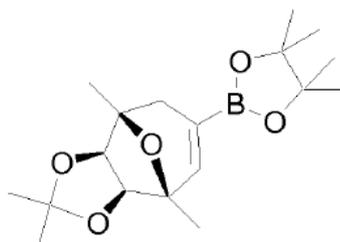
15



a) **1,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-6-exo,7-exo-(isopropilidindioxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno**

20

25



30

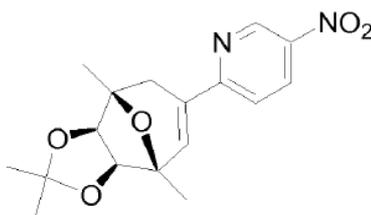
El compuesto del título se preparó según el procedimiento del Ejemplo 15, etapa (b), utilizando 1,4,4,7-tetrametil-3,5,11-trioxa-triciclo[5.3.1.0^{2,6}]undec-8-en-9-il éster del ácido 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluoro-butano-1-sulfónico (preparado como en el Ejemplo 13, etapa (a)). ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 6,58-6,50 (m, 1H), 4,40 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 4,30 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 2,47-2,36 (m, 1H), 2,01-1,92 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,26 (s, 12 H).

35

b) **1,5-dimetil-3-(5-nitro-piridin-2-il)-6-exo,7-exo-(isopropilidindioxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno**

40

45



50

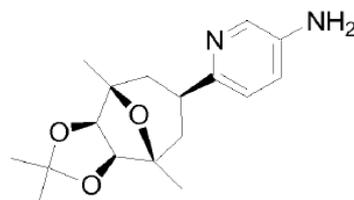
El compuesto del título se preparó según el procedimiento del Ejemplo 15, etapa (c), utilizando 1,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-6-exo,7-exo-(isopropilidindioxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno (preparado como en la etapa anterior) y 2-bromo-5-nitro-piridina. Espectro de masas (APCI, m/z): calculado para C₁₇H₂₀N₂O₅, 333,1 (M+H), encontrado 333,1.

55

c) **(3-exo)-(5-amino-piridin-2-il)-1,5-dimetil-6-exo,7-exo-(isopropilidindioxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano**

60

65

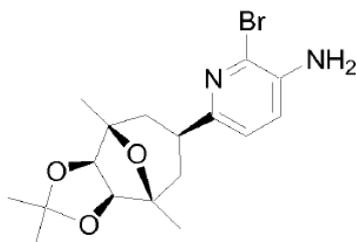


Una solución de 1,5-dimetil-3-(5-nitro-piridin-2-il)-6-exo,7-exo-(isopropilidindioxi)-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-2-eno (265 mg, 0,795 mmol, preparado como en la etapa anterior) en EtOH (20 ml) se hidrogenó a 1 atmósfera con Pd/C al 5% a TA durante 2,5 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, la torta de filtro se lavó con MeOH y los disolventes se evaporaron a vacío. El residuo se recogió en EtOH y se continuó con la hidrogenación mediante un aparato H-Cube en las siguientes condiciones: temperatura de la columna = 40°C; caudal = 1 ml/minuto; presión, modo H₂ controlada = 40 bar. Los disolventes se evaporaron a vacío para proporcionar el compuesto del título (189 mg, 78%) como un sólido blanquecino. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₁₇H₂₄N₂O₃, 305,2 (M+H), encontrado 305,2.

10 **d) (3-exo)-(5-amino-6-bromo-piridin-2-il)-1,5-dimetil-6-exo,7-exo-(isopropilidindioxi)-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano**

15

20



25

30

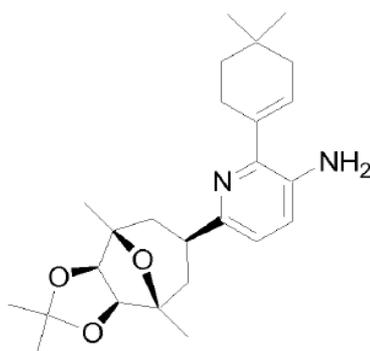
Se enfrió a 0°C una solución de (3-exo)-(5-amino-piridin-2-il)-1,5-dimetil-6-exo,7-exo-(isopropilidindioxi)-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano (0,470 g, 1,54 mmol, preparada como en la etapa anterior) en acetonitrilo (10 ml) y se trató con NBS como una solución en acetonitrilo (10 ml). La mezcla se concentró a vacío. El residuo se recogió en EtOAc (50 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 x 20 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en una columna SPE Septra Si 50 40-g (sistema Isco: caudal = 20 ml/minuto, eluyente = EtOAc al 10%-hexano durante 0-5 minutos, a continuación, EtOAc al 10%-40%-hexano durante 5-30 minutos) para proporcionar el compuesto del título (513 mg, 87%) como un sólido blanco. Espectro de masas (APCI, m/z): calculado para C₁₇H₂₃N₂O₃Br, 385,1 (M+H), encontrado 385,2.

35 **e) (3-exo)-[5-amino-6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-2-il]-1,5-dimetil-6-exo,7-exo-(isopropilidindioxi)-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano**

40

45

50



El compuesto del título se preparó según el procedimiento del Ejemplo 15, etapa (f), utilizando (3-exo)-(5-amino-6-bromo-piridin-2-il)-1,5-dimetil-6-exo,7-exo-(isopropilidindioxi)-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano (preparado como en la etapa anterior). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₂₅H₃₆N₂O₃, 413,3 (M+H), encontrado 413,3.

60 **f) [6-[(3-exo)-6-exo,7-exo-(isopropilidindioxi)-1,5-dimetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico**

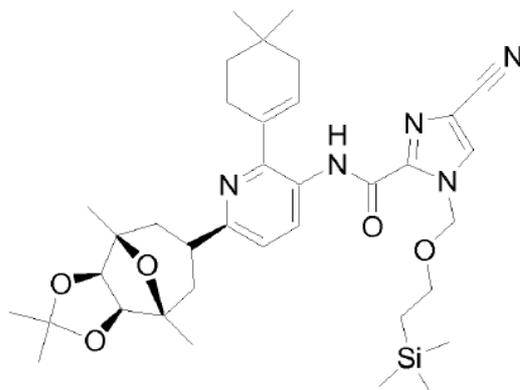
65

65

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó según el procedimiento del Ejemplo 1, etapa (b), utilizando (3-exo)-[5-amino-6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-2-il]-1,5-dimetil-6-exo,7-exo-(isopropilidindioxi)-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano (preparado como en la etapa anterior). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $C_{36}H_{51}N_5O_5Si$, 662,4 (M+H), encontrado 662,4.

25

g) [6-[(3-exo)-6-exo,7-exo-(isopropilidindioxi)-1,5-dimetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

30

El compuesto del título se preparó según el procedimiento del Ejemplo 2, etapa (b), utilizando [6-[(3-exo)-6-exo,7-exo-(isopropilidindioxi)-1,5-dimetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en la etapa anterior). 1H -RMN ($CDCl_3$; 400 MHz): δ 11,52 (br s, 1H), 9,75 (br s, 1H), 8,67 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,73 (s, 1H), 7,23 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,00-5,95 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,38-3,29 (m, 1H), 2,54-2,46 (m, 2H), 2,38-2,30 (m, 2H), 2,17-2,11 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,64-1,60 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,35 (s, 6H), 1,15 (s, 3H), 1,11 (s, 6H). Espectro de masas (APCI, m/z): calculado para $C_{30}H_{37}N_5O_4$, 532,3 (M+H), encontrado 532,3.

35

La asignación de la estereoquímica relativa se realizó basándose en la analogía con la [4-((3-exo)-1,5-bis-hidroximetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 4, etapa (g)).

Ejemplo 18

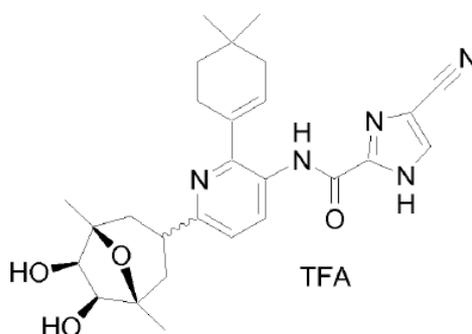
40

Sal del ácido trifluoroacético de [6-[(3-exo)-(6-exo,7-exo-dihidroxi)-1,5-dimetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico y sal del ácido trifluoroacético de [6-[(3-endo)-(6-exo,7-exo-dihidroxi)-1,5-dimetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

45

50

55



60

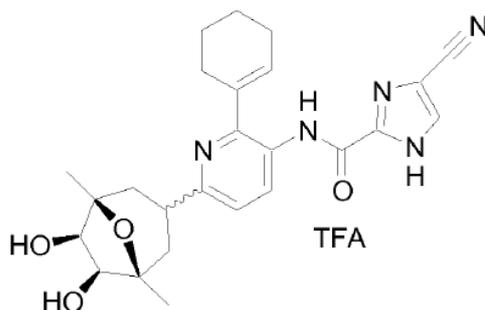
Una solución de [6-[(3-exo)-6-exo,7-exo-(isopropilidindioxi)-1,5-dimetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (76,4 mg, 0,144 mmol, preparada como en el Ejemplo 17, etapa (g)) en alcohol isopropílico (IPA) (5 ml) se trató, gota a gota, con HCl 5,2 M en IPA (5 ml) y se calentó a 60°C durante 2 horas. Se añadió HCl en IPA adicional (2,5 ml, 5,2 M) con calentamiento continuo durante 3 horas. La mezcla se dejó reposar a TA durante la noche. Se añadió solución acuosa de HCl (5 ml, 2 M), y la mezcla se agitó a TA durante 4 horas y a 45°C durante 1 hora. La mezcla se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante RP-HPLC (C18) con CH_3CN al 10%-80% en TFA al 0,1%/H₂O durante 25 minutos

65

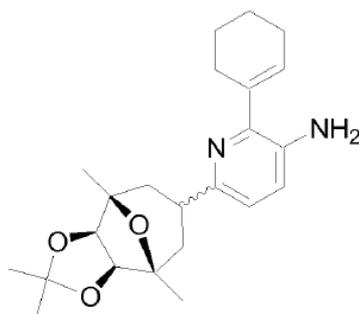
proporcionó los compuestos del título (28,6 mg, 40%) como una mezcla de isómeros 2:1 en forma de sólido blanco. Isómero principal: $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8,94-8,92 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,71-7,62 (m, 1H), 6,20-6,13 (m, 1H), 4,14-3,96 (m, 2H), 3,43-3,19 (m, 1H), 2,55-2,42 (m, 2H), 2,21-2,11 (m, 2H), 2,11-1,84 (m, 4H), 1,69-1,61 (m, 2H), 1,37-1,29 (s, 6H), 1,12 (s, 6H). Espectro de masas (APCI, m/z): calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4$, 492,3 (M+H), encontrado 492,2.

Ejemplo 19

Sal del ácido trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-6-[(3-exo)-(6-exo,7-exo-dihidroxi-1,5-dimetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico y sal del ácido trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-6-[(3-endo)-(6-exo,7-exo-dihidroxi-1,5-dimetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



a) (3-exo)-[5-amino-6-(ciclohex-1-enil)-piridin-2-il]-1,5-dimetil-6-exo,7-exo-(isopropilidindioxi)-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano y (3-endo)-[5-amino-6-(ciclohex-1-enil)-piridin-2-il]-1,5-dimetil-6-exo,7-exo-(isopropilidindioxi)-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano



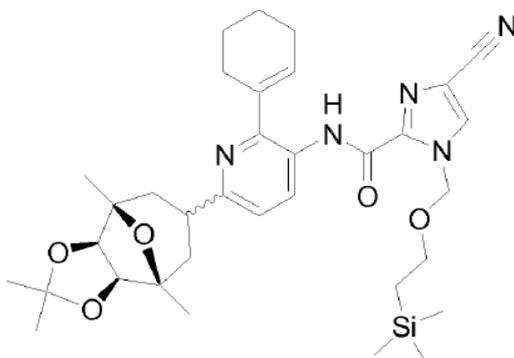
Los compuestos del título se prepararon a partir de (3-exo)-(5-amino-6-bromo-piridin-2-il)-1,5-dimetil-6-exo,7-exo-(isopropilidindioxi)-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano (preparado como en el Ejemplo 17, etapa (d)) y ácido ciclohexen-1-ilborónico según el procedimiento del Ejemplo 15, etapa (f). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$, 385,2 (M+H), encontrado 385,3.

b) [6-[(3-exo)-6-exo,7-exo-(isopropilidindioxi)-1,5-dimetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-(ciclohex-1-enil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico y [6-[(3-endo)-6-exo,7-exo-(isopropilidindioxi)-1,5-dimetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-(ciclohex-1-enil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico

5

10

15



20

Los compuestos del título se prepararon a partir de una mezcla de (3-exo)-[5-amino-6-(ciclohex-1-enil)-piridin-2-il]-1,5-dimetil-6-exo,7-exo-(isopropilidindioxi)-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano y (3-endo)-[5-amino-6-(ciclohex-1-enil)-piridin-2-il]-1,5-dimetil-6-exo,7-exo-(isopropilidindioxi)-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano (preparado como en la etapa anterior) según el procedimiento del Ejemplo 1, etapa (b). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $C_{34}H_{47}N_5O_5Si$, 634,3 (M+H), encontrado 634,3.

