

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 536**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.09.2012 PCT/US2012/054900**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.03.2013 WO13040059**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2012 E 12761865 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017 EP 2755965**

54 Título: **Imidazol-aminas novedosas como moduladores de la actividad cinasa**

30 Prioridad:

12.09.2011 US 201161533601 P

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

29.11.2017

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**HUCK, BAYARD R.;
CHEN, XIAOLING;
XIAO, YUFANG;
LAN, RUOXI;
DESELM, LIZBETH CELESTE;
QIU, HUI;
NEAGU, CONSTANTIN;
BANKSTON, DONALD y
JONES, CHRISTOPHER CHARLES VICTOR**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 644 536 T3

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

DESCRIPCIÓN

Imidazol-aminas novedosas como moduladores de la actividad cinasa

Campo de la invención

5 La invención se refiere a una serie de compuestos de imidazol-amina que son de utilidad en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como cáncer en mamíferos. También está comprendido por la presente invención el uso de tales compuestos en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en mamíferos, en especial en seres humanos y composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

Sumario de la técnica relacionada

10 Las proteína cinasas constituyen una gran familia de enzimas relacionadas estructuralmente que son responsables del control de una amplia variedad de procesos de transducción de señales dentro de la célula (Hardie, G. y Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book*. I and II, Academic Press, San Diego, CA). Las cinasas pueden clasificarse en familias según los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteína tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos, etc.). Se han identificado motivos de secuencia que en general corresponden a cada una de estas familias de cinasas (por ejemplo, Hanks, S. K., Hunter, T., *FASEB J.*, 9:576-596 (1995); Knighton, et al., *Science*, 253:407-414 (1991); Hiles, 15 et al., *Cell*, 70:419-429 (1992); Kunz, et al., *Cell*, 73:585-596 (1993); García-Bustos, et al., *EMBO J.*, 13:2352-2361 (1994)). Las proteína cinasas pueden caracterizarse por sus mecanismos de regulación. Estos mecanismos incluyen, por ejemplo, autofosforilación, transfosforilación por otras cinasas, interacciones de proteína-proteína, interacciones de proteína-lípido e interacciones de proteína-polinucleótido. Una proteína cinasa individual puede estar regulada por más de un mecanismo.

20 Las cinasas regulan muchos procesos celulares diferentes incluyendo, pero sin limitación, proliferación, diferenciación, apoptosis, motilidad, transcripción, traducción y otros procesos de señalización, mediante la adición de grupos fosfato a proteínas diana. Estos acontecimientos de fosforilación actúan como interruptores moleculares encendido/apagado que pueden modular o regular la función biológica de la proteína diana. La fosforilación de proteínas diana se produce en respuesta a una variedad de señales extracelulares (hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento y de diferenciación, etc.), acontecimientos del ciclo celular, estrés medioambiental o nutricional, etc. La proteína cinasa apropiada funciona en las rutas de señalización para activar o inactivar (ya sea directa o indirectamente), por ejemplo, una enzima metabólica, proteína de regulación, receptor, proteína citoesquelética, bomba o canal iónico o factor de transcripción. Una señalización no controlada debida al control defectuoso de la fosforilación de proteínas se ha implicado en varias enfermedades que incluyen, por ejemplo, inflamación, cáncer, alergia/asma, enfermedades y estados del sistema inmunitario, enfermedades y estados del sistema nervioso central y angiogénesis.

25 La proteína cinasa 70S6K, la proteína cinasa ribosómica de 70 kDa p70S6K (también conocida como SK6, p70/p85 S6 cinasa, p70/p85 ribosómica S6 cinasa y p70S6K), es un miembro de la subfamilia AGC de proteína cinasas. p70S6K es una serina-treonina cinasa que es un componente de la ruta de la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K)/AKT. p70S6K es posterior a PI3K y la activación se produce mediante fosforilación en varios sitios en respuesta a numerosos mitógenos, hormonas y factores de crecimiento. La actividad de p70S6K también está bajo el control de un complejo que contiene mTOR (TORC1) dado que la rapamicina actúa para inhibir la actividad de p70S6K. p70S6K está regulada por las dianas AKT y PKC ζ , posterior a PI3K. Akt fosforila directamente e inactiva TSC2, activando así mTOR. Además, estudios con alelos mutantes de p70S6K que se inhibían por wortmanina pero no por rapamicina sugieren que la ruta de PI3K puede presentar efectos sobre p70S6K independientes de la regulación de la actividad de mTOR.

30 La enzima p70S6K modula la síntesis de proteínas por fosforilación de la proteína ribosómica S6. La fosforilación de S6 se correlaciona con la traducción incrementada de componentes de codificación de ARNm del aparato de traducción, incluyendo proteínas ribosómicas y factores de elongación de la traducción cuya expresión aumentada es esencial para el crecimiento y la proliferación celulares. Estos ARNm contienen una extensión de oligopirimidina en su inicio de transcripción en 5' (denominado 5' TOP), que se ha demostrado que es esencial para su regulación al nivel de la traducción.

35 Además de su implicación en la traducción, la activación de p70S6K también se ha implicado en el control del ciclo celular, la diferenciación de células neuronales, la regulación de la motilidad celular y una respuesta celular que es importante en metástasis tumorales, la respuesta inmunitaria y la reparación tisular. Los anticuerpos frente a p70S6K suprimen la respuesta mitogénica que da entrada a fibroblastos de rata en la fase S, indicación de que la función de p70S6K es esencial para la progresión de la fase G1 a S en el ciclo celular. Además, la inhibición de la proliferación del ciclo celular en la fase G1 a S del ciclo celular por rapamicina se ha identificado como una consecuencia de la inhibición de la producción de la forma hiperfosforilada, activada de p70S6K.

Un papel de p70S6K en la proliferación de células tumorales y la protección de células de la apoptosis está respaldado basándose en su participación en la transducción de señales del receptor del factor de crecimiento, la sobreexpresión y la activación en tejidos tumorales. Por ejemplo, los análisis de transferencia de tipo Northern y de inmunotransferencia de tipo Western revelaron que la amplificación del gen de PS6K estaba acompañada por aumentos correspondientes en la expresión de ARNm y proteínas, respectivamente (Cancer Res. (1999) 59: 1408-11-Localization of PS6K to Chromosomal Region 17q23 and Determination of Its Amplification in Breast Cancer).

El cromosoma 17q23 está amplificado en hasta el 20% de los tumores de mama primarios, en el 87% de los tumores de mama con mutaciones de BRCA2 y en el 50% de los tumores con mutaciones de BRCA1, así como otros tipos de cáncer tales como cáncer de páncreas, vejiga y neuroblastoma (véase M. Barlund, O. Monni, J. Kononen, R. Cornelison, J. Torhorst, G. Sauter, O.-P. Kallioniemi y Kallioniemi A., Cancer Res., 2000, 60:5340-5346). Se ha demostrado que las amplificaciones de 17q23 en cáncer de mama implican los genes PAT1, RAD51C, PS6K y SIGMA1B (Cancer Res. (2000): 60, págs. 5371-5375).

El gen de p70S6K se ha identificado como un diana de amplificación y sobreexpresión en esta región y se ha observado una asociación estadísticamente significativa entre amplificación y mal pronóstico. Se ha observado inhibición clínica de la activación de p70S6K en pacientes con carcinoma renal tratados con CCI-779 (éster de rapamicina), un inhibidor de la cinasa mTOR anterior. Se notificó una asociación lineal significativa entre progresión de la enfermedad e inhibición de la actividad de p70S6K. En respuesta al estrés energético, el supresor tumoral LKB1 activa AMPK que fosforila el complejo TSC1/2 y permite que inactive la ruta de mTOR/p70S6K. Las mutaciones en LKB1 producen el síndrome de Peutz-Jeghers (PJS, por sus siglas en inglés), donde los pacientes con PJS tienen 15 veces más probabilidad de desarrollar cáncer que la población general. Además, 1/3 de los adenocarcinomas de pulmón albergan mutaciones de LKB1 inactivantes. Se ha implicado p70S6K en enfermedades y trastornos metabólicos. Se ha notificado que la ausencia de p70S6K protege contra obesidad inducida por la edad y la dieta a la vez que mejora la sensibilidad a la insulina. El papel para p70S6K en enfermedades y trastornos metabólicos tales como obesidad, diabetes, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperaminoacidemia e hiperlipidemia se sustenta basándose en los hallazgos.

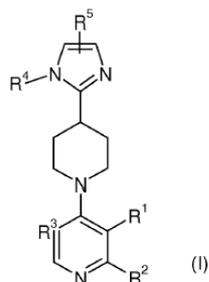
Los compuestos descritos como apropiados para la inhibición de p70S6K se dan a conocer en los documentos WO 03/064397, WO 04/092154, WO 05/054237, WO 05/056014, WO 05/033086, WO 05/117909, WO 05/039506, WO 06/120573, WO 06/136821, WO 06/071819, WO 06/131835, WO 08/140947, WO 10/056563, WO 10/093419, WO 12/013282, WO 12/016001 y WO 12/069146.

Descripción de la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar compuestos novedosos que modulen la actividad cinasa. Esta modulación de la proteína cinasa incluye, pero no se limita a, la inhibición de p70S6K y la inhibición de AKT útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, en especial aquellas relacionadas con la hiperactividad de las proteínas cinasas mencionadas anteriormente, tales como cáncer en mamíferos, con propiedades farmacológicas superiores tanto con respecto a sus actividades como con respecto a sus características de solubilidad, aclaramiento metabólico y biodisponibilidad.

Como resultado, esta invención proporciona compuestos de piridinilamina y pirimidinilo heterocíclicos, novedosos y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos de los mismos, que son inhibidores de cinasa y son útiles en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Los compuestos se definen por la fórmula (I):



y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de sales, de los mismos, en la que:

R¹ es Hal, LA, OH, O(LA), NH₂ y/o NH(LA), N(LA)₂, NO₂, CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), CONH₂, CONH(LA), CON(LA)₂, NHCO(LA), NHCONH(LA), NHCONH₂, NHSO₂(LA), CHO, CO(LA), SO₂NH₂, SO₂(LA), o un homo o

5 heterociclo aromático o alifático, mono o bicíclico que tiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos de N, S y/u O y 4, 5 ó 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de esqueleto que puede no estar sustituido o, independientemente entre sí, mono-, di- o trisustituido con Hal, LA, OH, O(LA), NH₂ y/o NH(LA), N(LA)₂, NO₂, CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), CONH₂, CONH(LA), CON(LA)₂, NHCO(LA), NHCONH(LA), NHCONH₂, NHSO₂(LA), CHO, CO(LA), SO₂NH₂, SO₂(LA) y/o SO₂Hal o un alquilo cíclico o lineal ramificado o no ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH₂ pueden reemplazarse por un átomo de O y/o por un grupo -NH-, NH(LA), -CO-, -NHCO- o -CH=CH-, y/o en el que un grupo CH puede reemplazarse por -N-;

R² es H, NH₂, NH(LA), N(LA)₂ o NHCO(LA);

R³ es N o CH;

10 R⁴ es H, un grupo alquilo mono o bicíclico o lineal ramificado o no ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH₂ pueden reemplazarse por un grupo -O-, -NH- y/o en el que uno o dos grupos CH pueden reemplazarse por -N-,

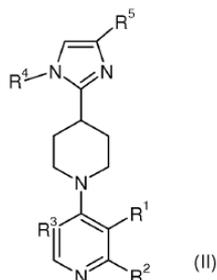
y/o en el que 1, 2 ó 3 átomos de H pueden reemplazarse por Hal u OH,

15 R⁵ es un homo o heterociclo alifático o aromático monocíclico que tiene 0, 1 ó 2 átomos de N, S y/u O y 5 ó 6 átomos de esqueleto que puede no estar sustituido o, independientemente entre sí, mono-, di- o trisustituido con Hal, LA, OH, O(LA), NH₂ y/o NH(LA), N(LA)₂, NO₂, CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), CONH₂, CONH(LA), CON(LA)₂, NHCO(LA), NHCONH(LA), NHCONH₂, NHSO₂(LA), CHO, CO(LA), SO₂NH₂, SO₂(LA);

Hal: es F, Cl, Br o I, y

20 LA es una cadena de hidrocarburo lineal, saturada o parcialmente insaturada, ramificada o no ramificada que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, en la que 1, 2 ó 3 átomos de H pueden reemplazarse por Hal.