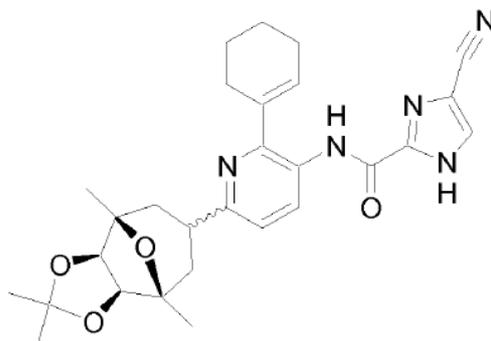
25

c) [6-[(3-exo)-6-exo,7-exo-(isopropilidindioxi)-1,5-dimetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-(ciclohex-1-enil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico y [6-[(3-endo)-6-exo,7-exo-(isopropilidindioxi)-1,5-dimetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-(ciclohex-1-enil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

30

35

40



45

Los compuestos del título se prepararon a partir de [6-[(3-exo)-6-exo,7-exo-(isopropilidindioxi)-1,5-dimetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-(ciclohex-1-enil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimethylsilyloxyethyl)-1H-imidazol-2-carboxílico y [6-[(3-endo)-6-exo,7-exo-(isopropilidindioxi)-1,5-dimetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-(ciclohex-1-enil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimethylsilyloxyethyl)-1H-imidazol-2-carboxílico (preparado como en la etapa anterior) según el procedimiento del Ejemplo 2, etapa (b), sustituyendo el THF por DMF. Espectro de masas (APCI, m/z): calculado para $C_{28}H_{33}N_5O_4$, 504,3 (M+H), encontrado 504,3.

50

d) Sal del ácido trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-6-[(3-exo)-(6-exo,7-exo-dihidroxi-1,5-dimetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico y sal del ácido trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-6-[(3-endo)-(6-exo,7-exo-dihidroxi-1,5-dimetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

55

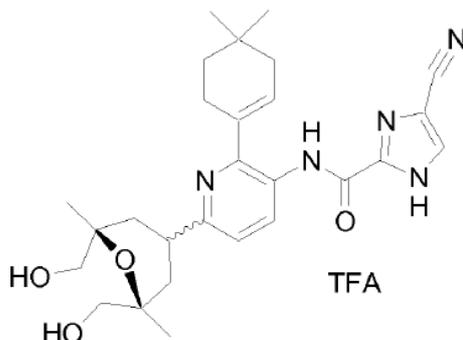
60

Los compuestos del título se prepararon a partir de [6-[(3-exo)-6-exo,7-exo-(isopropilidindioxi)-1,5-dimetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-(ciclohex-1-enil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico y [6-[(3-endo)-6-exo,7-exo-(isopropilidindioxi)-1,5-dimetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-2-(ciclohex-1-enil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparado como en la etapa anterior) según el procedimiento del Ejemplo 18. Se obtuvo una mezcla de isómeros 2:1. Isómero principal: 1H -RMN (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8,88-8,77 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,66-7,59 (m, 1H), 6,26-6,19 (m, 1H), 4,14-3,96 (m, 2H), 3,40-3,12 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 2H), 2,40-2,32 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,95-1,73 (m, 6H), 1,33 (s, 6H). Espectro de masas (APCI, m/z): calculado para $C_{25}H_{29}N_5O_4$, 464,2 (M+H), encontrado 464,3.

65

Ejemplo 20

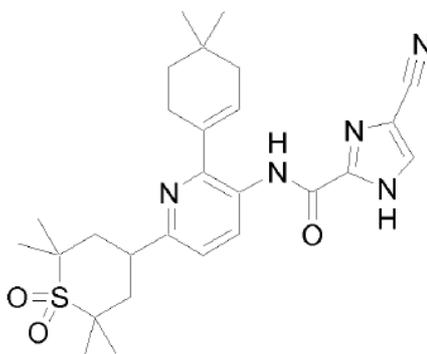
Sal del ácido trifluoroacético de [(4-cis)-(2-cis,6-cis-bis-hidroximetil-2,6-dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico y sal del ácido trifluoroacético de [(4-trans)-(2-cis,6-cis-bis-hidroximetil-2,6-dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



Una solución de sal del ácido trifluoroacético de [6-(6-exo,7-exo-dihidroxi-1,5-dimetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (235 mg, 0,479 mmol, preparada como en el Ejemplo 18) en MeOH (20 ml) y agua (2 ml) se trató con NaIO₄ (154 mg, 0,718 mmol) a TA durante 20 minutos. Se añadió NaBH₄ (54,3 mg, 1,44 mmol), y la mezcla se agitó durante 20 minutos. La mezcla se inactivó con NaOH (3 ml, acuoso 2M) y se vertió en EtOAc (75 ml). Las capas orgánicas se lavaron con solución acuosa de HCl 1M, solución acuosa saturada de NaHCO₃, y salmuera (1 x 25 ml cada uno). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (3 x 25 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en una columna SPE Septra Si 50 40-g (sistema Isco: caudal = 40 ml/minuto, eluyente = EtOAc al 50%-hexano durante 0-5 minutos, a continuación EtOAc al 50%-100%/hexano durante 5-30 minutos, EtOAc al 100% durante 10 minutos, a continuación MeOH al 10%-EtOAc hasta que eluyeron todos los picos). Las fracciones que contenían el compuesto del título se purificaron adicionalmente mediante RP-HPLC (C18) con CH₃CN al 10%-80% en TFA al 0,1%/H₂O durante 25 minutos para proporcionar el compuesto del título (28,0 mg, 12%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CD₃OD; 400 MHz): δ 9,03 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,28-6,22 (m, 1H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,52-3,45 (m, 2H), 3,32-3,27 (m, 2H), 2,54-2,45 (m, 2H), 2,22-2,16 (m, 2H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,70-1,63 (m, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,14 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₂₇H₃₅N₅O₄, 494,3 (M+H), encontrado 494,3.

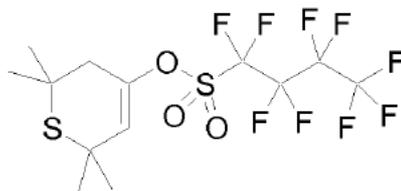
Ejemplo de referencia 21

[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



a) 2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H -tiopiran-4-il éster del ácido 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluoro-butano-1-sulfónico

5



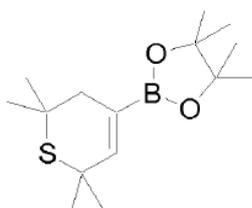
10

El compuesto del título se preparó a partir de 2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-tiopiran-4-ona (J. Org. Chem. (1970), 35(3), 592) según el procedimiento del Ejemplo 15, etapa (a). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 5,81-5,76 (m, 1H), 2,49 (d, 2H, $J = 1,6$ Hz), 1,47 (s, 6H), 1,43 (s, 6H).

15

b) 4,4,5,5-tetrametil-2-(2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-[1,3,2]dioxaborolano

20



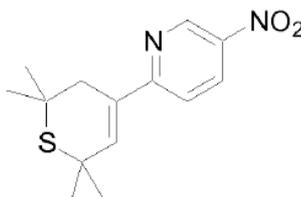
25

El compuesto del título se preparó a partir de 2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il éster del ácido 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluoro-butano-1-sulfónico (preparado como en la etapa anterior) según el procedimiento del Ejemplo 15, etapa (b). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 6,43-6,40 (m, 1H), 2,27 (d, 2H, $J = 2,0$ Hz), 1,40 (s, 6H), 1,32 (s, 6H), 1,28 (s, 12 H).

30

c) 5-nitro-2-(2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-piridina

35



40

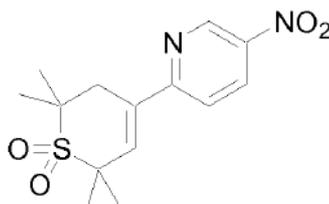
45

El compuesto del título se preparó a partir de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-[1,3,2]dioxaborolano (preparado como en la etapa anterior) y 2-bromo-5-nitro-piridina según el procedimiento del Ejemplo 15, etapa (c). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 279,1 (M+H), encontrado 279,2.

50

d) 5-nitro-2-(2,2,6,6-tetrametil-1,1-dioxo 1,2,3,6-tetrahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-piridina

55



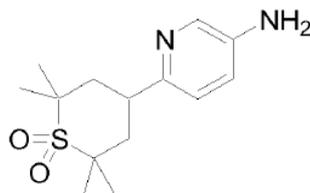
60

65

Una solución de 5-nitro-2-(2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-piridina (0,300 g, 1,08 mmol, preparada como en la etapa anterior) en MeOH (15 ml) se enfrió a 0°C y se trató con oxona (984 mg, 3,23 mmol basándose en el contenido KHSO_5) como una solución en agua (1,5 ml). Se quitó el baño de hielo, y la mezcla se dejó en agitación a TA durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (2x). Las capas

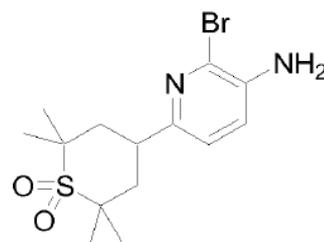
orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en una columna SPE Septra Si 50 25-g (sistema Isco: caudal = 20 ml/minuto, eluyente = EtOAc al 5%-hexano durante 0-3 minutos, a continuación, EtOAc al 5%-15%-hexano durante 5-30 minutos) para proporcionar el producto del título (322 mg, 96%) como un sólido blanquecino. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $C_{14}H_{18}N_2O_4S$, 311,1 (M+H), encontrado 311,0.

e) 6-(2,2,6,6-tetrametil-1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-piridin-3-ilamina



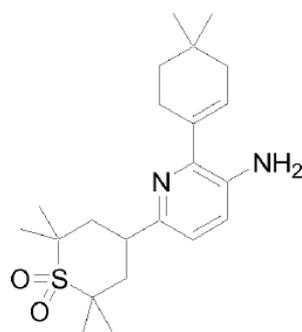
Una solución de 5-nitro-2-(2,2,6,6-tetrametil-1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-piridina (322 mg, 1,04 mmol, preparada como en la etapa anterior) en MeOH (10 ml) se hidrogenó con Pd/C al 5% y 1 atmósfera de H_2 a TA durante 17 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, y la torta de filtro se lavó con MeOH. Los disolventes se evaporaron a vacío. El residuo se purificó en una columna SPE Septra Si 50 25-g (sistema Isco: caudal = 20 ml/minuto, eluyente = EtOAc al 10%-hexano durante 0-3 minutos, a continuación EtOAc al 10%-50%-hexano durante 5-30 minutos, a continuación EtOAc al 50%-60%-hexano durante 40 minutos, a continuación EtOAc al 65%-100%-hexano durante 40 minutos) para proporcionar el compuesto del título (187 mg, 64%) como un sólido blanquecino. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $C_{14}H_{22}N_2O_2S$, 283,1 (M+H), encontrado 283,1.

f) 2-bromo-6-(2,2,6,6-tetrametil-1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-piridin-3-ilamina



El compuesto del título se preparó a partir de 6-(2,2,6,6-tetrametil-1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-piridin-3-ilamina (preparada como en la etapa anterior) según el procedimiento de Ejemplo 17, etapa (d). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $C_{14}H_{21}N_2O_2SBr$, 361,1/363,1 (M+H), encontrado 361,1/363,1.

g) 2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-piridin-3-ilamina



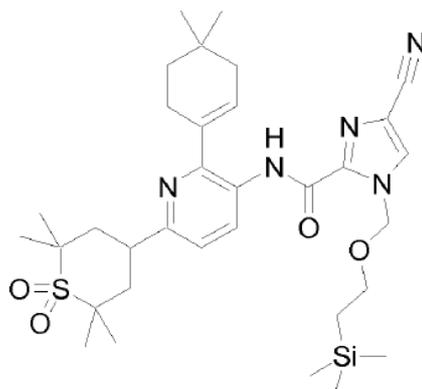
El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-6-(2,2,6,6-tetrametil-1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-piridin-3-ilamina (preparada como en la etapa anterior) y 4,4-dimetil-ciclohex-1-enil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano según el procedimiento del Ejemplo 15, etapa (f). Espectro de masas (APCI, m/z): calculado para $C_{22}H_{34}N_2O_2S$, 391,2 (M+H), encontrado 391,3.

h) [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-piridin-3-ilamina (preparada como en la etapa anterior) según el procedimiento del Ejemplo 1, etapa (b). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₃₃H₄₉N₅O₄SSi, 640,3 (M+H), encontrado 640,3.

25

i) [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-1,1-dioxohexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

30

El compuesto del título se preparó a partir de [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en la etapa anterior) según el procedimiento del Ejemplo 1, etapa (c), seguido de la formación de la base libre con NaHCO₃. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 9,76 (s, 1H), 8,77 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,74 (s, 1H), 7,40 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 6,02-5,95 (m, 1H), 3,48-3,37 (m, 1H), 2,60-2,42 (m, 4H), 2,20-2,13 (m, 2H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,68 (s, 6H), 1,67-1,62 (m, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,13 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₂₇H₃₅N₅O₃S, 510,3 (M+H), encontrado 510,3.

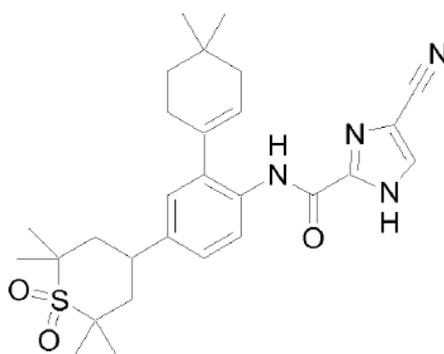
35

Ejemplo de referencia 22

40

[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(2,2,6,6-tetrametil-1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

45

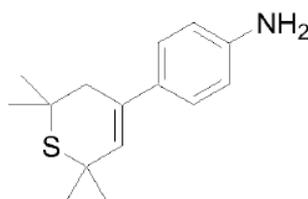


50

55

a) 4-(2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-fenilamina

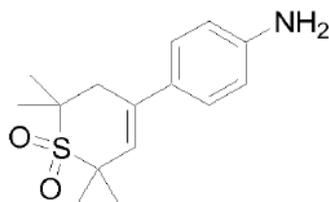
60



65

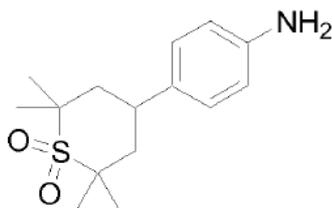
El compuesto del título se preparó a partir de 2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il éster del ácido 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafuoro-butano-1-sulfónico (preparado como en el Ejemplo 21, etapa (a)) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina según el procedimiento del Ejemplo 15, etapa (c). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₁₅H₂₁NS, 248,1 (M+H), encontrado 248,2.

b) 4-(2,2,6,6-tetrametil-1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-fenilamina



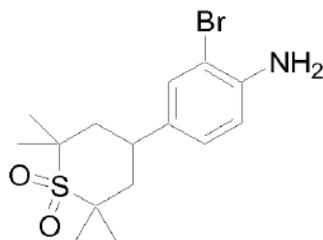
El compuesto del título se preparó a partir de 4-(2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-fenilamina (preparada como en la etapa anterior) según el procedimiento del Ejemplo 21, etapa (d). Espectro de masas (APCI, m/z): calculado para C₁₅H₂₁NO₂S, 280,1 (M+H), encontrado 280,2.

c) 4-(2,2,6,6-tetrametil-1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-fenilamina



El compuesto del título se preparó a partir de 4-(2,2,6,6-tetrametil-1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-fenilamina (preparada como en la etapa anterior) según el procedimiento del Ejemplo 21, etapa (e). Espectro de masas (APCI, m/z): calculado para C₁₅H₂₃NO₂S, 282,1 (M+H), encontrado 282,3.

d) 2-bromo-4-(2,2,6,6-tetrametil-1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-fenilamina



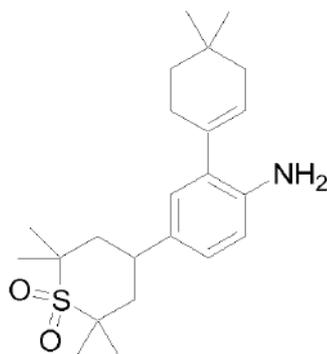
El compuesto del título se preparó a partir de 4-(2,2,6,6-tetrametil-1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-fenilamina (preparada como en la etapa anterior) según el procedimiento del Ejemplo 17, etapa (d). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₁₅H₂₂NO₂SBr, 360,1/362,2 (M+H), encontrado 360,2/362,2.

e) 2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(2,2,6,6-tetrametil-1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-fenilamina

5

10

15



20

El compuesto el título se preparó a partir de 2-bromo-4-(2,2,6,6-tetrametil-1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-fenilamina (preparada como en la etapa anterior) según el procedimiento del Ejemplo 15, etapa (f). Espectro de masas (APCI, m/z): calculado para C₂₃H₃₅NO₂S, 390,2 (M+H), encontrado 390,3.

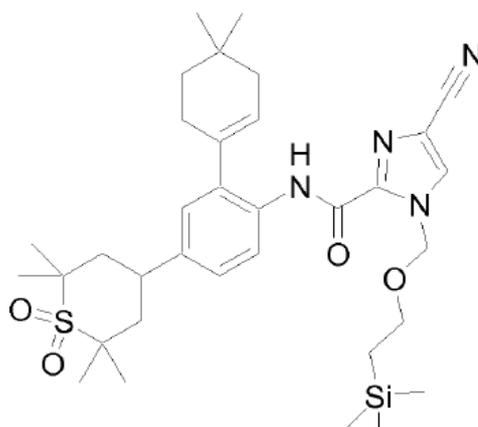
25

f) [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(2,2,6,6-tetrametil-1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico

30

35

40



45

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(2,2,6,6-tetrametil-1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-fenilamina (preparada como en la etapa anterior) según el procedimiento del Ejemplo 1, etapa (b). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₃₄H₅₀N₄O₄SSi, 639,3 (M+H), encontrado 639,0.

50

g) [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(2,2,6,6-tetrametil-1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

55

El compuesto del título se preparó a partir [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(2,2,6,6-tetrametil-1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-fenil]-amida del ácido de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en la etapa anterior) según el procedimiento del Ejemplo 1, etapa (c). ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 9,62 (s, 1H), 8,41 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,73 (s, 1H), 7,41 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 5,81-5,75 (m, 1H), 3,25-3,14 (m, 1H), 2,55-2,42 (m, 2H), 2,34-2,26 (m, 2H), 2,15-2,08 (m, 2H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,66 (s, 6H), 1,64-1,57 (m, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,12 (s, 6H). Espectro de masas (APCI, m/z): calculado para C₂₈H₃₆N₄O₃S, 509,3 (M+H), encontrado 509,1.

Ejemplo 23

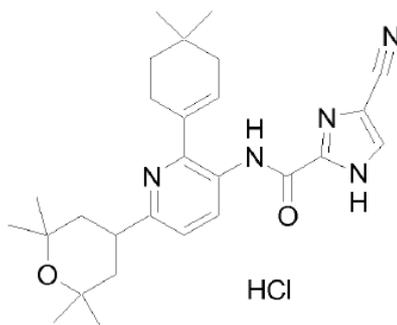
60

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

65

5

10



15

20

25

Una solución de [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (49,2 mg, 0,107 mmol, preparada como en el Ejemplo 15, etapa (h)) en EtOH (2 ml) se trató con HCl (26,6 μ l, 0,107 mmol, 4 M en dioxano) a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Los disolventes se evaporaron a vacío, y el residuo se secó a alto vacío durante la noche. El sólido se disolvió en una cantidad mínima de EtOH (900 μ l) con sonicación y calentamiento. Mientras estaba caliente, la solución se trató lentamente con hexanos (3 ml) hasta el punto de turbidez. La mezcla se calentó de nuevo hasta volverse transparente, se rasparon los laterales del frasco, y se dejó enfriar la mezcla. El sólido se filtró y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 38%) en forma de cristales blancos. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD ; 400 MHz): δ 9,17 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,10 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,38-6,32 (m, 1H), 3,76-3,65 (m, 1H), 2,54-2,46 (m, 2H), 2,25-2,19 (m, 2H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,76-1,65 (m, 4H), 1,43 (s, 6H), 1,30 (s, 6H), 1,15 (s, 6H). Espectro de masas (APCI, m/z): calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2$, 462,3 (M+H), encontrado 462,3.

Ejemplo 24

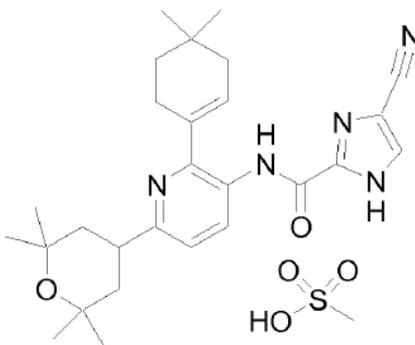
30

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

35

40

45



50

55

Se trató una solución de [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (50,0 mg, 0,108 mmol, preparada como en el Ejemplo 15, etapa (h)) en EtOH (2 ml), con ácido metanosulfónico (7,0 μ l, 0,108 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora. Los disolventes se evaporaron a vacío, y el residuo se secó a alto vacío durante la noche. El sólido se disolvió en una cantidad mínima de EtOH (2 ml) con sonicación y calentamiento. Mientras estaba caliente, la solución se trató lentamente con hexanos (3 ml) hasta el punto de turbidez. La mezcla se calentó de nuevo hasta volverse transparente, se rasparon los laterales del frasco, y se dejó enfriar la mezcla. El sólido se filtró y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 40%) en forma de cristales blancos. Espectro de masas (APCI, m/z): calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2$, 462,3 (M+H), encontrado 462,3.

60

Ejemplo 25

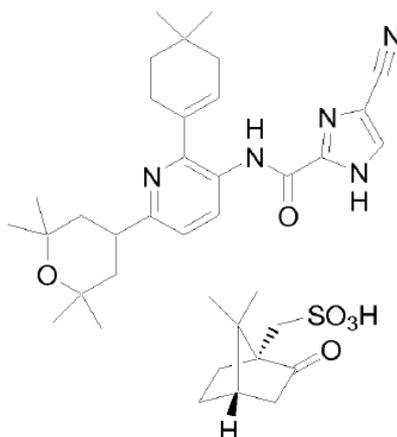
Sal del ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico de [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

65

5

10

15



20

25

30

Se trató una solución de [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (52,4 mg, 0,113 mmol, preparada como en el Ejemplo 15, etapa (h)) en EtOH (2 ml), con ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico (26,4 mg, 0,113 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora. Los disolventes se evaporaron a vacío, y el residuo se secó a alto vacío durante la noche. El sólido se disolvió en una cantidad mínima de EtOH (1 ml) con sonicación y calentamiento. Mientras estaba caliente, la solución se trató lentamente con hexanos hasta que se observó un primer precipitado en la superficie de la solución. La mezcla se dejó en agitación 30 minutos a temperatura ambiente mientras el material seguía precipitando. El sólido se filtró y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título (66,2 mg, 84%) en forma de cristales blancos. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD ; 400 MHz): δ 9,17 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,10 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,39-6,32 (m, 1H), 3,76-3,64 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 2H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,54-2,45 (m, 2H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,98-1,86 (m, 3H), 1,76-1,66 (m, 4H), 1,65-1,56 (m, 1H), 1,47-1,38 (m, 7H), 1,30 (s, 6H), 1,15 (m, 9H), 0,87 (s, 3H). Espectro de masas (APCI, m/z): calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2$, 462,3 (M+H), encontrado 462,3.

Ejemplo 26

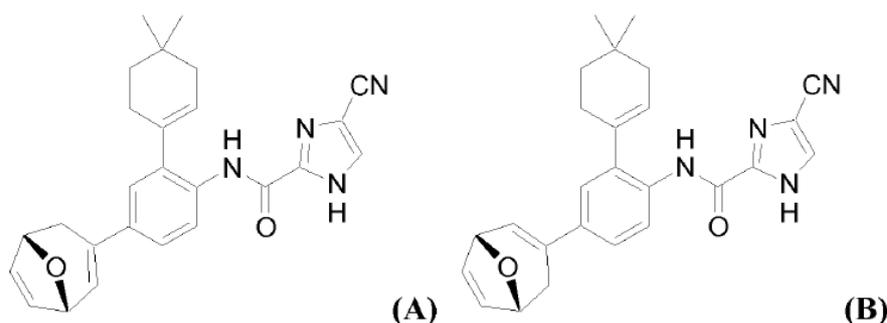
35

***N*-(4-(8-oxabicyclo[3.2.1]octa-2,6-dien-3-il)-2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)fenil)-4-ciano-1H-imidazol-2-carboxamida (A)** y ***N*-(4-(8-oxabicyclo[3.2.1]octa-3,6-dien-3-il)-2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)fenil)-4-ciano-1H-imidazol-2-carboxamida (B)**

40

45

50



55

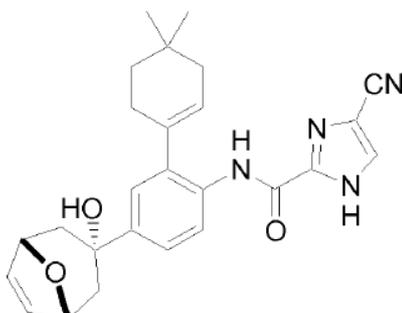
60

A una solución de 4-ciano-*N*-(2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-(3-exo)-3-hidroxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-carboxamida (preparada como en el Ejemplo 27, 37 mg, 0,083 mmol) en DCM (2 ml) a 0°C , se le añadió cloruro de tionilo (20 mg, 0,16 mmol) en 0,5 ml de DCM. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y, a continuación, se trató con el complejo MeLi-CuI (0,49 mmol) en 2 ml de THF. La reacción se agitó durante 20 minutos y, a continuación, se interrumpió con solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina (MeOH al 5%- CHCl_3) para proporcionar 14 mg (40%) de los compuestos del título como un sólido blanco. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$, 427,2 (M+H), encontrado 427,1.