En una realización preferida los compuestos de la invención se ajustan a la fórmula (II) en la que todos los sustituyentes tienen los significados indicados para la fórmula (I):



25 En una realización adicional preferida los compuestos de la invención se ajustan a las subfórmulas 1 a 19 de las fórmulas (I) o (II), en las que:

en la subfórmula 1

R¹ es Hal, LA, O(LA), CN, CONH₂, o un homo o heterociclo aromático o alifático monocíclico que tiene 0, 1 ó 2 átomos de N u O y 5 ó 6 átomos de esqueleto,

en la subfórmula 2

30 R² es NH₂,

en la subfórmula 3

R³ es N,

en la subfórmula 4

35 R⁴ es alquilo monocíclico o lineal, ramificado o no ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH₂ pueden reemplazarse por -O- o -NH-, y/o en el que uno o dos grupos CH pueden

reemplazarse por -N-,

en la subfórmula 5

R⁵ es ciclohexilo, fenilo o piridilo, que está mono o disustituido o no sustituido con Hal o LA,

en la subfórmula 6

- 5 R¹ es Hal, LA, O(LA), CN, CONH₂, o un homo o heterociclo aromático o alifático monocíclico que tiene 0, 1 ó 2 átomos de N u O y 5 ó 6 átomos de esqueleto,

R² es NH₂,

R³ es N,

en la subfórmula 7

- 10 R² es NH₂,

R³ es N,

R⁴ es alquilo monocíclico o lineal, ramificado o no ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH₂ pueden reemplazarse por un grupo -O-, -NH-, y/o en el que uno o dos grupos CH pueden reemplazarse por -N-,

- 15 en la subfórmula 8

R² es NH₂,

R³ es N,

R⁵ es ciclohexilo, fenilo o piridilo, que está mono o disustituido o no sustituido con Hal o LA,

en la subfórmula 9

- 20 R¹ es Hal, LA, O(LA), CN, CONH₂, o un homo o heterociclo aromático o alifático monocíclico que tiene 0, 1 ó 2 átomos de N u O y 5 ó 6 átomos de esqueleto,

R² es NH₂,

R³ es N,

R⁵ es ciclohexilo, fenilo o piridilo, que está mono o disustituido o no sustituido con Hal o LA,

- 25 en la subfórmula 10

R¹ es Hal, LA, O(LA), CN, CONH₂, o un homo o heterociclo aromático o alifático monocíclico que tiene 0, 1 ó 2 átomos de N u O y 5 ó 6 átomos de esqueleto,

R² es NH₂,

R³ es N,

- 30 R⁴ es alquilo monocíclico o lineal, ramificado o no ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH₂ pueden reemplazarse por un -O- o -NH-, y/o en el que uno o dos grupos CH pueden reemplazarse por -N-,

en la subfórmula 11

R² es NH₂,

R³ es N,

R⁴ es alquilo monocíclico o lineal, ramificado o no ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH₂ pueden reemplazarse por -O- o -NH-, y/o en el que uno o dos grupos CH pueden reemplazarse por -N-,

5 R⁵ es ciclohexilo, fenilo o piridilo, que está mono o disustituido o no sustituido con Hal o LA,

en la subfórmula 12

R¹ es Hal, LA, O(LA), CN, CONH₂, o un homo o heterociclo aromático o alifático monocíclico que tiene 0, 1 ó 2 átomos de N u O y 5 ó 6 átomos de esqueleto,

R² es NH₂,

10 R³ es N,

R⁴ es alquilo monocíclico o lineal, ramificado o no ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH₂ pueden reemplazarse por -O- o -NH-, y/o en el que uno o dos grupos CH pueden reemplazarse por -N-,

R⁵ es ciclohexilo, fenilo o piridilo, que está mono o disustituido o no sustituido con Hal o LA,

15 en la subfórmula 13

R¹ es Cl, CN, CONH₂, isopropilo, isopropiloxilo, etilo, etenilo, etiloxilo,

R² es NH₂,

R³ es N,

en la subfórmula 14

20 R² es NH₂,

R³ es N,

R⁴ es alquilo monocíclico ramificado que tiene 5, 6 ó 7 átomos de C, de los que 3 ó 4 átomos de C son átomos de anillo, y en el que un grupo CH₂ puede reemplazarse por -O- o -NH-, y/o en el que un grupo CH puede reemplazarse por -N-,

25 o alquilo lineal ramificado o no ramificado que tiene 5, 6 ó 7 átomos de C, en el que un grupo CH₂ puede reemplazarse por -O- o -NH-, y/o en el que un grupo CH puede reemplazarse por -N-,

en la subfórmula 15

R² es NH₂,

R³ es N,

30 R⁵ es fenilo o piridilo, que está para-sustituido con Hal y/o meta-sustituido con Hal o LA,

en la subfórmula 16

R¹ es Cl, CN, CONH₂, isopropilo, isopropiloxilo, etilo, etenilo, etiloxilo,

R² es NH₂,

R³ es N,

35 R⁴ es alquilo monocíclico ramificado que tiene 5, 6 ó 7 átomos de C, de los que 3 ó 4 átomos de C son átomos de anillo, y en el que un grupo CH₂ puede reemplazarse por -O- o -NH-, y/o en el que un grupo CH puede reemplazarse

por -N-,

o alquilo lineal ramificado o no ramificado que tiene 5, 6 ó 7 átomos de C, en el que un grupo CH₂ puede reemplazarse por -O- o -NH-, y/o en el que un grupo CH puede reemplazarse por -N-,

en la subfórmula 17

5 R¹ es Cl, CN, CONH₂, isopropilo, isopropiloxilo, etilo, etenilo, etiloxilo,

R² es NH₂,

R³ es N,

R⁵ es fenilo o piridilo, que está para-sustituido con Hal y/o meta-sustituido con Hal o LA,

en la subfórmula 18

10 R² es NH₂,

R³ es N,

R⁴ es alquilo monocíclico ramificado que tiene 5, 6 ó 7 átomos de C, de los que 3 ó 4 átomos de C son átomos de anillo, y en el que un grupo CH₂ puede reemplazarse por -O- o -NH-, y/o en el que un grupo CH puede reemplazarse por -N-,

15 o alquilo lineal ramificado o no ramificado que tiene 5, 6 ó 7 átomos de C, en el que un grupo CH₂ puede reemplazarse por -O- o -NH-, y/o en el que un grupo CH puede reemplazarse por -N-,

R⁵ es fenilo o piridilo, que está para-sustituido con Hal y/o meta-sustituido con Hal o LA,

en la subfórmula 19

R¹ es Cl, CN, CONH₂, isopropilo, isopropiloxilo, etilo, etenilo, etiloxilo,

20 R² es NH₂,

R³ es N,

R⁴ es alquilo monocíclico ramificado que tiene 5, 6 ó 7 átomos de C, de los que 3 ó 4 átomos de C son átomos de anillo, y en el que un grupo CH₂ puede reemplazarse por -O- o -NH-, y/o en el que un grupo CH puede reemplazarse por -N-,

25 o alquilo lineal ramificado o no ramificado que tiene 5, 6 ó 7 átomos de C, en el que un grupo CH₂ puede reemplazarse por -O- o -NH-, y/o en el que un grupo CH puede reemplazarse por -N-,

R⁵ es fenilo o piridilo, que está para-sustituido con Hal y/o meta-sustituido con Hal o LA,

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

30 En realizaciones incluso más preferidas, los sustituyentes designados R¹, R⁴ y R⁵ en la fórmula (I), anteriormente, se definen tal como sigue [con los sustituyentes no modificados de fórmula (I) restantes tal como se definió anteriormente]:

35 R¹ es formamida; etilo; isopropilo, Hal; etoxilo, isopropoxilo, vinilo; carbonitrilo; 1H-pirazol-4-ilo; 2,2,2-trifluoroetoxilo; 4-fluorofenilo; 4-metoxifenilo; 5-isoxazol-4-ilo; metoxilo; 1H-pirrol-3-ilo; 5-isoxazol-4-ilo; ciclobutilo; ciclopropilo; 5-ciclopent-1-enilo; isopropenilo; hidroximetilo, 3,4-difluorofenilo; 3-fluorofenilo; 2-fluorofenilo; piridin-4-ilo; 6-aminopiridin-3-ilo; 2-metil-tiazol-5-ilo; 6-metilpiridin-3-ilo; piridin-3-ilo; 4-hidroximetilfenilo; (E)-2-etoxi-vinilo y metilo;

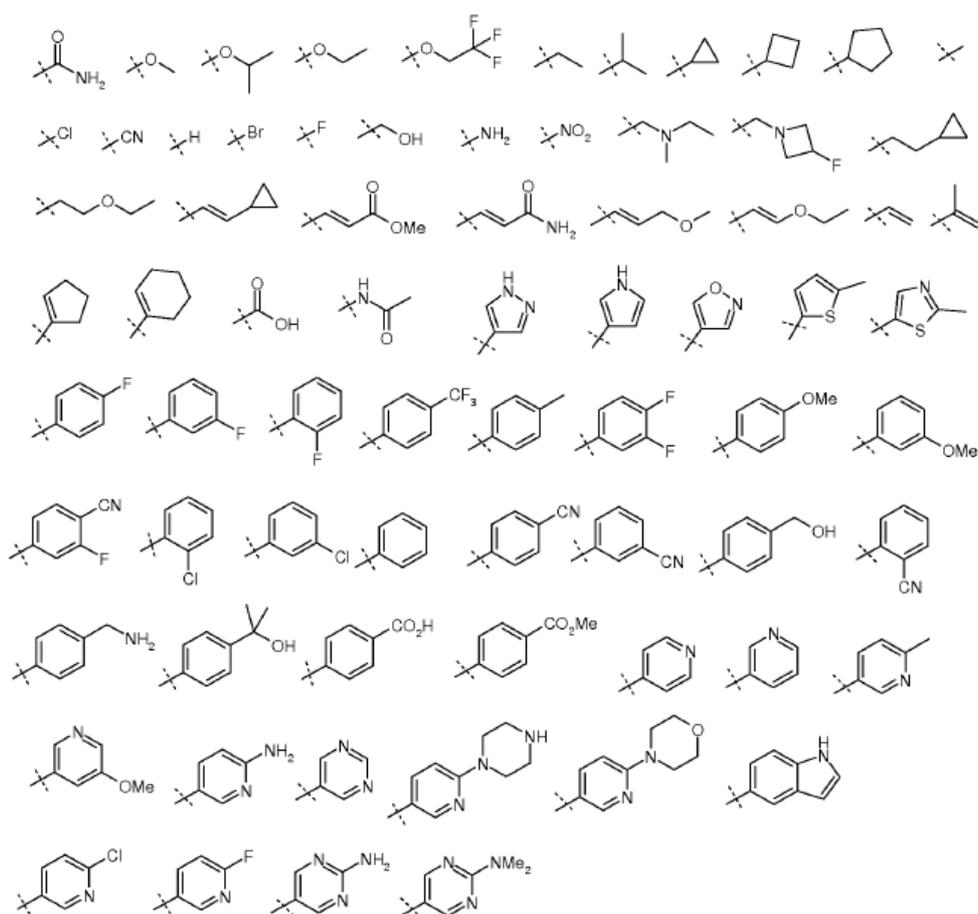
R⁴ es 2-azetidín-1-il-etilo; 2-dimetilaminoetilo; 2-metilaminoetilo; 2-etilaminoetilo; 2-isopropilaminoetilo; 2-ciclopropilmetilaminoetilo; 2-metoxietilaminoetilo; 2-ciclopropilaminoetilo; 2-aminoetilo; 2-ciclopentilaminoetilo; 1-piperidín-4-ilo; 1-pirrolidín-3-ilo; 1-azetidín-3-il-metilo; 1-metil-azetidín-3-il-metilo; 2-pirrolidín-1-il-etilo; 2-terc-butilaminoetilo; 2-ciclopropilaminoetilo; 2-etilisopropilaminoetilo; 2-dietilaminoetilo; 2-isobutilaminoetilo; 2-(1,1-

dimetilpropilamino)-etilo; 2-(isopropilmetilamino)-etilo; 1-pirrolidin-2-il-metilo; 1-azetidin-2-il-metilo; azetidin-3-ilo; 2-(2-dimetilaminoetil-metilamino)etilo; 2-(2-metoxietil-metilamino)-etilo; 2-piperidin-1-il-etilo; 2-(2-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-6-il)-etilo; 2-(6-oxa-1-aza-espiro[3.3]hept-1-il)-etilo; 2-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-etilo; 2-(3-fluoroazetidin-1-il)-etilo; 2-(3,3-difluoroazetidin-1-ilo y 2-(3-metilazetidin-1-il)-etilo;

- 5 R⁵: es 4-fluoro-3-trifluorometilfenilo; 4-fluoro-3-metilfenilo; 2-trifluorometilpiridin-4-ilo; 2-isopropilpiridin-4-ilo; 3-cloro-4-fluorofenilo; ciclohexilo; 3-trifluorometilfenilo; 3-cloro-4-metoxifenilo; 3-cloro-4-metilfenilo; 3-fluoro-4-metoxifenilo; 3-fluoro-4-metilfenilo; 2-terc-butilpiridin-4-ilo; 2-ciclopropilpiridin-4-ilo; 2-etilpiridin-4-ilo; 4-metil-3-trifluorometilfenilo; 3-difluorometoxi-4-fluorofenilo; 1H-pirazol-4-ilo; isoxazol-4-ilo; 4-difluorometoxifenilo; fenilo; tiofen-3-ilo; furan-3-ilo; 6-cloro-piridin-2-ilo; 2-fluoropiridin-4-ilo; 6-trifluorometilpiridin-2-ilo; 3-clorofenilo; 3-fluorofenilo; 4-fluoro-3-metoxifenilo; 3,4-difluorofenilo; 4-fluorofenilo; 4-clorofenilo; 2-fluorofenilo; 5-cloro-6-fluoropiridin-3-ilo; 2-metilpiridin-4-ilo y 3-trifluorometoxifenilo.
- 10