65

Ejemplo 27

4-ciano-N-(2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-((3-exo)-3-hidroxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-il)fenil)-1H-imidazol-2-carboxamida

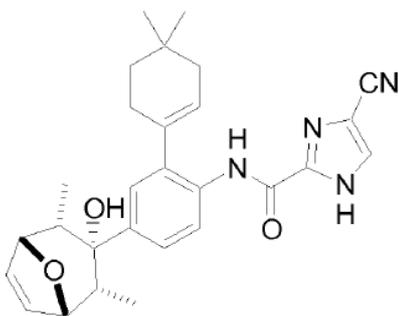


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 8, etapa b, utilizando [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 1, etapa (c)) y 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (European Journal of Organic Chemistry (2000), 12, 2195-2201); ^1H RMN (400 MHz; DMSO- d_6) δ 9,72 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H) 7,30 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H) 7,22 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,27 (s, 2H), 5,65 (br s, 1H), 4,74 (d, $J = 4,0$ Hz, 2 H), 4,49 (s, 1H), 2,16 (dd, $J = 14,2, 4,2$ Hz, 4H), 1,96 (br s, 2 H), 1,68 (d, $J = 14,2$ Hz, 2 H), 1,49 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 1,00 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$, 445,2 (M+H), encontrado 445,1.

La asignación de la estereoquímica relativa se realizó basándose en la analogía con la [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-((3-exo)-3-hidroxi-1,5-bis-metoximetil-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 1, etapa (f)).

Ejemplo 28

4-ciano-N-(2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-[(3-exo)-3-hidroxi-(2-endo-4-endo-dimetil)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-il)fenil]-1H-imidazol-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 8, etapa b, utilizando [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 1, etapa (c)) y 2-endo-4-endo-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (Tetrahedron (1988), 44(16), 5151). ^1H RMN (400 MHz; CD_3OD) δ 8,03 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,50 (s, 2H) 5,63 (dt, $J = 3,6, 1,8$ Hz, 1H), 4,51 (d, $J = 3,5$ Hz, 2H), 2,27 - 2,36 (m, 2H), 2,16 - 2,24 (m, 2H), 1,98 (d, $J = 3,5$ Hz, 2H), 1,49 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 0,98 (s, 6H), 0,52 - 0,62 (m, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$, 473,2 (M+H), encontrado 473,2.

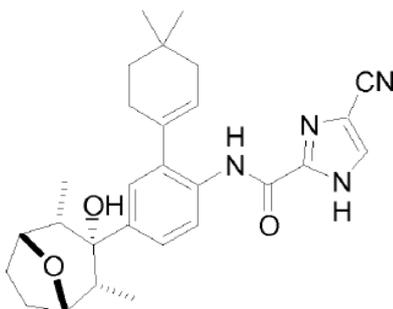
La asignación de la estereoquímica relativa se realizó basándose en la analogía con la [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[(3-exo)-3-hidroxi-1,5-bis-metoximetil-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 1, etapa (f)).

Ejemplo 29

4-ciano-N-(2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-[(3-exo)-3-hidroxi-(2-endo,4-endo-dimetil)-1,5-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenil]-1H-imidazol-2-carboxamida

5

10



15

20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 8, etapa b, utilizando [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 1, etapa (c)) y 2-endo-4-endo-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (Tetrahedron (1988), 44(16), 5151). ^1H RMN (400 MHz; CD_3OD) δ 8,15 (d, $J = 8,59$ Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H) 7,28 - 7,36 (m, 2 H) 5,76 (br s, 1 H), 4,18 - 4,22 (m, 2 H), 2,25 - 2,43 (m, 6 H), 2,10 (d, $J = 2,7$ Hz, 2 H) 1,71 - 1,77 (m, 2 H), 1,62 (t, $J = 6,1$ Hz, 2 H) 1,10 (s, 6 H) 0,68 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$, 475,2 (M+H), encontrado 475,2.

25

La asignación de la estereoquímica relativa se realizó basándose en la analogía con la [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[(3-exo)-3-hidroxi-1,5-bis-metoximetil-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-il]-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 1, etapa (f)).

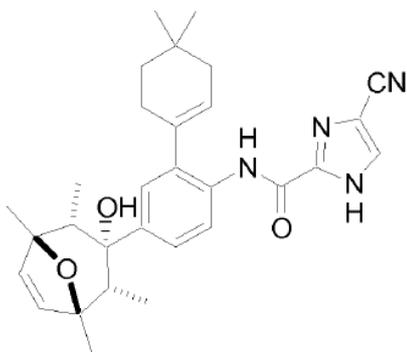
Ejemplo 30

30

4-ciano-N-(2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-[(3-exo)-3-hidroxi-(2-endo,4-endo-dimetil)-1,5-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-il]fenil)-1H-imidazol-2-carboxamida

35

40



45

50

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 8, etapa b, utilizando [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 1, etapa (c)) y 2-endo-4-endo-1,5-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (J. Amer. Chem. Soc., (1978), 100(6), 1765-77). ^1H RMN (400 MHz; CD_3OD) δ 8,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,34 (s, 2H), 5,75 (m, 1H), 2,34 (d, $J = 1,7$ Hz, 2H), 2,14 - 2,24 (m, 4H), 1,62 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,11 (s, 6H), 0,72 (d, $J = 7,3$ Hz, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3$, 501,2 (M+H), encontrado 501,2.

55

La asignación de la estereoquímica relativa se realizó basándose en la analogía con la [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[(3-exo)-3-hidroxi-1,5-bis-metoximetil-8-oxa-bicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-il]-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (preparada como en el Ejemplo 1, etapa (f)).

Ejemplo 31

60

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

65

Se calentó una suspensión de [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (24,8 mg, 0,0537 mmol), preparada como en el Ejemplo 15, en acetonitrilo (1,0 ml) hasta producir una solución. A la solución se le añadió una solución de ácido

sulfúrico concentrado (0,0062 ml) en agua (0,5 ml) a temperatura ambiente. La solución se redujo mediante evaporación con flujo de gas nitrógeno (aproximadamente 1,0 ml). A continuación, se dejó reposar la solución durante la noche a temperatura ambiente en un frasco sellado. A continuación, los cristales resultantes se recogieron por filtración y se secaron al aire. El sólido blanco se caracterizó mediante difracción de rayos X en polvo (PXRD), calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y difracción de rayos X de monocristal. La DSC para la sal sulfato mostró un máximo de endotermia de 241 grados centígrados. La PXRD del producto sal sulfato se muestra en la Figura 1 y los picos prominentes se muestran en la siguiente tabla.

Informe de búsqueda de picos (28 picos, P/N máx.= 37,9)
 [MT_1058_96_3.raw] rigaku_cu, línea de comentario
 PICO: 21-pts/Filtro Parabólico, Umbral=0,0, Punto de Corte=0,0%, BG=3/0,6, Parte superior del pico=Cumbre

2-Theta	d(Å)	BG	Altura	I%	Área	I%	FWHM
3,3108	26,6644	583	39	0,6	550	0,6	0,24
6,1903	14,266	926	1985	30,9	24961	29,2	0,214
6,5701	13,4421	744	6420	100	85576	100	0,227
9,2704	9,5319	666	343	5,3	7138	8,3	0,354
11,5099	7,6818	678	535	8,3	7650	8,9	0,243
12,4103	7,1264	723	454	7,1	5198	6,1	0,195
12,9899	6,8097	731	801	12,5	11747	13,7	0,249
14,0503	6,298	704	358	5,6	4649	5,4	0,221
14,7302	6,0088	710	316	4,9	4557	5,3	0,245
16,1501	5,4836	735	897	14	12087	14,1	0,229
16,8681	5,2518	842	117	1,8	890	1	0,129
17,3702	5,1011	816	1048	16,3	20457	23,9	0,332
18,5898	4,7691	809	1043	16,2	17554	20,5	0,286
19,8095	4,4781	829	1013	15,8	14571	17	0,245
20,8298	4,261	899	335	5,2	6464	7,6	0,328
21,1102	4,205	930	171	2,7	6551	7,7	0,651
21,6705	4,0975	978	537	8,4	10680	12,5	0,338
22,111	4,0169	982	236	3,7	4437	5,2	0,32
22,8897	3,882	889	95	1,5	1587	1,9	0,284
23,6107	3,765	867	615	9,6	12474	14,6	0,345
24,9701	3,5631	771	351	5,5	5360	6,3	0,26
25,6908	3,4647	746	33	0,5	422	0,5	0,217
26,4892	3,3621	722	85	1,3	1205	1,4	0,241
27,3297	3,2606	704	211	3,3	3384	4	0,273
28,3492	3,1456	729	169	2,6	3085	3,6	0,31
29,1107	3,065	736	98	1,5	1081	1,3	0,188
29,8104	2,9946	681	135	2,1	2593	3	0,327
31,1698	2,8671	654	50	0,8	815	1	0,277

A continuación se muestran los picos 2-theta representativos del producto sal sulfato:

6,1903
6,5701
11,5099
12,4103
12,9899
14,0503
14,7302
16,1501
17,3702
18,5898
19,8095
21,6705
23,6107
24,9701

Ejemplo 32

Sal sódica de [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (Forma A)

5 A una suspensión de [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (23,1 mg, 0,0500 mmol), preparada como en el Ejemplo 15, en etanol (1,0 ml) se le añadió una solución de hidróxido sódico (1,0 N; 0,055 ml; 0,055 mmol). La solución se dejó evaporar en un frasco abierto a temperatura ambiente. Se produjo un sólido cristalino blanco y se caracterizó mediante PXRD y TGA (pérdida de masa del 6,1%). En la Figura 2 se muestra la PXRD de la Forma A de la sal sódica y los picos prominentes se proporcionan en la siguiente tabla.

Informe de búsqueda de picos (27 picos, P/N máx.= 25,0)
 [MT_1058_110_1.raw] rigaku_cu, línea de comentario
 PICO: 23-pts/Filtro Parabólico, Umbral=1,0, Punto de Corte=0,0%, BG=3/0,6, Parte superior del pico=Cumbre

	2-Theta	d(Å)	BG	Altura	I%	Área	I%	FWHM
	5,47	16,1427	731	3085	100	67721	100	0,373
	6,8695	12,8569	761	648	21	15965	23,6	0,419
15	7,7112	11,4552	794	67	2,2	664	1	0,168
	8,6899	10,1673	803	144	4,7	3133	4,6	0,37
	9,2697	9,5325	780	32	1	302	0,4	0,16
	10,0912	8,7583	775	49	1,6	2004	3	0,695
	10,4306	8,4741	770	85	2,8	2056	3	0,411
20	11,208	7,888	758	36	1,2	483	0,7	0,228
	11,9471	7,4016	832	49	1,6	419	0,6	0,145
	12,3902	7,1379	808	241	7,8	5472	8,1	0,386
	13,3096	6,6468	803	93	3	1324	2	0,242
	14,3697	6,1588	914	191	6,2	6112	9	0,544
25	14,7099	6,0171	898	229	7,4	9027	13,3	0,67
	16,0095	5,5314	927	171	5,5	4263	6,3	0,424
	16,9507	5,2263	933	63	2	3406	5	0,919
	17,3107	5,1185	927	169	5,5	2823	4,2	0,284
	18,5489	4,7795	1117	351	11,4	5454	8,1	0,264
30	19,4892	4,551	1264	228	7,4	4366	6,4	0,326
	20,0508	4,4247	1264	240	7,8	3965	5,9	0,281
	20,491	4,3307	1241	46	1,5	1090	1,6	0,403
	20,9324	4,2403	1128	119	3,9	1642	2,4	0,235
	22,7096	3,9124	983	71	2,3	1451	2,1	0,347
35	23,5503	3,7746	932	90	2,9	1647	2,4	0,311
	25,6499	3,4701	875	56	1,8	1475	2,2	0,448
	26,6305	3,3446	829	32	1	732	1,1	0,389
	28,0294	3,1807	786	50	1,6	1186	1,8	0,403
40	29,1306	3,063	753	38	1,2	895	1,3	0,4

A continuación se muestran los picos 2-theta representativos del producto sal sódica Forma A:

45	5,470
	6,870
	8,690
	12,390
50	14,370
	14,710
	16,010
	17,311
	18,549
	19,489
55	20,051

Ejemplo 33

60 **Sal sódica de [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (Forma B)**

65 A una suspensión de [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (26,1 mg, 0,0556 mmol), preparada como en el Ejemplo 15, en acetonitrilo (1,0 ml) se le añadió una solución de hidróxido sódico (1,0 N; 0,062 ml; 0,062 mmol) para dar una solución turbia. A continuación, se añadió agua (0,44 ml) haciendo que la solución se volviese transparente. A continuación, los volátiles se evaporaron para dar un sólido amorfo. A continuación, el sólido se disolvió en éter

dietílico (1,0 ml) y propilenglicol (0,009 ml). Se añadió heptano (2,0 ml) haciendo que la mezcla emulsionase. La mezcla se dejó reposar durante la noche en un frasco abierto. Se formó un material cristalino que se recogió y se caracterizó mediante PXRD y TGA (pérdida de masa del 31,0%). En la Figura 3 se muestra la PXRD de la Forma B de la sal sódica y los picos prominentes se proporcionan en la siguiente tabla.