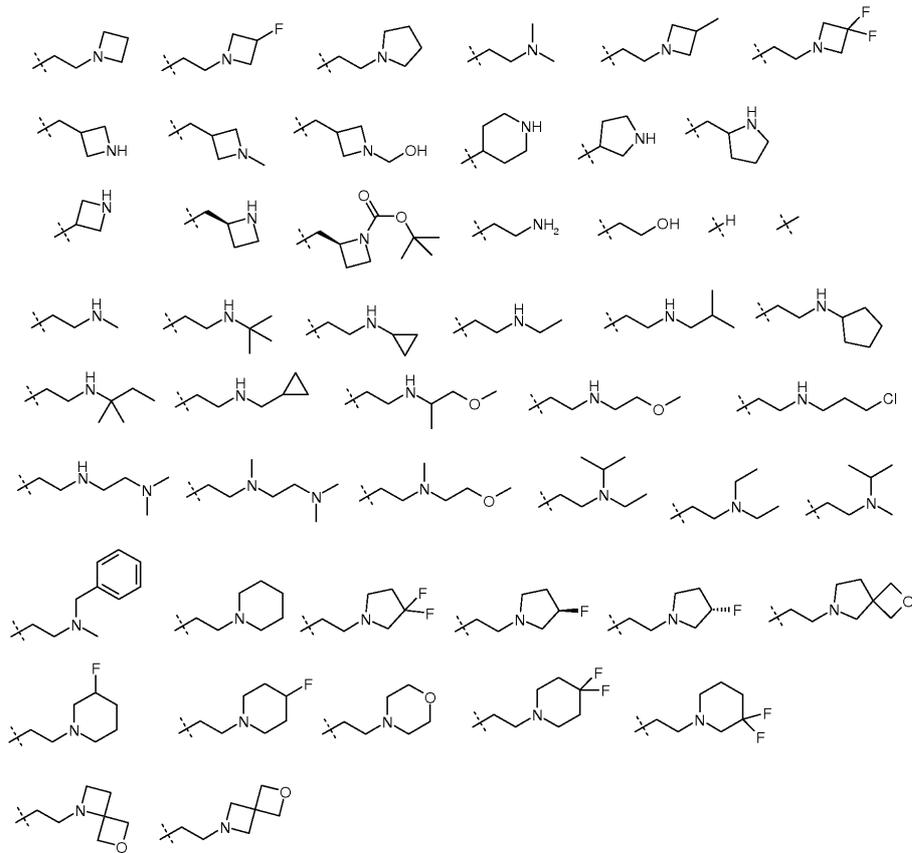
En otras realizaciones preferidas los sustituyentes designados R¹, en la fórmula (I), se exponen en la tabla 1.

Tabla 1: Sustituyentes preferidos para R¹ en la fórmula (I):



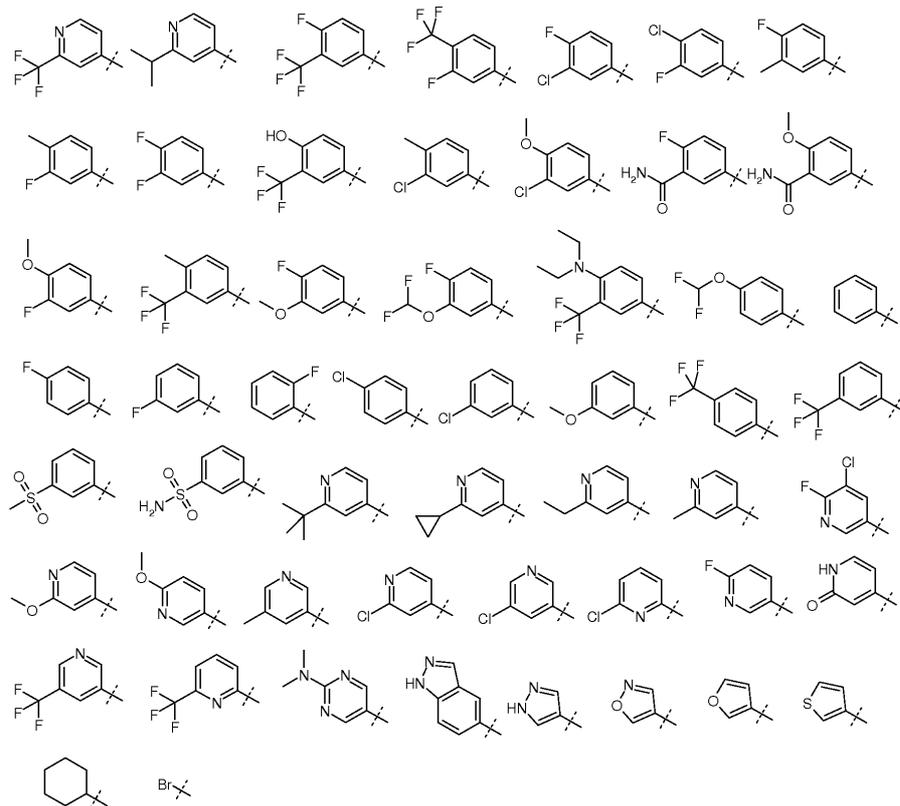
- 15 En otras realizaciones preferidas los sustituyentes designados R⁴, en la fórmula (I), se exponen en la tabla 2.

Tabla 2: Sustituyentes preferidos para R⁴ en la fórmula (I):



En otras realizaciones preferidas los sustituyentes designados R⁵, en fórmula (I), se exponen en la tabla 3.

Tabla 3: Sustituyentes preferidos para R⁵ en la fórmula (I):



En general, todos los residuos que aparecen más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir son independientes entre sí.

5 Cuando puede producirse tautomería, por ejemplo, tautomería de ceto-enol, de compuestos de la presente invención o sus profármacos, las formas individuales, por ejemplo, la forma ceto o la forma enol se reivindican por separado y junta como mezclas en cualquier razón. Lo mismo se aplica para estereoisómeros, por ejemplo, enantiómeros, isómeros cis/trans, confórmers y similares. Si se desea, los isómeros pueden separarse por medio de métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía líquida. Lo mismo se aplica para enantiómeros, por ejemplo, usando fases estacionarias quirales. Además, los enantiómeros pueden aislarse convirtiéndolos en diastereómeros, es decir, acoplándolos con un compuesto auxiliar enantioméricamente puro, posterior separación de los diastereómeros resultantes y escisión del residuo auxiliar. Alternativamente, cualquier enantiómero de un compuesto de la presente invención puede obtenerse a partir de síntesis estereoselectiva usando materiales de partida ópticamente puros.

15 Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos. En los casos en los que los compuestos de la presente invención contienen uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también comprende sus correspondientes sales farmacéutica o toxicológicamente aceptables, en particular sus sales de utilidad farmacéutica. Así, los compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos pueden estar presentes en forma de sal, y pueden usarse según la invención, por ejemplo, como sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o como sales de amonio. Los ejemplos más precisos de tales sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoniaco o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de la presente invención que contienen uno o más grupos básicos, es decir, grupos que pueden protonarse, pueden estar presentes en forma salina y pueden usarse según la invención en forma de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos apropiados incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfamínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico y otros ácidos conocidos por los expertos en la técnica. Si los compuestos de la presente invención contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas salinas mencionadas, sales internas o betaínas (zwitteriones). Las respectivas sales pueden obtenerse por medio de métodos convencionales que conoce un experto en la técnica, por ejemplo, poniéndolos en contacto con un ácido o base orgánico o inorgánico en un disolvente o dispersante o por intercambio aniónico o catiónico con otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de la presente invención que, debido a baja compatibilidad fisiológica, no son directamente apropiados para su uso en productos farmacéuticos pero que pueden usarse, por ejemplo, como productos intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

40 El término "sustituido" se refiere preferiblemente a la sustitución con los sustituyentes mencionados anteriormente, cuando es posible una pluralidad de grados diferentes de sustitución, a menos que se indique otra cosa.

Todas las sales fisiológicamente aceptables, los derivados, solvatos, solvatos de sales, y estereoisómeros de estos compuestos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, también son según la invención.

45 Los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) pueden tener uno o más centros de quiralidad. Por consiguiente, pueden aparecer en diversas formas enantioméricas y pueden estar en forma racémica u ópticamente activa. Por tanto, la invención también se refiere a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros e hidratos y solvatos de estos compuestos.

50 Puesto que puede diferir la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos según la invención, puede ser deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o incluso los productos intermedios pueden separarse en compuestos enantioméricos mediante medidas químicas o físicas conocidas por el experto en la técnica o incluso emplearse tal cual en la síntesis.

55 En el caso de aminas racémicas, se forman diastereómeros a partir de la mezcla mediante la reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Ejemplos de agentes de resolución adecuados son ácidos ópticamente activos, tales como las formas R y S del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos N-prottegidos adecuadamente (por ejemplo, N-benzoilprolina o N-bencenosulfonilprolina), o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. También es ventajosa la resolución cromatográfica de enantiómeros con la ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de hidratos de carbono o polímeros de metacrilato derivatizados de manera quiral inmovilizados sobre gel de sílice). Eluyentes adecuados para este fin son

mezclas de disolventes acuosos o alcohólicos, tales como, por ejemplo, hexano/isopropanol/acetitrilo, por ejemplo en la razón de 82:15:3. Un método para la resolución de racematos que contienen grupos éster (por ejemplo, ésteres de acetilo), es el uso de enzimas, en particular esterasas.

5 Además, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo como principio activo junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

10 "Composición farmacéutica" significa uno o más principios activos y uno o más componentes inertes que componen el portador, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de dos o más cualesquiera de los componentes o de la disociación de uno o más de los componentes o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los componentes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

15 Una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente uno o más de otros compuestos como principios activos, tales como uno o más compuestos adicionales de la presente invención o un compuesto de profármaco u otros inhibidores de p70S6K. Las composiciones farmacéuticas incluyen composiciones apropiadas para la administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), ocular (oftálica), pulmonar (inhalación nasal o bucal) o administración nasal, a pesar de que la ruta más apropiada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y la gravedad de los estados en tratamiento y de la naturaleza del principio activo. Se pueden presentar convenientemente en una forma de dosificación unitaria y preparar por medio de cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

25 En una realización, dichos compuestos y composición farmacéutica son para el tratamiento de cáncer tal como cáncer de cerebro, de pulmón, de colon, epidermoide, de células escamosas, de vejiga, gástrico, pancreático, de mama, de cabeza, de cuello, renal, de riñón, de hígado, de ovario, de próstata, colorrectal, uterino, rectal, esofágico, testicular, ginecológico, de tiroides, melanoma, tumores malignos hematológicos tales como leucemia mielógena aguda, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica, leucemia de células mieloides, glioma, sarcoma de Kaposi o cualquier otro tipo de tumores sólidos o líquidos. Preferiblemente, el cáncer por tratar se selecciona de cáncer de mama, colorrectal, de pulmón, de próstata o pancreático o glioblastoma.

30 La invención también se refiere al uso de compuestos según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas relacionadas con la hiperactividad de p70S6K, así como enfermedades modulada por la cascada de p70S6K en mamíferos o trastornos mediados por proliferación aberrante, como cáncer e inflamación.

35 La invención también se refiere a un compuesto o una composición farmacéutica para tratar una enfermedad relacionada con la vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

40 En una realización, dicho compuesto o dicha composición farmacéutica es para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, aterosclerosis, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eccema y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro y degeneración macular asociada a la edad.

45 Esta invención también se refiere a un compuesto o una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en combinación con una cantidad de otro agente terapéutico anticancerígeno, en donde las cantidades del compuesto, sal o solvato y del agente quimioterápico son eficaces juntas para inhibir el crecimiento celular anómalo. Muchos agentes terapéuticos anticancerígenos son actualmente conocidos en la técnica. En una realización, el agente terapéutico anticancerígeno es un agente quimioterápico seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis, tales como cilengitida, vacunas tales como BLP-25 y antiandrógenos. En otra realización, el agente terapéutico anticancerígeno es un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en bevacizumab, anticuerpos específicos de CD40, chTNT-1/B, denosumab, zanolimumab, anticuerpos específicos de IGF1R, lantuzumab, edrecolomab, WX G250, rituximab, ticilimumab, trastuzumab y cetuximab. En aún otra realización, el agente terapéutico anticancerígeno es un inhibidor de otra proteína cinasa, tal como Axl, Aurora A, Aurora B, dirk2, epha2, fgfr3, igf1r, IKK2, JNK3, Vegfr1, Vegfr2, 50 Vegfr3 (también conocida como Flt-4), KDR, MEK, MET, Plk1, RSK1, Src, TrkA, Zap70, cKit, bRaf, EGFR, Jak2, PI3K, NPM-Alk, c-Abl, BTK, FAK, PDGFR, TAK1, LimK, Flt-3, PDK1 y Erk.

Esta invención se refiere además al uso de compuestos de fórmula (I) en el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero o el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en combinación con terapia de radiación, en el que las cantidades del compuesto, sal, solvato, están en combinación con la terapia de radiación eficaz en la inhibición del crecimiento celular anómalo o el tratamiento del trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Las técnicas para administrar terapia de radiación se conocen en la técnica, y estas técnicas pueden usarse en la terapia de combinación descrita en el presente documento. La administración de un compuesto de la invención en esta terapia de combinación puede determinarse tal como se describe en el presente documento. Se cree que los compuestos de la presente invención pueden hacer que células anómalas sean más sensibles al tratamiento con radiación para fines de inactivar y/o inhibir el crecimiento de tales células.

Por consiguiente, esta invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) para sensibilizar células anómalas en un mamífero para el tratamiento con radiación que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención o sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, cantidad que es eficaz en la sensibilización de células anómalas para el tratamiento con radiación. La cantidad del compuesto, sal, o solvato en este método puede determinarse según los medios para determinar cantidades eficaces de tales compuestos descritos en el presente documento. La invención también se refiere a un método para inhibir el crecimiento celular anómalo en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un derivado isotópicamente marcado del mismo, y una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de agentes antiangiogénesis, inhibidores de la transducción de señales, y agentes antiproliferativos.

En el uso práctico, los compuestos de la presente invención pueden combinarse como principio activo en mezcla íntima con un portador farmacéutico según técnicas de formación de compuestos farmacéuticos convencionales. El portador puede adoptar una amplia variedad de formas según la manera de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluso intravenosa). Al preparar las composiciones para forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares. En el caso de preparaciones líquidas orales, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y disoluciones; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. En el caso de preparaciones sólidas orales, la composición puede adoptar formas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos duros y blandos, prefiriéndose preparaciones sólidas orales con respecto a las preparaciones líquidas.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente los portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse por medio de técnicas convencionales acuosas o no acuosas. Tales composiciones y preparaciones deben contener al menos el 0,1% de compuesto activo. El porcentaje de compuesto activo en estas composiciones, de hecho, puede variar y puede ser, de modo conveniente, de entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 60% en peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones de utilidad terapéutica es tal que se obtendrá una dosificación eficaz. Los compuestos activos también pueden administrarse por vía intranasal como, por ejemplo, pulverización o gotas líquidas.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener un aglutinante tal como goma tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato de dicalcio; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico; un lubricante como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener además de materiales del tipo anterior, un portador líquido tal como un aceite graso.

Otros diversos materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden recubrirse con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del principio activo, sacarosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y un saborizante tal como sabor a cereza o naranja.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por vía parenteral. Las disoluciones o suspensiones de estos compuestos activos pueden prepararse en agua mezclada apropiada con un tensioactivo como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también pueden prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas apropiadas para uso inyectable incluyen disoluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida que exista una fácil aplicación por jeringa. Debe ser

estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe preservarse de la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un disolvente o un medio de dispersión con, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas apropiadas de los mismos y aceites vegetales.

- 5 Puede emplearse cualquier vía de administración apropiada para suministrar a un mamífero, en especial un ser humano, una dosis eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, puede emplearse la vía oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal, y similares. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, disoluciones, cápsulas, cremas, ungüentos, aerosoles y similares. Los compuestos de la presente invención se administran preferiblemente por vía oral.
- 10 La dosificación eficaz de principio activo empleado puede variar según el compuesto particular empleado, el modo de administración, el estado tratado y la gravedad del estado en tratamiento. Tal dosis puede establecerse con facilidad por un experto en la técnica.

15 Cuando se usan los compuestos de fórmula (I) para el tratamiento o la prevención del cáncer, inflamación u otras enfermedades proliferativas para las que se indican los compuestos de la presente invención, se obtienen en general resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran en una dosificación diaria de desde aproximadamente 0,01 miligramos hasta aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del animal, administrados preferiblemente como una única dosis diaria. Para la mayoría de los mamíferos grandes, la dosificación diaria total es de desde aproximadamente 0,1 miligramos hasta aproximadamente 1000 miligramos, preferiblemente desde aproximadamente 0,2 miligramos hasta aproximadamente 50 miligramos. En el caso de un humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total será en general de desde aproximadamente 0,2 miligramos hasta aproximadamente 200 miligramos. Este régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

La invención también se refiere a un conjunto (kit) que consiste en paquetes independientes de

- a) una cantidad eficaz de un compuesto según la invención o una sal fisiológicamente aceptable, solvato y
- 25 b) una cantidad eficaz de otro principio activo de medicamentos.

El conjunto comprende recipientes apropiados tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede comprender, por ejemplo, ampollas por separado donde cada una contiene una cantidad eficaz de un compuesto según la invención y/o solvatos y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones y una cantidad eficaz de un principio activo de medicamentos adicional en forma disuelta o liofilizada.

Sección experimental

Algunas abreviaturas que pueden aparecer en esta solicitud son las siguientes:

Abreviaturas

Designación	
ACN	acetonitrilo
ATP	Adenosina trifosfato
b	Pico ancho
d	Doblete
DMSO	dimetilsulfóxido
DIEA	N,N-Diisopropiletilamina
DTT	ditiotreitol
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
equiv.	equivalentes
Et	etilo
h	hora
HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinetanosulfónico
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta presión
CL/EM	Cromatografía de líquidos acoplada con espectrometría de masas
m	multiplete
M	Ion molecular

Designación	
m/z	Razón de masa con respecto a carga
Me	metilo
min	minuto
EM	Espectrometría de masas
N	Normal (unidad de concentración)
NMO	N-óxido de 4-metilmorfolina
NMR	Resonancia magnética nuclear
PG	Grupo protector
psi	Libras por pulgada cuadrada
q	Cuartete (o cuarteto)
Rf	Factor de retención
TA	Temperatura ambiente
Rt.	Tiempo de retención
s	Singlete
Terc	Terciario
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THAB	Bromuro de tetrahexilamonio
THF	Tetrahidrofurano
UV	ultravioleta
VIS	visible

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse según los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos, usando los materiales apropiados y se ejemplifican adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos específicos.

- 5 Más aún, al utilizar los procedimientos descritos en el presente documento, junto con experiencia habitual en la técnica, los compuestos adicionales de la presente invención reivindicados en el presente documento pueden prepararse con facilidad. Sin embargo, no debe interpretarse que los compuestos ilustrados en los ejemplos forman el único género considerado como invención. Los ejemplos también ilustran detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la técnica comprenderán con facilidad que pueden usarse
- 10 variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos de preparación para preparar estos compuestos.

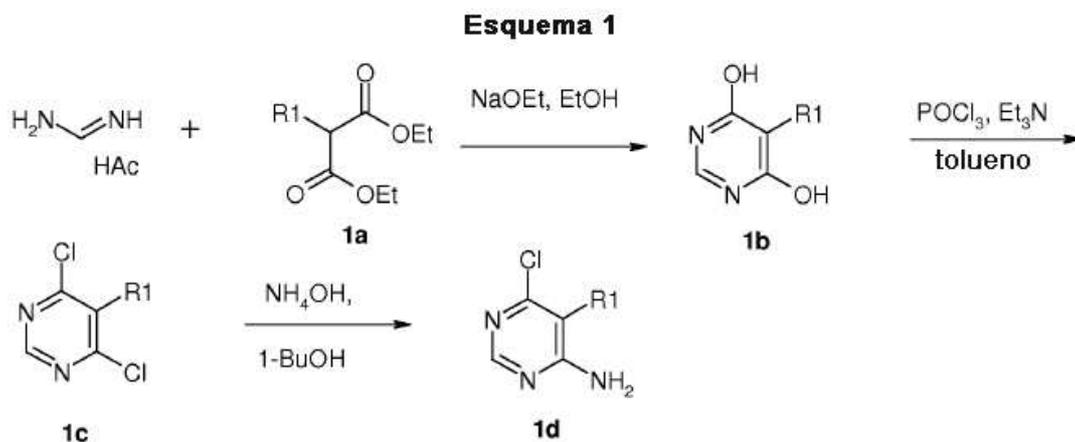
- 15 Los presentes compuestos se aíslan en general en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como las descritas con anterioridad. Las bases de amina libres correspondientes a las sales aisladas pueden generarse por neutralización con una base apropiada, tales como hidrogenocarbonato de sodio acuoso, carbonato de sodio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio y extracción de la base liberada de amina libre en un solvente orgánico, seguido de evaporación. La base de amina libre, aislada de esta manera, puede convertirse adicionalmente en otra sal farmacéuticamente aceptable por disolución en un solvente orgánico, seguido de adición del ácido apropiado y posterior evaporación, precipitación o cristalización.

- 20 A menos que se indique otra cosa en los esquemas, las variables tienen el mismo significado que se describió anteriormente. A menos que se especifique otra cosa, todos los materiales de partida se obtienen comercialmente de proveedores y se usan sin purificaciones adicionales. A menos que se especifique otra cosa, todas las temperaturas se expresan en °C y todas las reacciones se realizan a temperatura ambiente. Los compuestos se purificaron por cromatografía en sílice o HPLC preparativa.

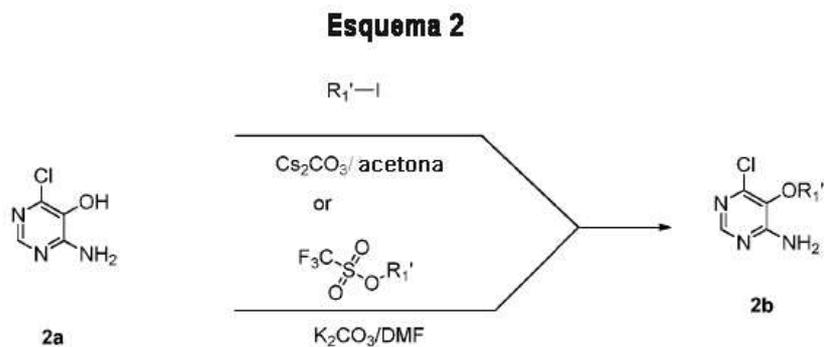
- 25 La presente invención también se refiere a procedimientos para preparar los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) según los esquemas y ejemplos de trabajo descritos a continuación en el presente documento.

Esquemas de síntesis que describen los compuestos intermedios y de producto final

Los productos intermedios de cloruro de aminopirimidina o bien estaban disponibles comercialmente o bien se prepararon según las rutas de síntesis expuestas en el esquema 1, esquema 2 y esquema 3.

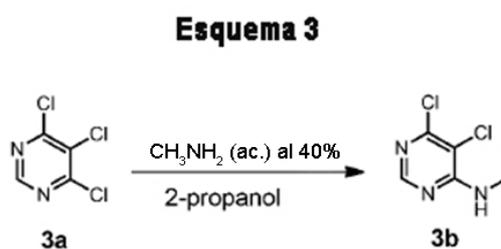


Se hizo reaccionar acetato de formamidina con 1a en presencia de etóxido de sodio en etanol seco para producir 1b, que se convirtió en 1c mediante POCl₃ en presencia de TEA en tolueno. Entonces se hizo reaccionar 1c con amoníaco acuoso en n-butanol a 100°C para proporcionar 1d.



5

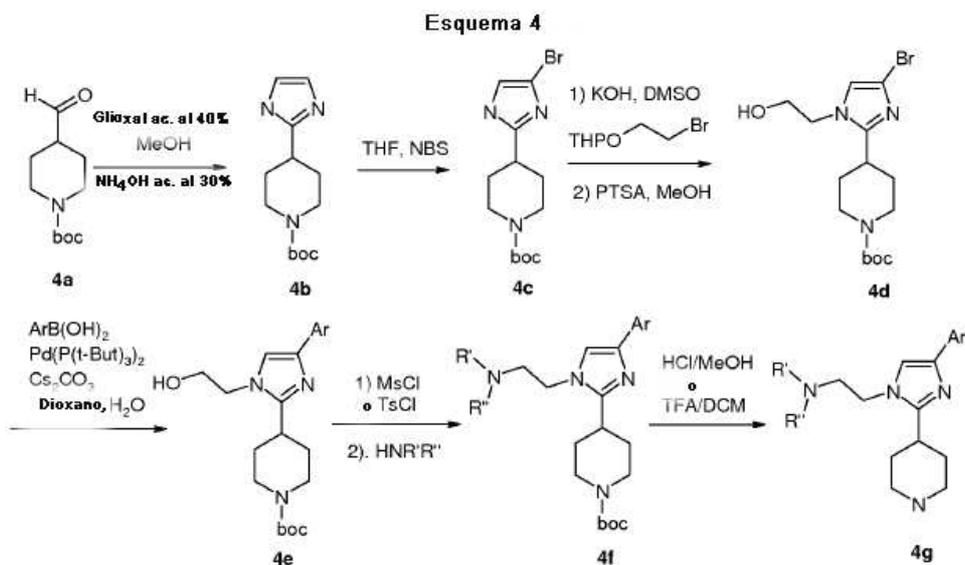
Se hizo reaccionar 4-amino-6-cloropirimidin-5-ol 2a con reactivos alquilados para proporcionar los productos intermedios de cloruro de aminopirimidina deseados 2b.



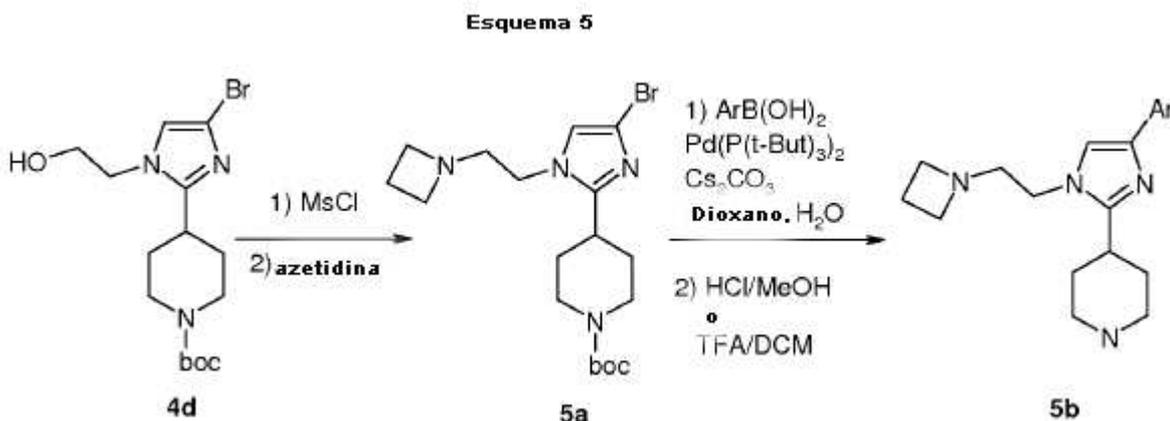
10

Se hizo reaccionar 4,5,6-tricloropirimidina 3a con metilamina acuosa en 2-propanol para proporcionar 5,6-dicloro-N-metilpirimidin-4-amina 3b.