5

Informe de búsqueda de picos (29 picos, P/N máx.= 10,8)

[MT_1058_101_1.raw] rigaku_cu, línea de comentario

PICO: 21-pts/Filtro Parabólico, Umbral=1,0, Punto de Corte=0,0%, BG=3/0,6, Parte superior del pico=Cumbre

	2-Theta	d(Å)	BG	Altura	I%	Área	I%	FWHM
10	4,9097	17,9838	1004	952	97,5	11090	66,1	0,198
	5,4497	16,2028	1074	976	100	16773	100	0,292
	6,13	14,4062	995	698	71,5	8522	50,8	0,208
	7,5895	11,6387	814	68	7	845	5	0,211
15	8,1899	10,7868	820	539	55,2	6957	41,5	0,219
	8,7499	10,0976	813	171	17,5	1903	11,3	0,189
	9,8485	8,9736	793	49	5	907	5,4	0,315
	10,8097	8,1777	797	271	27,8	4977	29,7	0,312
	11,9294	7,4126	825	68	7	1246	7,4	0,312
20	12,25	7,2193	823	75	7,7	2842	16,9	0,644
	12,65	6,9919	853	51	5,2	526	3,1	0,175
	13,7894	6,4166	860	142	14,5	3339	19,9	0,4
	14,1102	6,2714	868	67	6,9	2452	14,6	0,622
	15,1702	5,8355	901	307	31,5	4287	25,6	0,237
25	15,9882	5,5388	1060	224	23	3092	18,4	0,235
	16,4312	5,3904	1068	172	17,6	5863	35	0,579
	17,5691	5,0438	1047	223	22,8	2952	17,6	0,225
	18,5695	4,7742	1121	586	60	10430	62,2	0,303
	19,1098	4,6405	1164	37	3,8	373	2,2	0,171
30	19,7089	4,5007	1245	85	8,7	841	5	0,168
	20,0485	4,4252	1272	40	4,1	1797	10,7	0,764
	20,5504	4,3183	1190	361	37	6575	39,2	0,31
	21,2081	4,1858	1139	74	7,6	1590	9,5	0,365
	21,4894	4,1317	1125	112	11,5	2809	16,7	0,426
35	22,93	3,8752	1043	90	9,2	2236	13,3	0,422
	24,1099	3,6882	967	51	5,2	665	4	0,222
	24,7916	3,5883	958	61	6,3	747	4,5	0,208
	25,6508	3,47	928	138	14,1	2247	13,4	0,277
40	26,4302	3,3694	879	105	10,8	2183	13	0,353

A continuación se muestran los picos 2-theta representativos del producto sal sódica Forma B:

45	4,910
	5,450
	6,130
	8,190
	8,750
50	10,810
	15,170
	15,988
	16,431
	17,569
55	18,570
	20,550

Los patrones de difracción de rayos X en polvo se realizaron utilizando un D/Max Rapid, Contact (Rigaku/MSC, The Woodlands, TX, EE.UU.), que utiliza como software de control RINT Rapid Control Software, Rigaku Rapid/XRD, versión 1.0.0 (©1999 Rigaku Co.). Además, los software de análisis utilizados fueron el software de visualización RINT Rapid, versión 1.18 (Rigaku/MSC), y JADE XRD Pattern Processing, versiones 5.0 y 6.0 (©1995-2002, Materials Data, Inc.).

Para el análisis PXRD, los parámetros de adquisición fueron los siguientes: la fuente fue Cu con una línea K a 1.5406Å; la fase x-y fue manual; el tamaño del colimador fue 0,3 mm; el tubo capilar (Charles Supper Company, Natick, MA, EE.UU.) tenía un D.I. de 0,3 mm; se utilizó el modo de reflexión; la alimentación al tubo de rayos X fue de 46 kV; la corriente al tubo de rayos X fue de 40 mA; el eje omega era oscilante en un intervalo de 0-5 grados a

una velocidad de 1 grado/minuto; el eje Phi giraba con un ángulo de 360 grados a una velocidad de 2 grados/segundo; colimador de 0,3 mm; el tiempo de recogida fue de 60 minutos; la temperatura fue la temperatura ambiente; y no se utilizó el calentador. La muestra se presentó a la fuente de rayos X en un capilar de vidrio con alto contenido de boro.

Además, los parámetros de análisis fueron los siguientes: el intervalo 2-theta de integración fue 2-60 grados; el intervalo chi de integración fue 0-360 grados; el número de segmentos chi fue 1; el tamaño de paso utilizado fue 0,02; la utilidad de integración fue cylint; se utilizó normalización; los recuentos de ruido fueron 8; la desviación de omega fue 180; y las desviaciones de chi y phi fueron 0.

El análisis DSC se realizó con un calorímetro diferencial de barrido Q1000 (TA Instruments, New Castle, DE, EE.UU.), que utiliza Advantage para QW-Series, versión 1.0.0.78, Thermal Advantage Release 2.0 (©2001 TA Instruments-Water LLC). Además, el software de análisis utilizado fue Universal Analysis 2000 para Windows 95/95/2000/NT, versión 3.1E;Build 3.1.0.40 (©2001 TA Instruments-Water LLC).

Para el análisis DSC, el gas de purga utilizado fue nitrógeno seco, el material de referencia fue una cápsula de aluminio vacía que se selló, y la purga de muestra fue de 50 ml/minuto.

El análisis TGA se realizó utilizando un analizador termogravimétrico Q500 (TA Instruments, New Castle, DE, EE.UU.), que utiliza Advantage para QW-Series, versión 1.0.0.78, Thermal Advantage Release 2.0 (©2001 TA Instruments-Water LLC). Además, el software de análisis utilizado fue Universal Analysis 2000 para Windows 95/95/2000/NT, versión 3.1E;Build 3.1.0.40 (©2001 TA Instruments-Water LLC).

Para todos los experimentos de TGA, el gas de purga utilizado fue nitrógeno seco, la purga de equilibrio fue de 40 ml/minuto de N₂, y la purga de muestra fue de 60 ml/minuto de N₂.

IV. Resultados biológicos

A. Inmunoensayo competitivo por polarización de fluorescencia

Se utilizó un inmunoensayo competitivo por polarización de fluorescencia y autofosforilación para determinar la potencia para la inhibición de c-fms que presentaban los compuestos seleccionados de Fórmula I. El ensayo se realizó en microplacas negras de 96 pocillos (LJL BioSystems). El tampón de ensayo utilizado fue ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanosulfónico (HEPES) 100 mM, pH 7,5, 1,4-ditio-DL-treitol (DTT) 1 mM, Tween 20 al 0,01% (v/v). Los compuestos se diluyeron en tampón de ensayo que contenía dimetilsulfóxido (DMSO) al 4% justo antes del ensayo. Se añadieron a cada pocillo 5 µl de compuesto seguido de adición de 3 µl de una mezcla que contenía c-fms 33 nM (Johnson and 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 en cada placa reacciones de control: en los pocillos de control positivo y negativo, el compuesto se sustituyó por tampón de ensayo (preparado al 4% en DMSO); además, los pocillos de control positivo recibieron 1,2 µl de ácido 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 (no se añadió EDTA a los pocillos de control positivo en este momento; véase lo indicado anteriormente). Tras una incubación de 5 minutos, cada pocillo recibió 10 µl de una mezcla 1:1:3 de anticuerpo anti-fosfotirosina, 10X, indicador verde PTK, 10X (agitado en vórtex), tampón de dilución FP, respectivamente (todos de PanVera, nº de catálogo P2837). La placa se cubrió, 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 de 485 nm; filtro de emisión de 530 nm; altura Z: centro del pocillo; factor G: 0,93. En estas condiciones, los valores de polarización de fluorescencia para los controles positivos y negativos fueron de 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 promedios de tres mediciones independientes.

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

Los macrófagos se obtuvieron cultivando médula ósea de ratón en alfa-MEM complementado con FCS al 10% y 50 ng/ml de CSF-1 recombinante de ratón en placas bacteriológicas. El sexto día, los macrófagos se separaron de las placas, se lavaron y se resuspendieron hasta alcanzar una concentración de 0,05 millones de células/ml en alfa-MEM que contenía FCS al 10%. Se distribuyeron por pocillo cien µl de la suspensión de células en placas de cultivo de 96 pocillos. Los pocillos se complementan adicionalmente añadiendo 50 µl de medio que contenía 15 ng/ml de CSF-1, indometacina 3 µM, y 3X de una serie de diluciones de los compuestos de ensayo. Las células se cultivaron durante 30 horas a 37 grados y CO₂ al 5%. Durante las últimas seis horas, los cultivos se complementaron con 30 µl adicionales de medio que contenía una dilución 1:500 de bromodesoxiuridina (BrdU). Al final del periodo de cultivo, las placas se centrifugaron a 1.000 rpm durante 1 minuto, y se aspiraron 130 µl de medio con una pipeta y se reemplazaron con 150 µl de solución de fijación durante 1 hora a temperatura ambiente. A

continuación, se dispó el fijador de las placas y las placas se dejaron secar al aire. Se cuantificó la incorporación de BrdU en las células fijadas y secas mediante un ELISA específico.

La Tabla 1 recoge los resultados del ensayo para los compuestos representativos de la invención.

5
10
15
20
25
30
35

TABLA 1

Nº de ejemplo	CI ₅₀ de FMS (µM)	CI ₅₀ de BMDM (µM)
1	0,00086	0,0032
2	0,00043	0,037
3	0,00065	0,0093
4	0,00072	0,0066
5	0,00047	0,0047
6	0,0027	0,0050
7	0,0020	0,0033
8	0,00042	0,041
9	0,0011	0,0048
10	0,0035	0,040
11	0,0018	0,0025
12	0,00066	0,036
13	0,00081	0,0029
14	0,0011	0,0047
15	0,0029	0,0061
16	0,0014	0,0082
17	0,0046	0,037
18	0,00072	0,010
19	0,0029	0,027
20	0,00041	0,0065
21	0,0089	0,018
22	0,0020	0,0036
26	0,0071	0,059
27	0,00066	0,0069
28	0,016	0,069
29	0,014	0,088
30	0,099	nd

B. Artritis SCW en ratas

40
45
50

Finalidad: Se produce una poliartritis en ratas Lewis hembras después de la administración intraperitoneal de componentes de la pared celular estreptocócica (SCW). El modelo tiene una fase aguda no erosiva (días 3-7) dependiente del complemento y de neutrófilos, y que se resuelve. Aproximadamente a los diez días, comienza una fase erosiva crónica y que depende del desarrollo de la inmunidad de linfocitos T específicos contra SCW, y posiblemente contra autoantígenos. El modelo inducido por SCW se ha utilizado con menos frecuencia para los ensayos farmacéuticos que los modelos de artritis inducida por adyuvante o inducida por colágeno, pero cada modelo predice con precisión el potencial antiinflamatorio de los inhibidores de TNF. La fase crónica del modelo SCW es dependiente de macrófagos. Dado que la preponderancia de los datos sugiere que los macrófagos tienen un papel crucial en la AR, los inventores seleccionaron la fase crónica del modelo de artritis SCW para investigar la capacidad de los compuestos seleccionados de la presente invención para reducir la inflamación crónica de las articulaciones y la erosión ósea.

55
60

Método: Se adquirieron ratas Lewis hembra (cada una de 80 gm-100 gm) de Charles River. Se adquirieron polímeros de peptidoglicano-polisacárido de la pared celular estreptocócica (PG-PS 10S) de BD (nº de catálogo 210866). El PG-PS 10S se agitó en vórtex durante 30 segundos para mezclar bien el material y se sometió a ultrasonidos a niveles de energía bajos (nivel 6) durante 3 minutos con un sonicador de tipo sonda antes de la inyección. El día 0, se anestesió a sesenta ratas con isoflurano, y se les inyectaron por vía intraperitoneal 15 µg de ramnosa/gramo de peso corporal (PC) en el cuadrante inferior izquierdo del abdomen. Se trató a diez ratas de manera similar con solución salina estéril.