Se prepararon productos intermedios de 4-imidazol-2-il-piperidina según las rutas de síntesis expuestas en el esquema 4, esquema 5 y esquema 6.



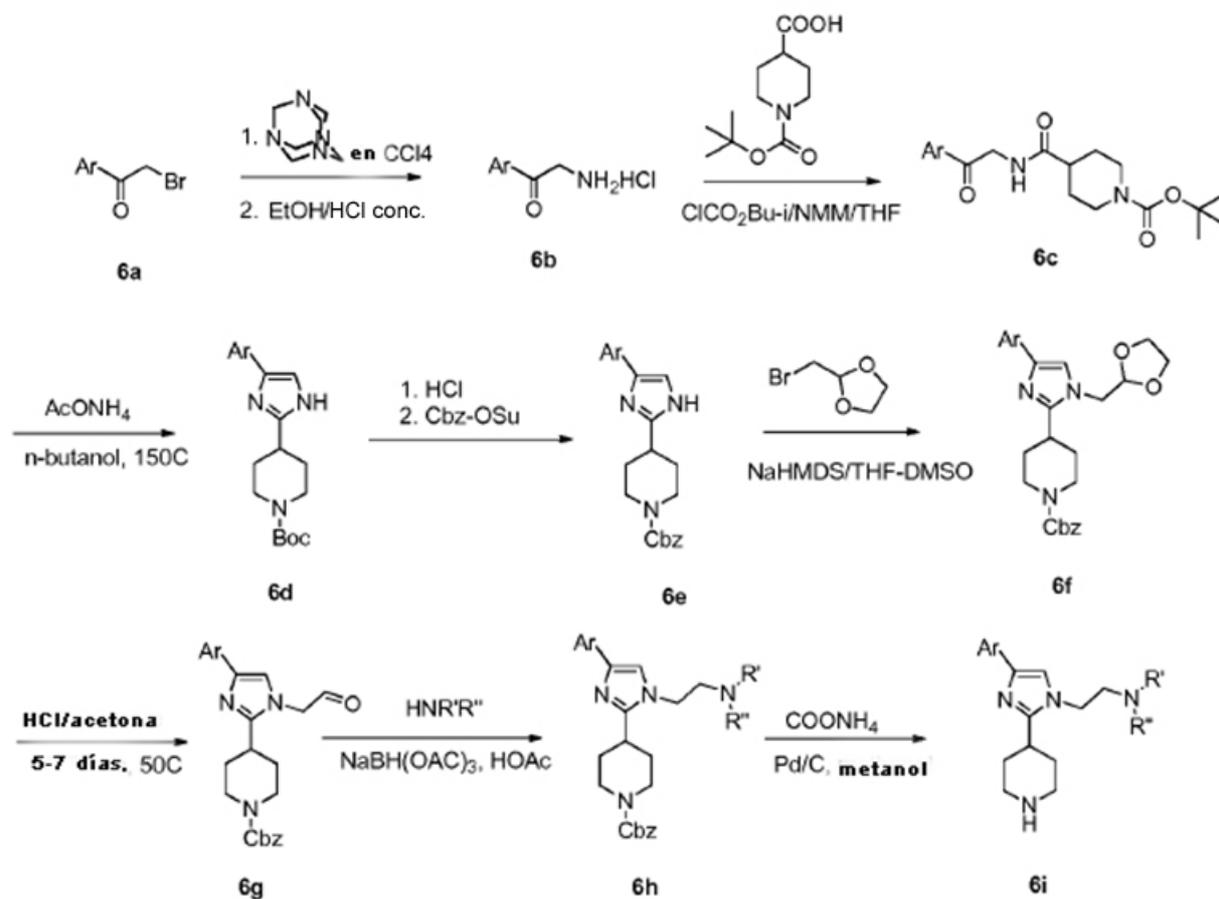
- 5 Se hizo reaccionar 4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo 4a con glicoxal acuoso en presencia de hidróxido de amonio acuoso en metanol para dar 4-(1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo 4b, que se bromó para proporcionar 4-(4-bromo-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo 4c. Se alquiló 4c con 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-piran, seguido por la retirada del grupo THP en condición ácida para producir 4-(4-bromo-1-(2-hidroxietyl)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo 4d. Se realizó acoplamiento de Suzuki con producto intermedio de bromuro 4d para proporcionar 4e. Se hizo reaccionar 4e con cloruro de metanosulfonilo o cloruro de 4-metilbencenosulfonilo, seguido por extinción con amina proporcionó 4f, que se trató con cloruro de hidrógeno en metanol o ácido trifluoroacético en DCM para proporcionar los productos intermedios de amina 4g.



10

Se convirtió 4-(4-bromo-1-(2-hidroxietyl)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo 4d en 4-(1-(2-(azetidina-1-il)etil)-4-bromo-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo 5a. Se realizó acoplamiento de Suzuki con producto intermedio de bromuro 5a, seguido por de-Boc en condición ácida para proporcionar 4-(4-Ar-1-(2-(azetidina-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina 5b.

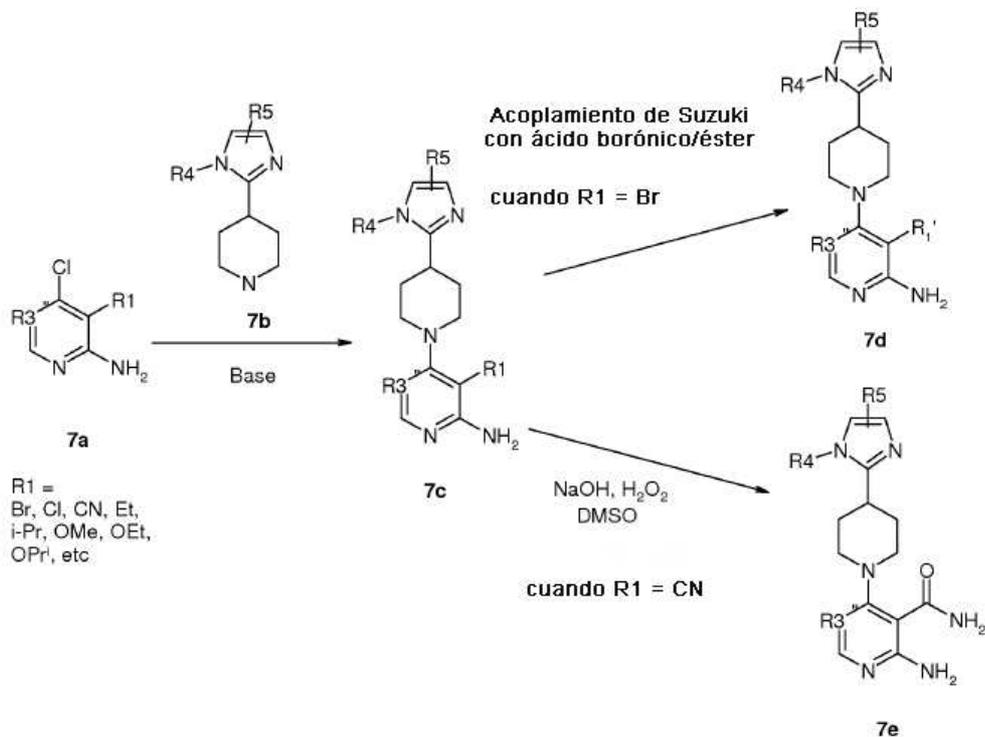
Esquema 6



5 Se hizo reaccionar bromocetona 6a con 1,3,5,7-tetraazaadamantano para dar 6b, que se sometió a acoplamiento de amida para generar 6c. Se cicló 6c en presencia de acetato de amonio para formar 6d, que entonces se convirtió en Cbz protegido 6e. Se alquiló 6e mediante 2-(bromometil)-1,3-dioxolano en presencia de base fuerte para generar 6f, seguido por hidrólisis ácida para producir aldehído 6g. La aminación reductora de 6g con las correspondientes aminas secundarias dio 6h. La desprotección de 6h proporcionó los productos intermedios de 4-imidazol-2-il-piperidina 6i.

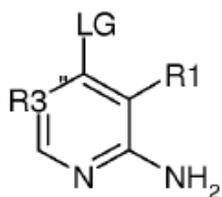
Se preparan compuestos con estructuras según la fórmula (II) mediante las siguientes rutas de síntesis (esquema 7, esquema 8 y esquema 9).

Esquema 7



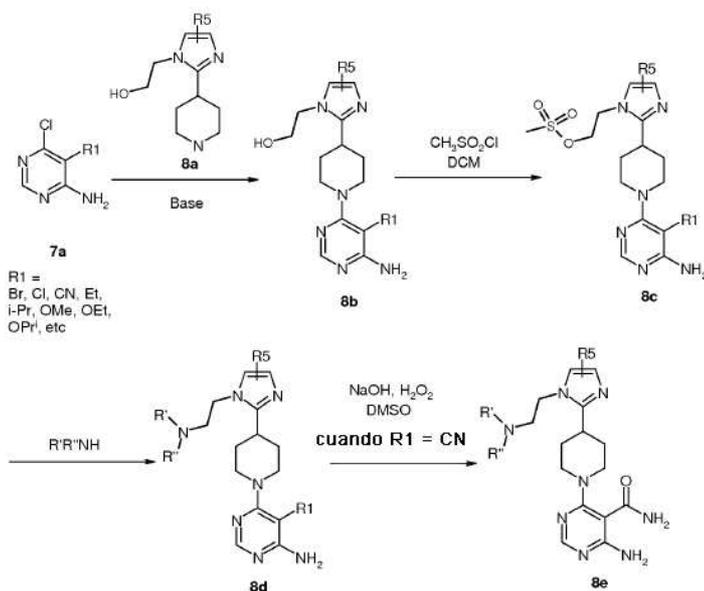
5 Se hicieron reaccionar los cloruros de aminopirimidina 7a (disponibles comercialmente o preparados según el esquema 1, esquema 2 y esquema 3) con amina secundaria 7b (preparada según el esquema 4, esquema 5 y esquema 6) en presencia de base para proporcionar compuestos 7c. Entonces se realizó un acoplamiento de Suzuki con compuestos 7c mientras R1 es bromuro y ácido borónico o éster para producir compuestos 7d. La hidrólisis de los compuestos 7c mientras R1 es nitrilo proporciona compuestos 7e.

En algunas realizaciones de la presente invención los cloruros de aminopirimidina 7a puede representarse más



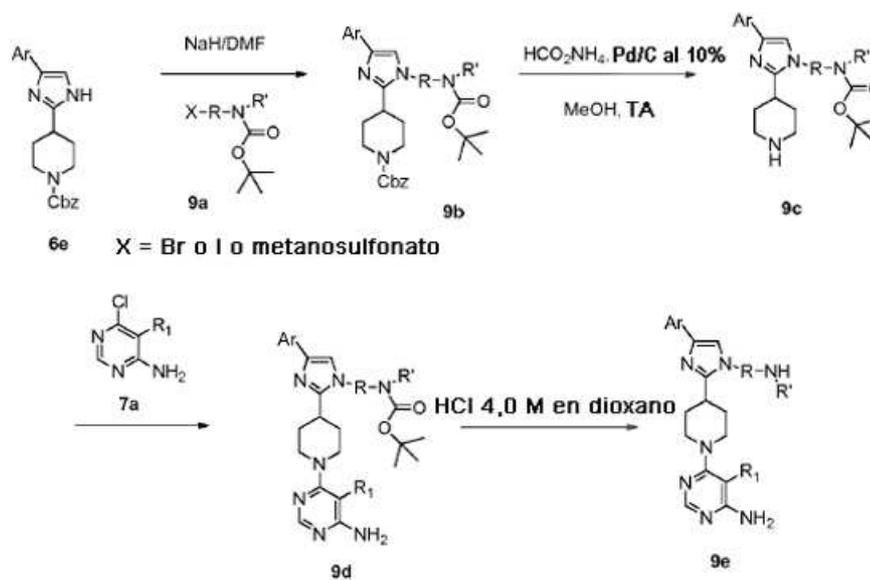
genéricamente como: en la que "LG" es cualquier grupo saliente normalmente usado en sustituciones nucleófilas, más preferiblemente HAL, tal como Cl o Br.

Esquema 8



Se hicieron reaccionar los cloruros de aminopirimidina 7a (disponibles comercialmente o preparados según el esquema 1, esquema 2 y esquema 3) con aminas 8a (preparadas mediante de-boc de los productos intermedios 4e (esquema 4)) en presencia de base para proporcionar los compuestos 8b. Se realizó una reacción de mesilación sobre los compuestos 8b para formar compuestos 8c que se concentró, luego se alquiló mediante la amina deseada para dar compuestos 8d. La hidrólisis de los compuestos 8d mientras R1 es nitrilo proporciona los compuestos 8e.

Esquema 9



Se trataron productos intermedios 6e con NaH y luego se acoplaron con reactivos de alquilo 9a, para generar 9b. Se retiró el grupo Cbz de 9b mediante hidrogenación catalítica para dar 9c. Se acoplaron los cloruros de aminopirimidina 7a con 9c para proporcionar 9d, desprotección de Boc de 9d para producir 9e.

Metodología analítica

Se realizó CL/EM analítica usando los siguientes tres métodos:

Método A: Se usó una columna Discovery C₁₈, 5 μm, 3 x 30 mm a una velocidad de flujo de 400 μl/min, bucle de la muestra de 5 μl, fase móvil: (A) agua con el 0,1% de ácido fórmico, fase móvil, (B) metanol con el 0,1% de ácido fórmico; los tiempos de retención se facilitan en minutos. Detalles del método: (I) ejecuciones en una bomba cuaternaria G1311A (Agilent) con detector de red de diodos UV/VIS G1315B (Agilent) y detector Finnigan LCQ Duo MS en modo ESI + con detección UV a 254 y 280 nm con un gradiente del 15-95% de (B) en un gradiente lineal de 3,2 min (II) mantenido durante 1,4 min al 95% de (B) (III) reducción del 95-15% de (B) en un gradiente lineal de 0,1 min (IV) mantenido durante 2,3 min al 15% de (B).

Método B: Una columna Waters Symmetry C₁₈, 3,5 μm, 4,6 x 75 mm a una velocidad de flujo de 1 ml/min, bucle de muestra de 10 μl, la fase móvil (A) es agua con el 0,05% de TFA, la fase móvil (B) es ACN con el 0,05% de TFA; los tiempos de retención se facilitan en minutos. Detalles de métodos: (I) ejecuciones en una bomba binaria G1312A (Agilent) con detector de red de diodos UV/Vis G1315B (Agilent) y detector Agilent G1956B (SL) MS en modo ESI + con detección UV a 254 y 280 nm con un gradiente del 20-85% de (B) en un gradiente lineal de 10 min (II) mantenido durante 1 min al 85% de (B) (III) reducción del 20-85% de (B) en un gradiente lineal de 0,2 min (IV) mantenido durante 3,8 min al 20% de (B).

Método C: Gradiente: 4,2 min/ flujo: 2 ml/min agua 99:01 - 0:100 + el 0,1% (vol.) de TFA; acetonitrilo + el 0,1% (vol.) de TFA; 0,0 a 0,2 min: 99:01; 0,2 a 3,8 min: 99:01 → 0:100; 3,8 a 4,2 min: 0:100; columna: Chromolith Performance RP18e; 100 mm de largo, 3 mm de diámetro; longitud de onda: 220 nm.

HPLC quiral analítica

Se llevó a cabo una HPLC quiral analítica usando una columna ChiralPak AD-H (250 X 4,6 mm) de Daicel Chemical Industries, Ltd. en un sistema de serie Agilent 1100. El método usó un volumen de inyección de 5,0 μl, con una velocidad de flujo de 1 ml/min del 100% de metanol durante 15 min a 25°C y detección UV a 254 y 280 nm.

HPLC preparativa

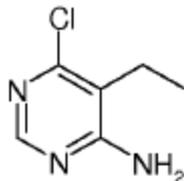
Se realizó una HPLC preparativa usando o bien una columna Waters Atlantis dC₁₈ OBD™ 10 μM (30 X 250 mm) o bien una columna Waters Sunfire Prep C₁₈ OBD 10 μM (30 X 250 mm). Las columnas se usaron a una velocidad de flujo de 60 ml/min en un sistema Waters Prep LC 4000 equipado con un bucle de muestra (10 ml) y un detector ISCO UA-6 UV/Vis. La fase móvil se extrajo de dos depósitos de disolvente que contenían (A) agua y (B) acetonitrilo de calidad para HPLC. Una ejecución preparativa típica usó un gradiente lineal (por ejemplo, el 0-60% de solvente B 25 durante 60 min).

Ejemplos

Los ejemplos de trabajo presentados a continuación pretenden ilustrar realizaciones particulares de la invención y no pretenden limitar el alcance de la memoria descriptiva o las reivindicaciones en modo alguno.

Preparación de los productos intermedios

Síntesis representativa del producto intermedio A (Esquema 1)



6-Cloro-5-etilpirimidin-4-amina

Etapa 1: 5-Etilpirimidin-4,6-diol

A una disolución con agitación de etóxido de sodio (21% en etanol, 349 ml, 1,06 mol) en etanol seco (500 ml) se le añadió acetato de formamida (30,4 g, 0,29 mol) en lotes a 0°C bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 15 min y entonces se añadió una disolución de dietil-etilmalonato (50,0 g, 0,26 mol) en etanol (200 ml) en gotas a 0°C bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 14 h. Tras la finalización

de la reacción, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se disolvió el residuo bruto en agua (250 ml) y se acidificó (pH ~ 3 a 4) con HCl en disolución acuosa (1,5 N, 100 ml). Se eliminó mediante filtración el sólido resultante, se lavó con agua (100 ml) y se secó a vacío para producir el compuesto del título (27,0 g, 72,5%) como sólido blanco. CL-EM: masa hallada (M+, 141,0), ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) 11,54 (sa, 2H), 7,86 (s, 1 H), 2,28-2,22 (m, 2H), 0,95-0,91 (m, 3H).

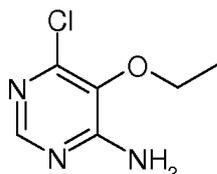
Etapa 2: 4, 6-Dicloro-5-etilpirimidina

A una suspensión de 5-etilpirimidin-4, 6-diol (20,0 g, 0,14 mol) en tolueno seco (200 ml) se le añadió trietilamina (20,0 ml, 0,004 mol) a TA bajo nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción hasta 115°C y entonces se añadió POCl₃ (52,3 ml, 0,57 mol) en gotas. Se agitó la mezcla de reacción a misma temperatura durante 3 h. Tras la finalización de la reacción, se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se extinguió con agua helada (50 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con bicarbonato de sodio saturado (100 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. Se concentró la fase orgánica a vacío para producir el compuesto del título (22,5 g, 89%) como líquido amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,61 (sa, 1 H), 2,95-2,89 (m, 2H), 1,25-1,22 (m, 3H).

Etapa 3: 6-Cloro-5-etilpirimidin-4-amina

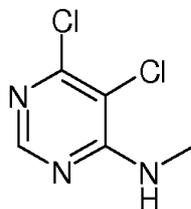
A una mezcla de 4,6-dicloro-5-etilpirimidina (22,5 g, 0,12 mol) en 1-butanol (70 ml) en un tubo de presión de cristal de 1 l se le añadió amoniaco acuoso (26 %, 150 ml) a TA. Se selló el recipiente y se calentó hasta 100°C durante 12 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta TA, se filtró el sólido resultante, se lavó con agua (50 ml) y se secó a vacío para producir el compuesto del título (11,0 g, 55%) como sólido blanco. CL-EM: masa hallada (M+, 158,0). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,02 (s, 1 H), 7,10 (sa, 2H), 2,57-2,50 (m, 2H), 1,03-0,99 (m, 3H).

20 Síntesis representativa del producto intermedio B (Esquema 2)



6-Cloro-5-etoxipirimidin-4-amina

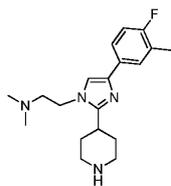
Se agitó una mezcla de reacción de 4-amino-6-cloro-pirimidin-5-ol (1000,0 mg; 6,8 mmol; 1,0 eq.), carbonato de cesio (2686,3 mg; 8,24 mmol; 1,2 eq.), y yodoetano (1285,9 mg; 8,24 mmol; 1,2 eq.) en acetona (10 ml) a 50°C durante la noche. Se diluyó la disolución de reacción con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua, luego salmuera, se secó y se concentró. Se trató el residuo con éter, se agitó durante 30 min, se filtró, se recogió un sólido blanquecino como el compuesto del título (1165 mg en un rendimiento del 98%).



Producto intermedio C: 5,6-dicloro-N-metilpirimidin-4-amina (esquema 3)

A una disolución en suspensión con agitación de 4,5,6-tricloro-pirimidina (300,00 mg; 1,00 eq.) en isopropanol (1 ml), se le añadió 1,0 ml de 40% metilamina ac. y se agitó a TA durante 1 h. Se recogió el compuesto del título mediante filtración y se lavó con agua (175 mg, rendimiento del 60%)

Síntesis representativa del producto intermedio D (Esquema 4)



2-[4-(4-Fluoro-3-metilfenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-etil-dimetilamina

Etapa 1: 4-(1H-Imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

5 Se trató una disolución de 4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (99,0 g, 464,20 mmol) metanol (200 ml) con hidróxido de amonio acuoso al 30% (500 ml, 3,85 mol), seguido por glioxal acuoso al 40% (53,50 ml, 466,42 mmol). Se dejó que el contenido se agitara a temperatura ambiente durante 1 h antes de la evaporación rotatoria para eliminar el metanol. Se trataron los restos con salmuera (500 ml) y se extrajo con diclorometano (1500 ml). Se secaron los compuestos orgánicos sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta un aceite amarillo. Se sembró el
10 aceite con material auténtico para producir un sólido blanquecino como el compuesto del título que se secó a vacío durante 6 h (110,37 g, 439,16 mmol, 95%).

Etapa 2: 4-(4-Bromo-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

15 Se enfrió una disolución de 4-(1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (20,04 g, 79,74 mmol) en THF (450 ml) hasta -46 C (baño) antes de cargar el matraz con NBS (14,27 g) en porciones iguales (10 min aparte). Datos de CL-EM indicaron reacción completa tras 15 min, entonces se concentró el contenido hasta una espuma sólida, amarilla que se secó adicionalmente a vacío durante la noche. Se purificó el material bruto (monobromuro: dibromuro = 40: 27) mediante cromatografía para proporcionar sólido blanco puro (8,08 g, 24,47 mmol, 31%) como el compuesto del título.

Etapa 3: 4-(4-Bromo-1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

20 Se trató una suspensión de 4-(4-bromo-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (36,0 g, 109,02 mmol) en DMSO seco (400 ml) con KOH (36,0 g, 641,60 mmol, 4,5 eq), y el contenido se volvió una disolución amarilla pálida tras 20-30 min. Tras 90 min, se trató la disolución con 2-(2-bromoetoxi)terahidropirano (36,0 g, 172,18 mmol, 1,2 eq). Se consideró la reacción completa tras 4 h mediante datos de CL-EM, entonces se diluyó el contenido con acetato de etilo (800 ml) y se lavó con salmuera (3 x 800 ml). Se secaron los compuestos orgánicos sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta un aceite con una razón 8:1 aproximada de regioisómeros y el isomero principal es el
25 producto deseado. Se volvió a disolver el aceite en metanol (400 ml) y se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidratado (32,11 g, 168,80 mmol, 1,5 eq). Se agitó el contenido a temperatura ambiente durante 20 min, se vertió en acetato de etilo (500 ml) y se lavó con carbonato de potasio acuoso (400 ml), seguido por salmuera (2 x 400 ml). Se secaron los compuestos orgánicos sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta un aceite incoloro que se secó adicionalmente a vacío durante 60 min. Se suspendió el aceite espeso, resultante en dietil éter (200 ml) y se
30 hizo rodar en un baño de hielo-agua-sal durante 90 min. Se precipitó un sólido blanco, que se filtró y se secó a vacío durante 30 min para proporcionar el compuesto del título (25,15 g, 67,20 mmol, 62%, >96% mediante datos de RMN y CL-EM).

Etapa 4: Éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

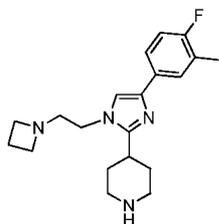
35 Se agitó una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-[4-bromo-1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (1600,00 mg; 4,27 mmol; 1,00 eq.), ácido 3-fluoro-4-metil-fenilborónico (855,55 mg; 5,56 mmol; 1,30 eq.), paladio-bis(tributilfosfina) (436,95 mg; 0,85 mmol; 0,20 eq.) y carbonato de cesio (4178,60 mg; 12,82 mmol; 3,00 eq.) en 1,4-dioxano (10,0 ml) y agua (1,50 ml) en el recipiente sellado a 70°C durante 5 horas. Se purificó el producto bruto a través cromatografía ultrarrápida (EtOAc en hexanos del 30% al 80%) para proporcionar el compuesto del
40 título (1,2 g, 70%).

Etapa 5: 2-[4-(4-Fluoro-3-metilfenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-etil-dimetilamina

45 A una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (1500,00 mg; 3,72 mmol; 1,00 eq.) en DCM (15 ml) a -78°C, se le añadió cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (850,50 mg; 4,46 mmol; 1,20 eq.) y TEA (1128,54 mg; 11,15 mmol; 3,00 eq.). Se agitó la mezcla a -78°C durante 1 hora y se dejó que se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se eliminó DCM y se disolvió el residuo en éter. Se lavó la disolución de éter con agua dos veces, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se usó el producto bruto para la siguiente reacción sin purificación.