65

El día 5, las ratas a las que se había inyectado PG-PS 10S que tuvieron una respuesta artrítica de fase aguda evidente basándose en la inflamación de las articulaciones, se asignaron al azar en los grupos 2-5 recogidos en la Tabla 2.

La artritis erosiva crónica, dependiente de linfocitos T, era grave para el día 20, momento en el que se inició la administración oral dos veces al día hasta que se sacrificaron el día 32 para determinar si el compuesto del Ejemplo 15 (en lo sucesivo en el presente documento, Compuesto A) puede revertir la enfermedad establecida.

5 El Compuesto A se formuló en solutol al 5%, etanol al 5%, agua al 90%. El volumen de dosis fue de 5 ml/kg.

10

15

20

25

p	Inducción (intraperitoneal, día 0)	Tratamiento (dos veces al día, oral)	Sacrificio	Recogida de muestras
	Safine estéril (ss)	Vehículo, día 20-32	Día 32	Plasma, suero, extremidades posteriores, pesar y fijar hígado, bazo y riñones
	PG-PS 10S en ss (15 ug/gramo de PC)	Vehículo, día 20-32	Día 32	Plasma, suero, extremidades posteriores, pesar y fijar hígado, bazo y riñones
	PG-PS 10S en ss (15 ug/gramo de PC)	3 mg/kg de Compuesto A, día 20-32	Día 32	Plasma, suero, extremidades posteriores, pesar y fijar hígado, bazo y riñones
	PG-PS 10S en ss (15 ug/gramo de PC)	10 mg/kg de Compuesto A, día 20-32	Día 32	Plasma, suero, extremidades posteriores, pesar y fijar hígado, bazo y riñones
	PG-PS 10S en ss (15 ug/gramo de PC)	20 mg/kg de Compuesto A, día 20-32	Día 32	Plasma, suero, extremidades posteriores, pesar y fijar hígado, bazo y riñones

30 Se midieron los tobillos traseros izquierdo y derecho de cada rata con calibradores cada día durante los primeros seis días (después de la inyección) y, a continuación, al menos cada dos o tres días durante el resto del estudio. Se asignó a los tobillos una puntuación clínica basándose en el eritema y en la inflamación, de la siguiente manera: 1 = sólo el tobillo; 2 = el tobillo y la mitad proximal de la articulación del tarso; 3 = el tobillo y toda la articulación del tarso; 4 = toda la pata implicada, incluidos los dedos. Las puntuaciones de los animales representaban la suma de las dos patas traseras.

35 **Exposición:** Dos horas después de la última dosis de 3 mpk, 10 mpk y 20 mpk, los niveles plasmáticos de compuesto A fueron 247 ± 22 ng/ml, 802 ± 35 ng/ml, y 1.475 ± 70 ng/ml, respectivamente (media \pm EEM).

40 **Resultados:** Cuando la administración se inició el día 20, cuando la enfermedad ya era grave, el Compuesto A produjo una reversión de la inflamación de la pata, determinada a partir de las mediciones del calibrador del grosor de la pata y las puntuaciones visuales (Figura 4). La reversión no fue completa, presumiblemente debido a la deposición de la fibrosis periarticular antes del día 20. El efecto terapéutico estaba en función de la dosis, pero ya era significativo a la dosis más baja de 3 mpk.

45 La reversión de la enfermedad iba acompañada de la restauración de la función. Para evaluar la función se grabó en vídeo a tres ratas representativas por grupo durante treinta segundos los días 19 y 32, y se contaron los pasos dados con las extremidades posteriores, y se presentan en la Tabla 3. El día 19 después de la SCW, las ratas ambulaban principalmente utilizando las patas delanteras. Las patas traseras estaban casi inmovilizadas. Para el día 50 32, las ratas tratadas con el Compuesto A utilizaban las extremidades posteriores de manera normal, mientras que las extremidades posteriores de los animales tratados con vehículo estaban inmovilizadas.

TABLA 3. Ambulación de las ratas SCW antes y después del tratamiento con el Compuesto A

55

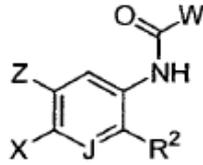
	Sin enfermedad	Compuesto A, mg/kg, días 19-32			
		0 (veh.)	3	10	20
Día 19	19,3* (20,16,22)	2,3* (3,3,1)	1,7 (3,0,2)	1,3 (0,1,3)	1,3 (0,3,1)
Día 32	10,6* (20,2,10)	0 (0,0,0)	7,7 (8,10,5)	7,3 (8,8,6)	6 (8,3,7)

60 * Número de pasos dados con las extremidades posteriores en un período de observación de treinta segundos.
El valor es el promedio de tres ratas. Los números de las ratas individuales se proporcionan entre paréntesis.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de Fórmula I:

5



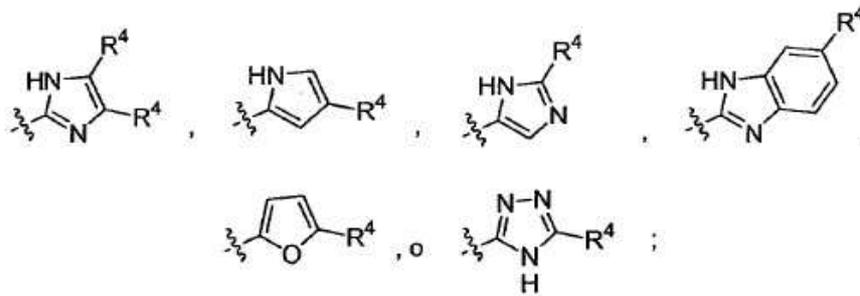
10

I

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

W es

20



25

30

35

en el que R⁴ es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, Salquilo C₍₁₋₄₎, SOalquilo C₍₁₋₄₎, SO₂alquilo C₍₁₋₄₎, -alquilo C₍₁₋₃₎, CO₂R^d, CONR^eR^f, C≡CR^g o CN;

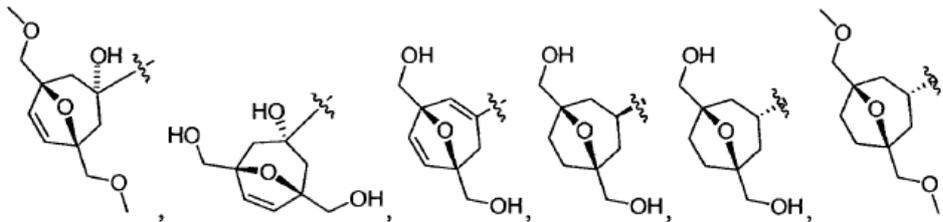
40

en el que R^d es H o -alquilo C₍₁₋₃₎;
R^e es H o -alquilo C₍₁₋₃₎;
R^f es H o -alquilo C₍₁₋₃₎; y
R^g es H, -CH₂OH o -CH₂CH₂OH;

45

R² es cicloalquilo, cicloalquenilo espiro-sustituido, tiofenilo, dihidrosulfonopirano, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo o dihidropirano, cualquiera de los cuales puede estar independientemente sustituido con uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro, hidroxilo, alquilo C₍₁₋₃₎, y alquilo C₍₁₋₄₎;
Z es H, F, Cl o CH₃;
J es CH o N;
X es

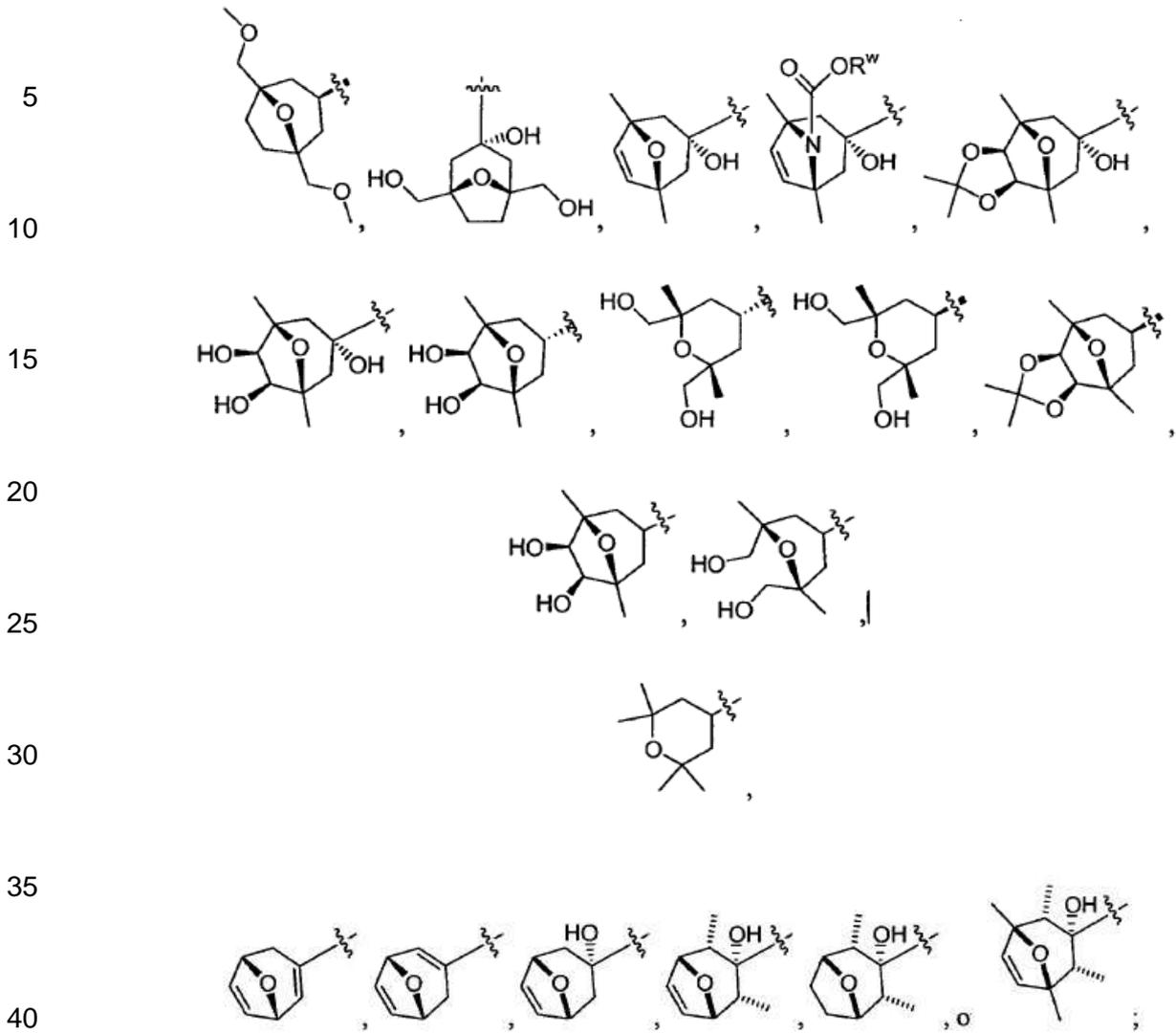
50



55

60

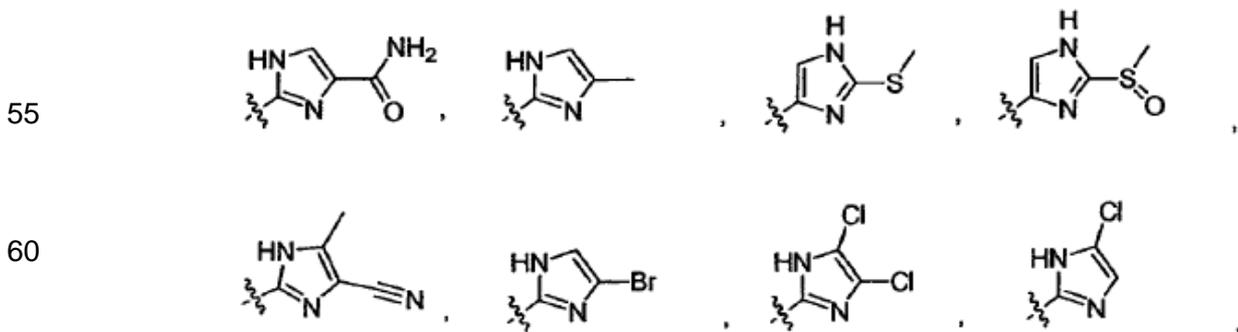
65



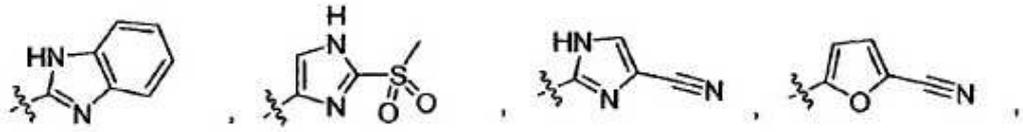
45 en el que R^w es H, -alquilo $C_{(1-4)}$, $-CO_2$ alquilo $C_{(1-4)}$, $-CONH_2$, $-CON$ Halquilo $C_{(1-4)}$, $-CON$ (alquilo $C_{(1-4)})_2$, o $-CO$ alquilo $C_{(1-4)}$.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