Se agitó la mezcla de producto intermedio anterior y dimetilamina (3352,05 mg; 74,35 mmol; 20,00 eq, 2,0 M en THF) en el vial sellado durante varias horas. Se usó CL/EM y HPLC para monitorear el progreso de la reacción. Tras completarse la reacción, se eliminó el disolvente. Se agitó la mezcla durante 20 minutos con TFA para retirar el grupo Boc. Se obtuvo el compuesto del título a través de purificación HPLC prep.

5 Síntesis representativa del producto intermedio E (Esquema 5)



4-(1-(2-(Azetidin-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina

Etapas 1: 4-(1-(2-(Azetidin-1-il)etil)-4-bromo-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

10 Se añadió una disolución de 4-(4-bromo-1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (22,0 g) y Et₃N (24,5 ml) en DCM (250 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota cloruro de mesilo (6,8 ml) y se agitó la mezcla resultante durante 1 h. Se extinguió la reacción con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con DCM. Se concentró la fase orgánica para proporcionar 4-(4-bromo-1-(2-((metilsulfonyl)oxi)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (28,0 g).

15 Se agitó una mezcla de reacción de 4-(4-bromo-1-(2-((metilsulfonyl)oxi)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (28,0 g) y azetidina (11 ml) en DMF (200 ml) a 50°C durante la noche. Se diluyó la reacción con EA, se lavó con agua seguido por cloruro de sodio acuoso saturado, se secó y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna para proporcionar 4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-bromo-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como sólido blanquecino. (17,2 g).

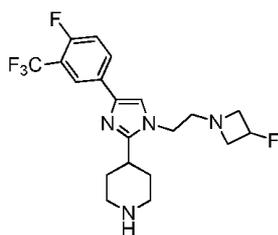
Etapas 2: 4-(1-(2-(Azetidin-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina

20 Se purgó una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-[1-(2-azetidin-1-il-etil)-4-bromo-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (8800,00 mg; 21,29 mmol; 1,00 eq.), ácido 4-fluoro-3-metilfenilborónico (3932,91 mg; 25,55 mmol; 1,20 eq.) y Cs₂CO₃ (13872,97 mg; 42,58 mmol; 2,00 eq.) en dioxano (80 ml) y agua (8 ml) mediante argón durante 10 min, luego se añadió bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio(0) (435,20 mg; 0,85 mmol; 0,04 eq.) bajo flujo de argón y se purgó mediante argón durante 1 min. Se agitó la mezcla resultante a 50°C durante la noche. Se diluyó la disolución de reacción con acetato de etilo 250 ml, se lavó con salmuera 100 ml x 2. Se secó la fase orgánica y se concentró para producir el producto bruto que se purifica mediante columna Ki-Sil Biotage para producir éster terc-butílico del ácido 4-[1-(2-azetidin-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (9370,00 mg; rendimiento del 99%).

30 A una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-[1-(2-azetidin-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico en 55 ml de metanol, se le añadió lentamente HCl 4,0 M en dioxano (52,87 ml; 211,49 mmol; 10,00 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 4 h. CL-EM mostró que la reacción estaba lista. El precipitado blanquecino se formó tras 1 h de agitación. Se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con éter 3 veces para producir un sólido blanco (8,78 g) como el compuesto del título puro. Se concentraron las aguas madres hasta sequedad y se añadió éter (30 ml) y ~5 ml de metanol. Se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con éter 3 veces para proporcionar otros 0,82 g del compuesto del título como sólido blanquecino (rendimiento total: 100%)

Síntesis representativa del producto intermedio F (Esquema 6)

4-(4-(4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina



Etapa 1: Clorhidrato de 2-amino-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanona

5 Se añadió 2-bromo-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etanona (10,00 g; 35,08 mmol; 1,00 eq.) a una disolución de 1,3,5,7-tetraaza-triciclo[3,3,1,13,7]decano (5,80 g; 41,37 mmol; 1,18 eq.) en 100 ml de CCl₄, se agitó durante la noche. Se filtró el precipitado y, se recogió como un sólido blanco.

Se añadió el sólido anterior 100 ml de etanol, y luego 28 ml de HCl al 36,5% concentrado (ac) y se agitó a TA durante el fin de semana, se eliminó el sólido mediante filtración. Se concentró el filtrado y salió el sólido. Se añadieron 10 ml de isopropanol (contenía HCl al 1%), se filtraron y se recogieron sólido blanco como el compuesto del título 5,22 g, 57,8%

10 Etapa 2: 4-((2-(4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoetil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

15 A una disolución de éster mono-terc-butílico del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico (9611,92 mg; 41,92 mmol; 1,08 eq.) en 100 ml de THF, se le añadió 4-metil-morfolina (14,51 ml; 131,98 mmol; 3,40 eq.). Se enfrió la mezcla de reacción hasta -10°C, se añadió gota a gota cloruro de 3-metil-butirilo (5,03 ml; 38,82 mmol; 1,00 eq.) y se mantuvo la temperatura por debajo de -5°C. Tras la agitación durante 30 min a desde -5°C hasta 10°C, se añadió cloruro de 2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-oxoetil-amonio (10,00 g; 38,82 mmol; 1,00 eq.) a -5°C y se agitó la mezcla durante 20 min y luego TA durante 1 h. Se añadió salmuera, se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. Se trató el aceite en bruto con éter. Se recogió el sólido blanco como el compuesto del título (12 g, rendimiento del 71,5%).

Etapa 3: 4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

20 Se colocó una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-piperidin-1-carboxílico (2900,00 mg; 6,71 mmol; 1,00 eq.), trietilamina (0,94 ml; 6,71 mmol; 1,00 eq.), y acetato de amonio (3618,76 mg; 46,95 mmol; 7,00 eq.) en 20 ml de n-butanol en microondas (150°C) durante 20 min. Tras el enfriamiento hasta ta, se diluyó la mezcla de reacción con 150 ml de acetato de etilo y se lavó con agua, NaHCO₃ ac. al 5%, luego salmuera y se concentró. Se trató el residuo con éter y se recogió el sólido blanco como compuesto del título (1500 mg, rendimiento del 54%).

Etapa 4: 4-(4-(4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo

30 A éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (6,00 g; 14,51 mmol; 1,00 eq.) en 10 ml de metanol se le añadió HCl 4,0 M en 15 ml de dioxano. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante la noche y se concentró para producir sal de clorhidrato de 4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina como un sólido blanco.

35 A una sal de clorhidrato de 4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina (1510,00 mg; 3,91 mmol; 1,00 eq.) en DCM se le añadió etildiisopropilamina (2,81 ml; 15,64 mmol; 4,00 eq.) y se agitó durante 5 min. Entonces se añadió N-(benciloxicarbonilo)succinimida (1169,26 mg; 4,69 mmol; 1,20 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se lavó con agua, NaHCO₃ ac. al 5% y salmuera. Se secó la fase orgánica y se concentró. Se sometió el residuo a columna SNAP (100 g), se eluyó con EA al 20-80% en hexano para producir el compuesto del título (1310 mg, rendimiento del 74,9%).

Etapa 5: 4-(1-((1,3-Dioxolan-2-il)metil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo

40 Se enfrió la disolución de éster bencilico del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (1100,00 mg; 2,46 mmol; 1,00 eq.) en 2,0 ml de THF hasta -20°C, se añadió gota a gota NaHMDS (541,00 mg; 2,95 mmol; 1,20 eq.) y se agitó la mezcla resultante a TA durante 30 min. Se añadió 2-bromometil-[1,3]dioxolano (0,76 ml; 7,38 mmol; 3,00 eq.) y se agitó a TA durante 5 min. Se añadió DMSO (10 ml) y se colocó la mezcla en microondas a 100°C durante 2. Se enfrió la mezcla de reacción y se diluyó con agua y se extrajo con EA. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se separó, se secó y se concentró. Se sometió el residuo a columna snap (100 g), se eluyó con EA al 20%-80% en hexano para proporcionar el compuesto del título (1000 mg, rendimiento del

76,2%).

Etapa 6: 4-(4-(4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo

5 Se agitó la mezcla de reacción de 4-(1-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1450,00 mg; 2,72 mmol; 1,00 eq.) y ácido tolueno-4-sulfónico monohidratado (5169,79 mg; 27,18 mmol; 10,00 eq.) en 30 ml de acetona y 2,5 ml de agua a 50°C durante una semana. CL-EM
10 mostró algo de una mezcla del producto deseado, ~ el 30% de material de partida y algunos subproductos. Se concentró la mezcla de reacción y se añadieron 50 ml de agua, se extrajo con EA. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron y se concentraron. Se sometió el residuo a columna SNAP (100 g), se eluyó con EA al 0-100% en hexano, entonces se eluyó con metanol al 10% en DCM para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (480 mg, rendimiento del 36%) con una recuperación de algún material de partida.

Etapa 7: 4-(4-(4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(3-fluoroazetidín-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo

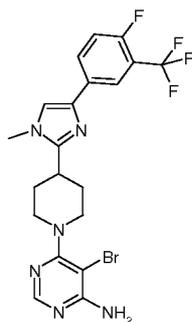
15 A clorhidrato de 3-fluoro-azetidina (66,99 mg; 0,45 mmol; 1,05 eq.) en 1 ml de DCE se le añadió etilidisopropilamina (0,15 ml; 0,86 mmol; 2,00 eq.). Tras la agitación a TA durante 10 min, se añadió éster bencilico del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-oxo-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (211,00 mg; 0,43 mmol; 1,00 eq.), seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (274,09 mg; 1,29 mmol; 3,00 eq.). Se agitó la mezcla resultante durante la noche a TA. Tras el tratamiento final, se obtuvo el compuesto del título mediante purificación PLC previa.

Etapa 8: 4-(4-(4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(3-fluoroazetidín-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina

20 A éster bencilico del ácido 4-[1-[2-(3-f-azetidín-1-il)-etil]-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (200,00 mg; 0,36 mmol; 1,00 eq.) en 10 ml de metanol se le añadió formiato de amonio (229,90 mg; 3,65 mmol; 10,00 eq.) y 200 mg de Pd al 10%/C (húmedo). Se agitó la mezcla a TA durante 1 h. Se eliminó Pd/C mediante filtración. Se concentró el filtrado y entonces se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ al 5%, luego salmuera, se secó y se concentró. Se usó directamente el compuesto del título en bruto (138 mg, rendimiento del 91,3%) para la siguiente etapa de reacción sin purificación.

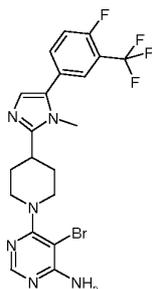
25 **Compuestos de ejemplo según la fórmula (I) y la fórmula (II)**

5-Bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("1")



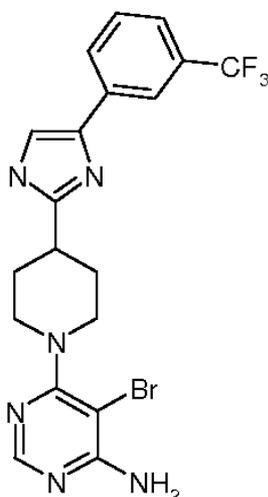
30 Se agitó una mezcla de 5-bromo-6-cloropirimidin-4-amina (357,2 mg; 1,71 mmol; 1,02 eq.), 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina (550,00 mg; 1,68 mmol; 1,0 eq.), carbonato de potasio (464,4 mg; 3,36 mmol; 2,0 eq.) en DMSO (6,0 ml) a 60°C durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en agua. Se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó a vacío para producir el compuesto del título en un rendimiento del 86%. CL-EM: (M+1 =499, observado = 499).

35 **5-Bromo-6-{4-[5-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("2")**



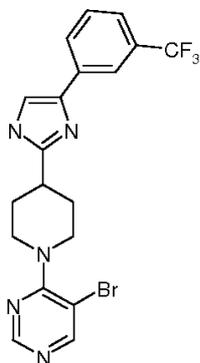
5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[5-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1=499, observado = 499).

5-Bromo-6-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina (“3”)



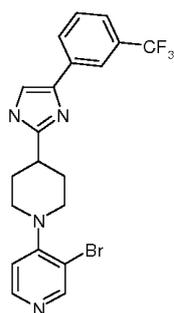
10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =467, observado = 467).

5-Bromo-4-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina (“4”)



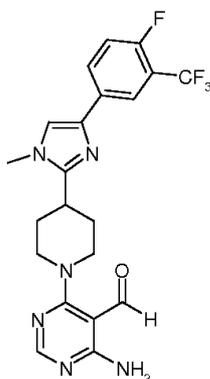
15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 5-bromo-4-cloropirimidina en lugar de 5-bromo-6-cloropirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 =452, observado = 452).

3-Bromo-4-{4-[4-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}piridina (“5”)

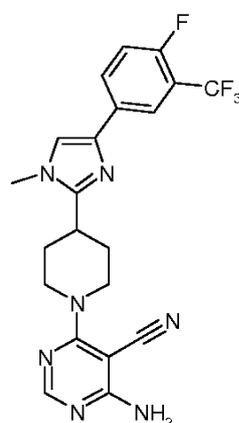


- 5 Se calentó una mezcla de 3-bromo-4-cloropiridina (100,0 mg; 0,52 mmol; 1,0 eq.), 4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina (153,4 mg; 0,52 mmol; 1,0 eq.), N,N-diisopropiletilamina (0,26 ml; 1,56 mmol; 3,0 eq.) en NMP (2,0 ml) en un vial de microondas a 160°C durante 4 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua. Se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó a vacío para producir el compuesto del título en un rendimiento del 64%. CL-EM: (M+1 =451, observado = 451).