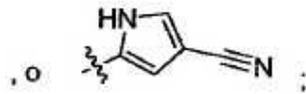
50 W es



5

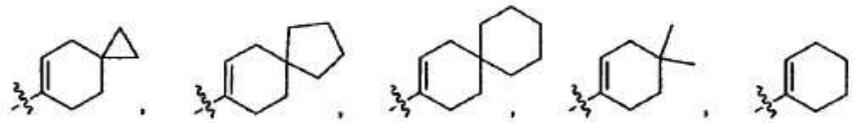


10

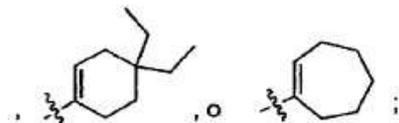


15 R² es

20



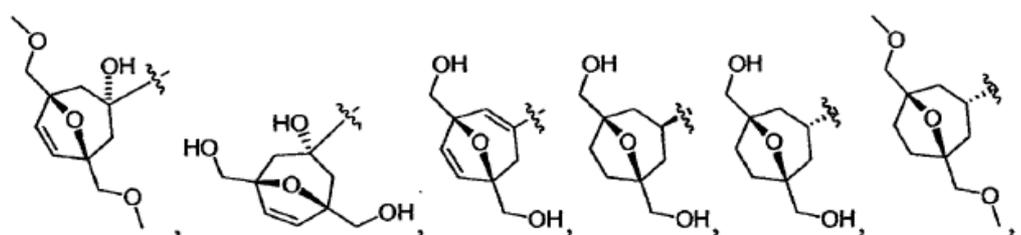
25



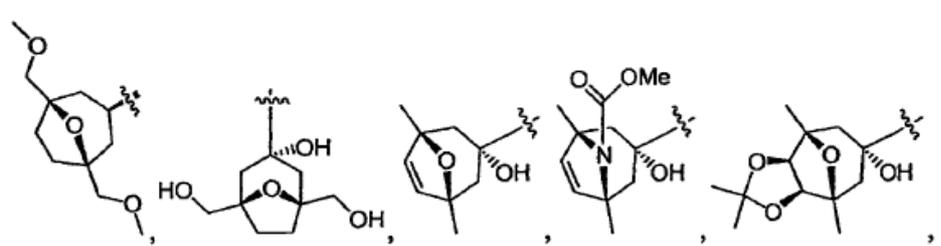
30

Z es H;
X es

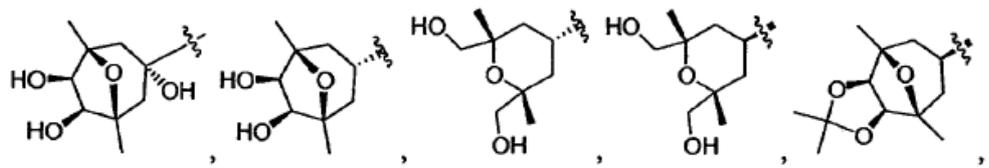
35



45



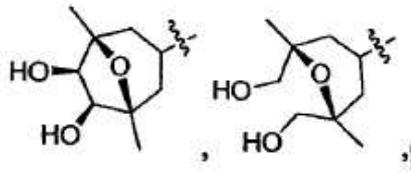
55



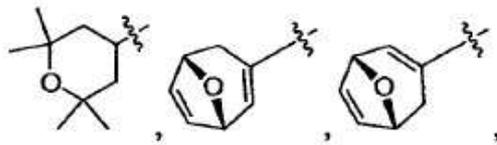
60

65

5

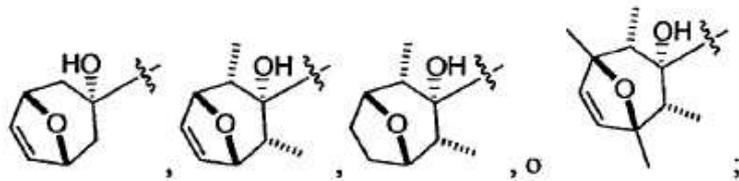


10



15

20



25

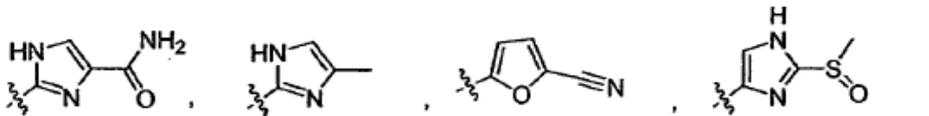
y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

30

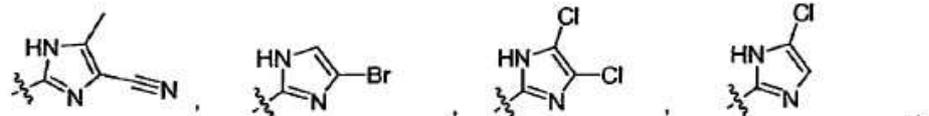
3. Compuesto según la reivindicación 2 en el que:

W es

35

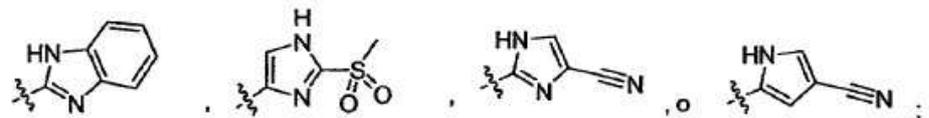


40



45

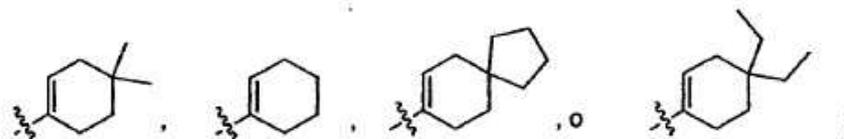
50



55

R² es

60



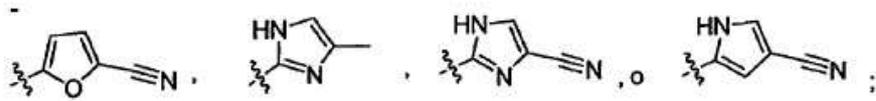
65

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

4. Compuesto según la reivindicación 3 en el que:

W es

5



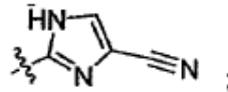
10

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

5. Compuesto según la reivindicación 4 en el que:

15

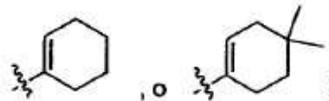
W es



20

R² es

25



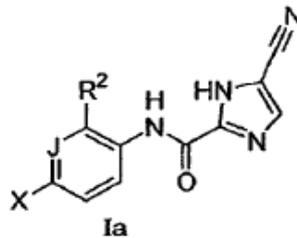
30

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

6. Compuesto según la reivindicación 1 de Fórmula la:

35

40

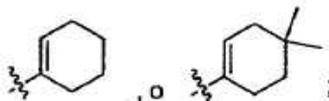


45

en el que:

50

R² es

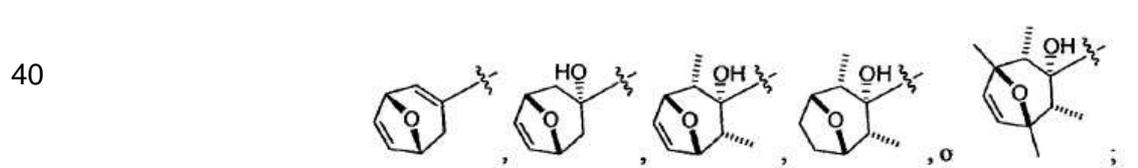
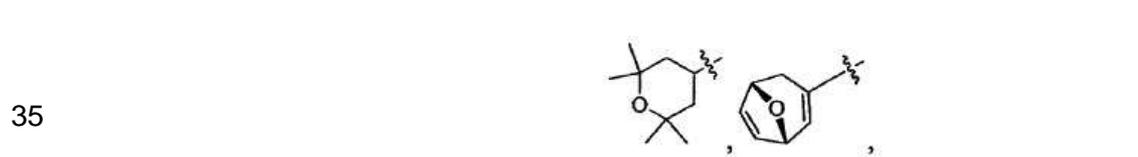
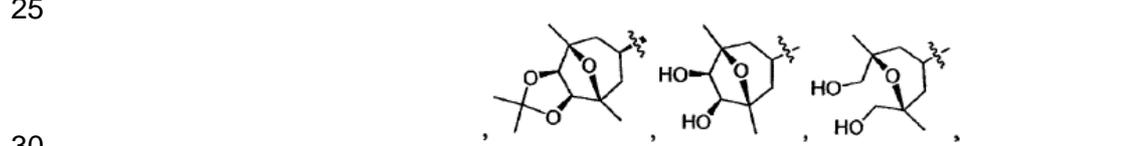
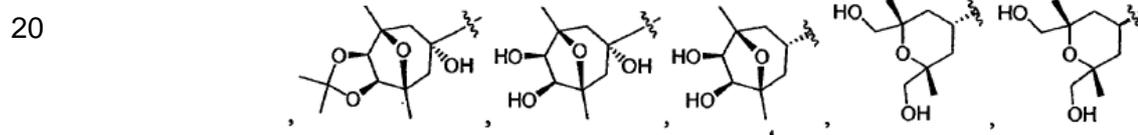
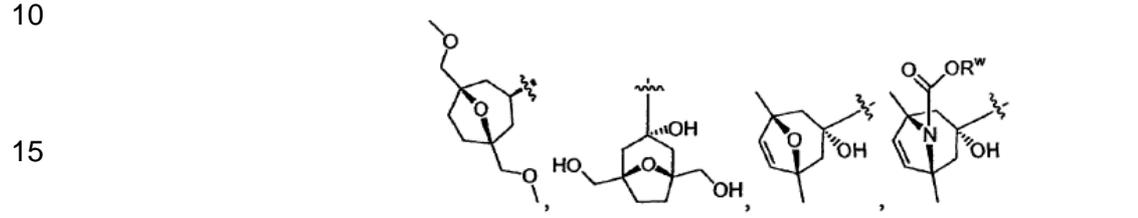
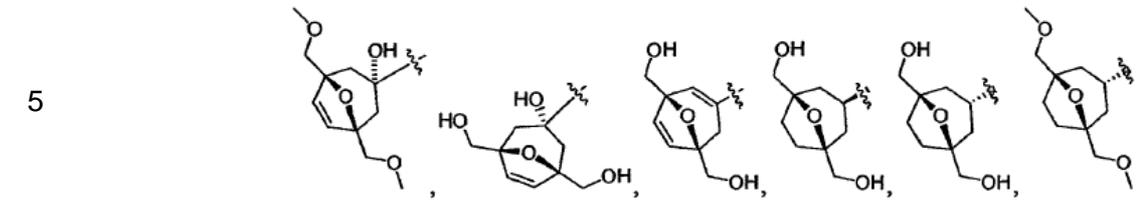


55

J es CH o N; y
X es

60

65



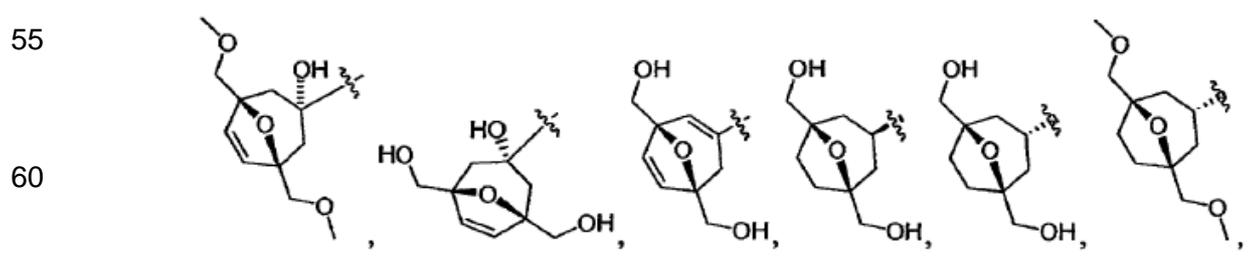
35

40

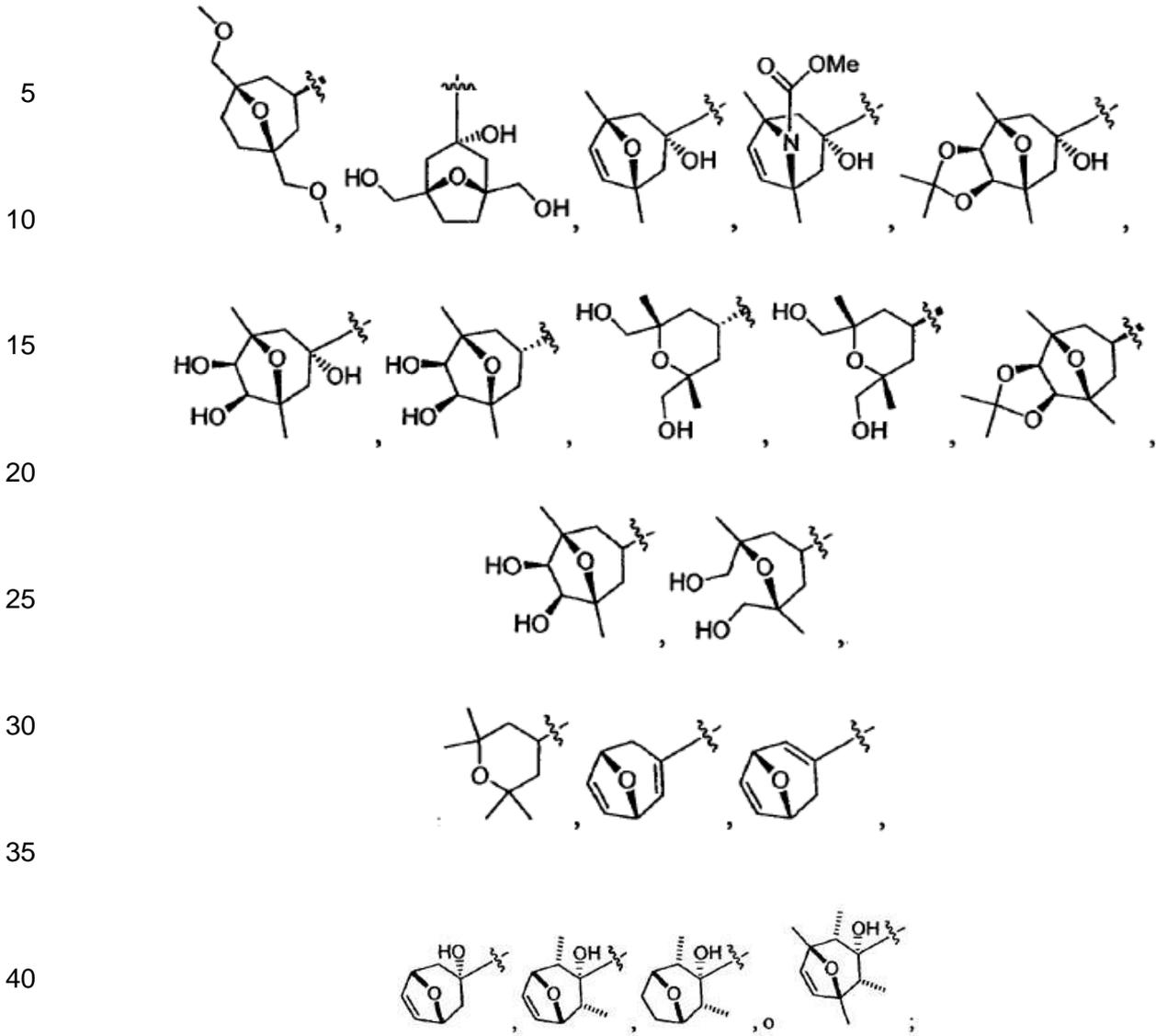
45 en el que R^w es H, -alquilo $C_{(1-4)}$, $-CO_2$ alquilo $C_{(1-4)}$, $-CONH_2$, $-CONH$ alquilo $C_{(1-4)}$, $-CON$ (alquilo $C_{(1-4)})_2$ o $-CO$ alquilo $C_{(1-4)}$;

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

55 7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que X es

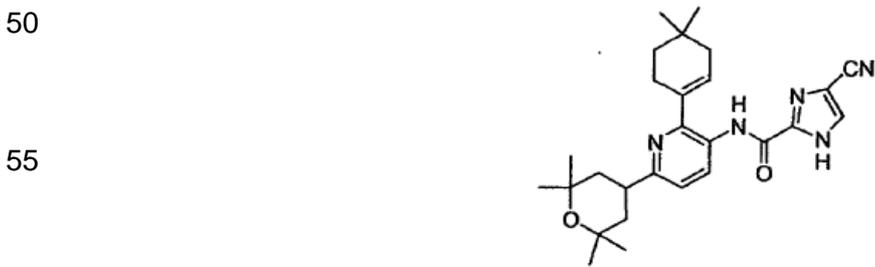


65



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

8. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula



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

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

65

10. Al menos un compuesto según la reivindicación 1, para utilizarse en un método de tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en la osteoporosis, la enfermedad de Paget, la artritis reumatoide y otras formas de artritis inflamatoria, la osteoartritis, el fallo protésico, el sarcoma osteolítico, el mieloma, y la metástasis tumoral a hueso.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FIG. 1

XPRD de sal sulfato de [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahydro-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

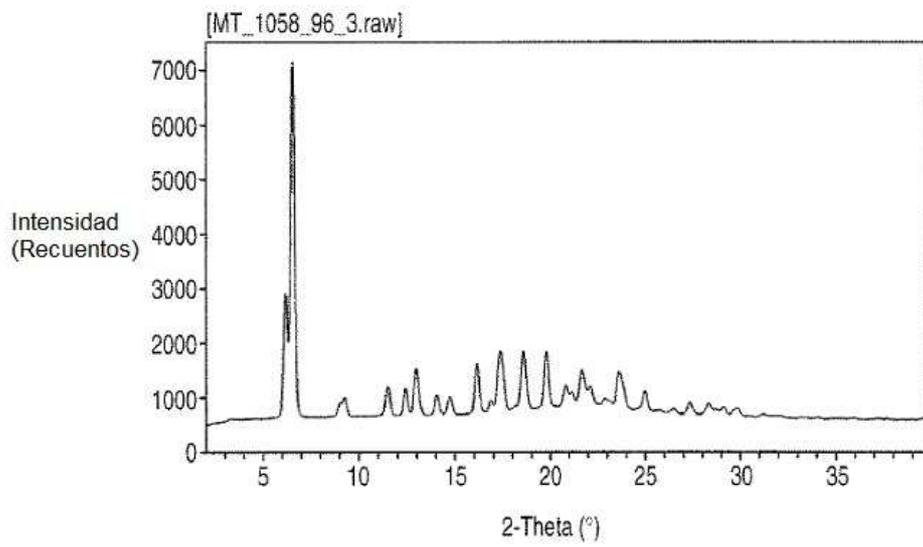


FIG. 2

XPRD de sal sódica de [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidropiran-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (Forma A)

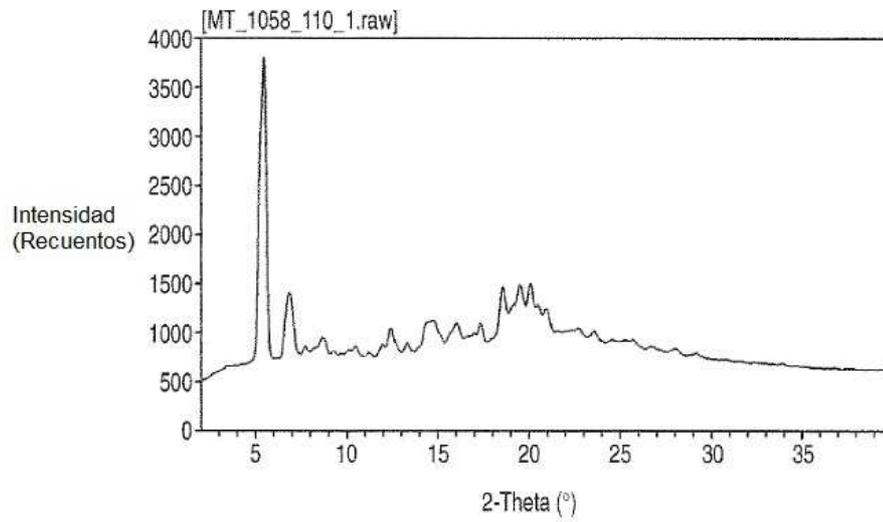


FIG. 3

XPRD de sal sódica de [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidropiran-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (Forma B)

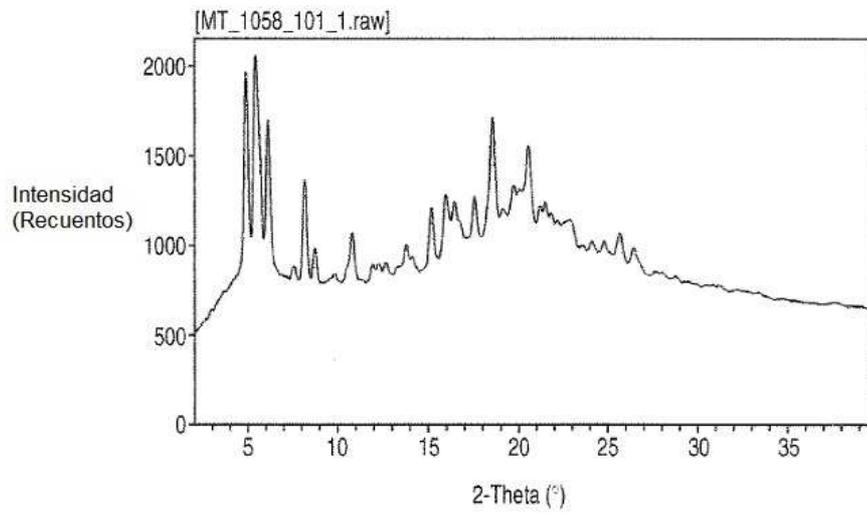
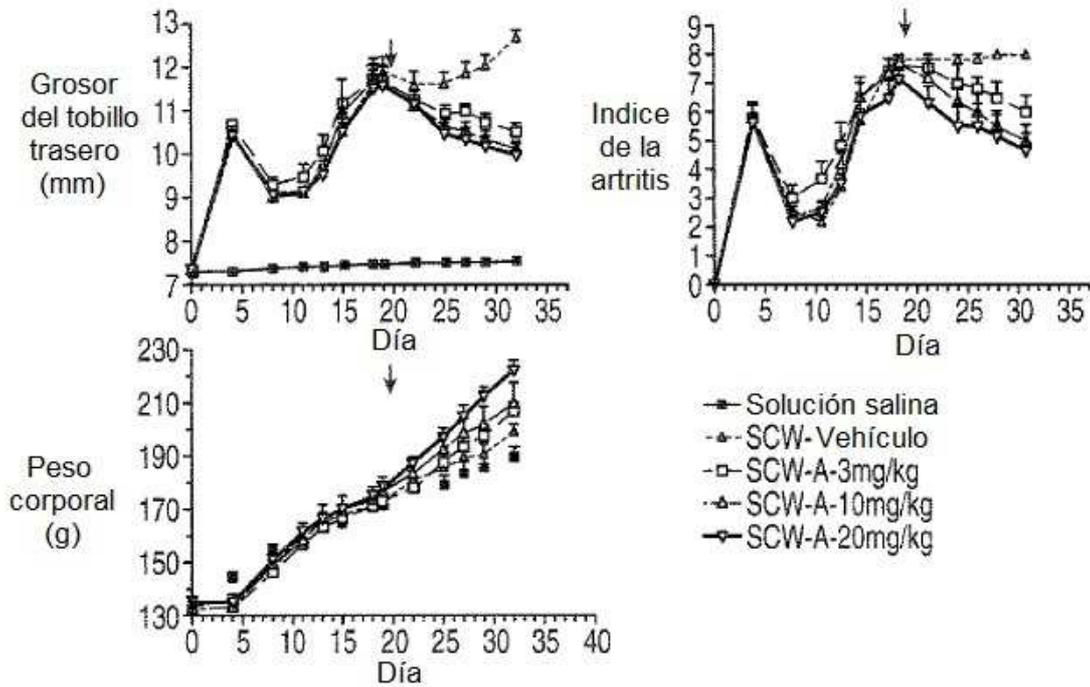


FIG. 4

El Compuesto A revertía la inflamación del tobillo y la pata durante la fase crónica de la artritis inducida por SCW y potenciaba el aumento de peso.

La administración por vía oral, dos veces al día, comenzó el día 20. Las anchuras de los tobillos se determinaron mediante mediciones con calibrador. Se asignó a los tobillos una puntuación clínica basándose en el eritema y en la inflamación, de la siguiente manera: 1 = sólo el tobillo; 2 = el tobillo y la mitad proximal de la articulación del tarso; 3 = el tobillo y toda la articulación del tarso; 4 = toda la pata implicada, incluidos los dedos.



Grosor					Puntuación				
	Día 25	Día 27	Día 29	Día 32		Día 25	Día 27	Día 29	Día 32
	Vehículo	Vehículo	Vehículo	Vehículo		Vehículo	Vehículo	Vehículo	Vehículo
A-3mg/kg			P<0.01	P<0.01	A-3mg/kg				P<0.05
A-10mg/kg		P<0.01	P<0.01	P<0.01	A-10mg/kg			P<0.05	P<0.01
A-20mg/kg	P<0.01	P<0.01	P<0.01	P<0.01	A-20mg/kg	P<0.05	P<0.05	P<0.01	P<0.01