4-Amino-6-[4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carbaldehído ("6")



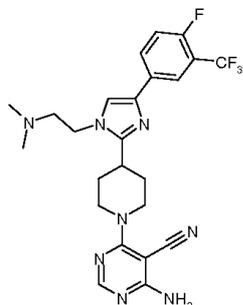
- 10 Se calentó una mezcla de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina (600,00 mg; 1,83 mmol; 1,0 eq.), 4-amino-6-cloropirimidin-5-carbaldehído (303,25 mg; 1,92 mmol; 1,05 eq.), DIEA (0,95 ml; 5,5 mmol; 3,0 eq.) en acetonitrilo (10,0 ml) a 40°C durante 1 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua. Se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó a vacío para producir el compuesto del título en un rendimiento del 85%. CL-EM: (M+1 =449, observado = 449).
- 15 **4-Amino-6-[4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carbonitrilo ("7")**



Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-[4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carbaldehído usando 4-amino-6-cloropirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-

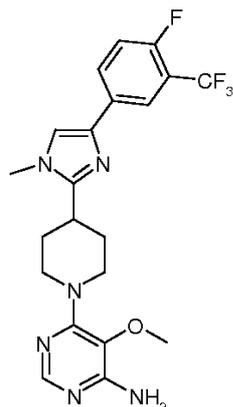
amino-6-cloropirimidin-5-carbaldehído. CL-EM: (M+1 =446, observado = 446).

4-Amino-6-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo ("8")



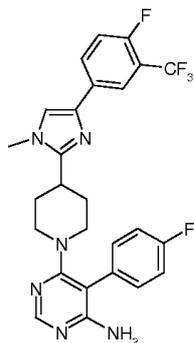
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo usando 2-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =503, observado = 503).

10 **6-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-metoxi-pirimidin-4-ilamina ("9")**



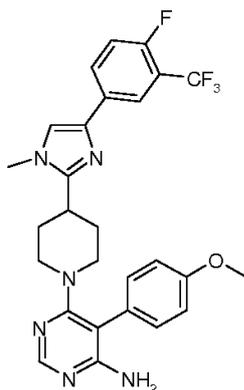
- 15 Se calentó una mezcla de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina (40,00 mg; 0,12 mmol; 1,0 eq.), 6-cloro-5-metoxipirimidin-4-amina (20,48 mg; 0,13 mmol; 1,05 eq.), carbonato de potasio (33,78 mg; 0,24 mmol; 2,0 eq.) en DMSO (1,00 ml) en un vial de microondas a 150°C durante 2 h. CL-EM mostró ~ 40% de conversión y se eluyó estrechamente el producto al material de partida amina. Se realizó el tratamiento final de la mezcla de reacción y se purificó el material bruto mediante pre-HPLC de fase inversa (Waters, acetonitrilo/TFA al 0,1% en agua) para producir el producto deseado en un rendimiento del 22%. CL-EM: (M+1 =451, observado = 451).

20 **5-(4-Fluoro-fenil)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("10")**



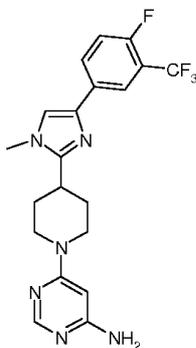
5 Se calentó una mezcla de 5-bromo-6-(4-{4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-il}piperidin-1-il)pirimidin-4-amina (100,0 mg; 0,2 mmol; 1,0 eq.), ácido (4-fluorofenil)borónico (56,0 mg; 0,4 mmol; 2,0 eq.), acetato de paladio(II) (2,25 mg; 0,01 mmol; 0,05 eq.), dicitclohexilo (2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (8,22 mg; 0,02 mmol; 0,1 eq.) y carbonato de cesio (195,7 mg; 0,6 mmol; 3,0 eq.) en dioxano (4 ml) y agua (0,5 ml) en el vial de microondas a 100°C durante 30 min. Se realizó el tratamiento final de la mezcla de reacción y se purificó el material bruto mediante cromatografía de fase inversa (Yamazen, acetonitrilo/NH₄OH al 0,1% en agua). Se concentraron las fracciones puras hasta sequedad a vacío. Se disolvió el sólido blanco en agua y acetonitrilo, se añadieron 200 l de HCl 0,5 N. Se retiró el exceso de HCl concentrando a vacío durante 20 min. Entonces se liofilizó la disolución resultante para producir el compuesto del título como sal de HCl en un rendimiento del 74%. CL-EM: (M+1 =515, observado = 515).

10 **6-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamina ("11")**



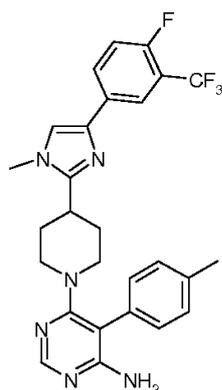
15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluoro-fenil)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando ácido 4-metoxifenilborónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =527, observado = 527).

6-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("12")



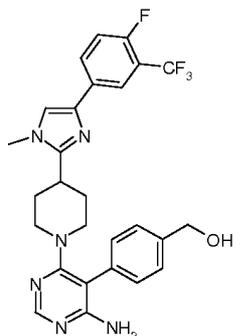
20 Se obtuvo el compuesto del título como el subproducto de desbrominación durante la preparación de 6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamina. CL-EM: (M+1 =421, observado = 421).

6-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-p-tolil-pirimidin-4-ilamina ("13")



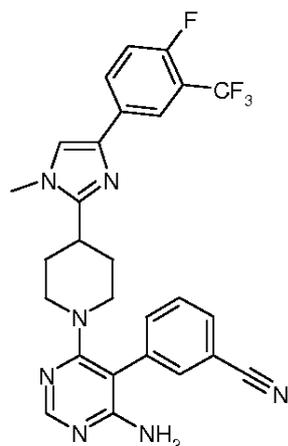
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluoro-fenil)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando ácido 4-metilfenilborónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =511, observado = 511).

5 **[4-(4-Amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-il)-fenil]-metanol ("14")**



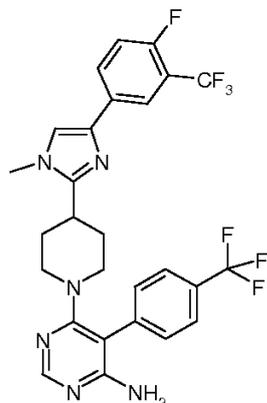
10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluoro-fenil)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando éster pinacólico del ácido 4-(hidroximetil)bencenoborónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =527, observado = 527).

3-(4-Amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-il)-benzonitrilo ("15")

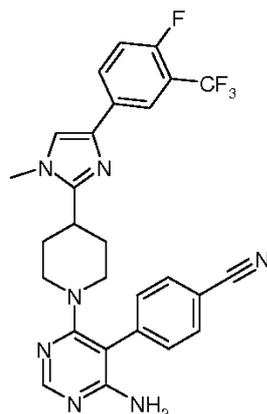


15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluoro-fenil)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando ácido 3-cianofenilborónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =522, observado = 522).

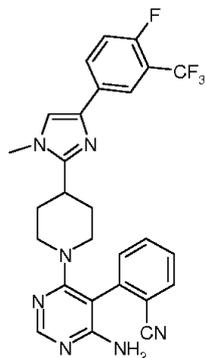
6-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-(4-trifluorometil-fenil)-

pirimidin-4-ilamina ("16")

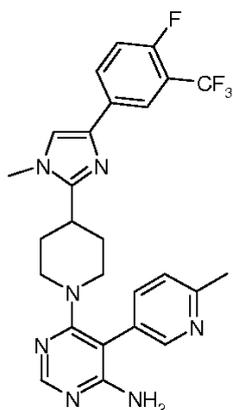
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluoro-fenil)-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamina usando ácido (4-trifluorometil)fenilborónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =565, observado = 565).

4-(4-Amino-6-[4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-il)-benzonitrilo ("17")

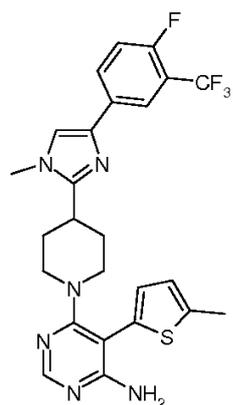
- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluoro-fenil)-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamina usando ácido 4-cianofenilborónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =522, observado = 522).

2-(4-Amino-6-[4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-il)-benzonitrilo ("18")

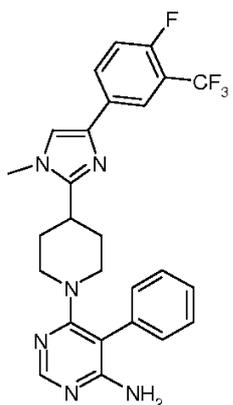
- 15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluoro-fenil)-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamina usando ácido 2-cianofenilborónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =522, observado = 522).

6-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-(6-metil-piridin-3-il)-pirimidin-4-ilamina ("19")

- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluoro-fenil)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando ácido 6-metilpiridin-3-il)borónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =512, observado = 512).

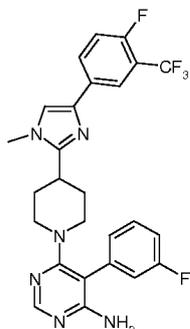
6-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-(5-metil-tiofen-2-il)-pirimidin-4-ilamina ("20")

- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluoro-fenil)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando éster pinacólico del ácido 5-metiltiofen-2-borónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =517, observado = 517).

6-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-fenil-pirimidin-4-ilamina ("21")

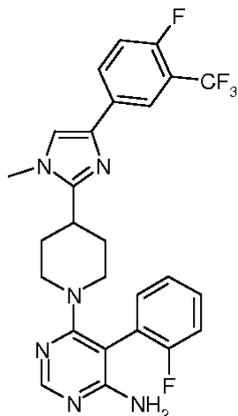
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluoro-fenil)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando ácido fenilborónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =497, observado = 497).

5 **5-(3-Fluoro-fenil)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("22")**



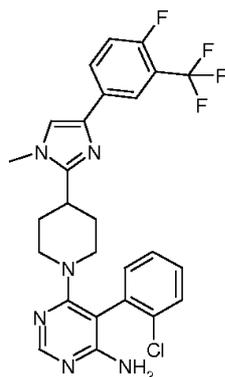
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluoro-fenil)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando ácido 3-fluorofenilborónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =515, observado = 515).

10 **5-(2-Fluorofenil)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("23")**



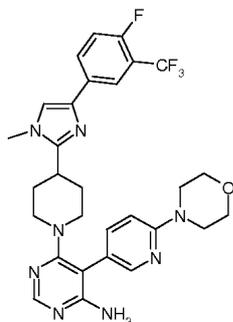
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluoro-fenil)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando ácido 2-fluorofenilborónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =515, observado = 515).

15 **5-(2-Clorofenil)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("24")**



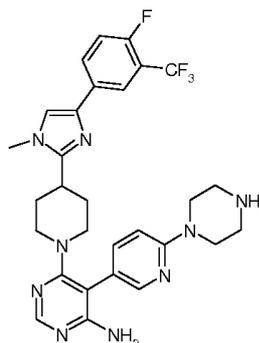
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluoro-fenil)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando ácido 2-clorofenilborónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =531, observado = 531).

5 **6-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-pirimidin-4-ilamina ("25")**



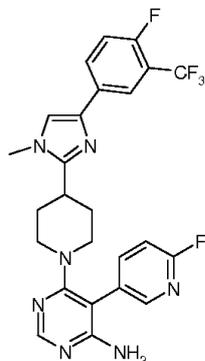
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluoro-fenil)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando ácido (6-morfolinopiridin-3-il)borónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =583, observado = 583).

10 **6-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-pirimidin-4-ilamina ("26")**



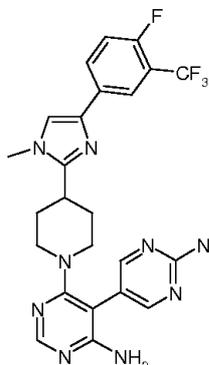
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluoro-fenil)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando ácido (6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)borónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =582, observado = 582).

15 **5-(6-Fluoro-piridin-3-il)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("27")**



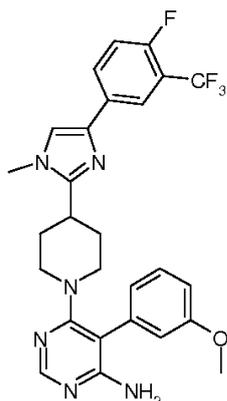
20 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluoro-fenil)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando éster pinacólico del ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =516, observado = 516).

6`-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-[5,5`]bipirimidinil-2,4`-diamina ("28")



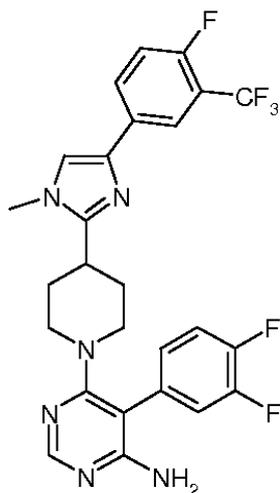
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluoro-fenil)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando éster pinacólico del ácido (2-aminopirimidin-5-il)borónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =514, observado = 514).

6-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-(3-metoxifenil)-pirimidin-4-ilamina ("29")



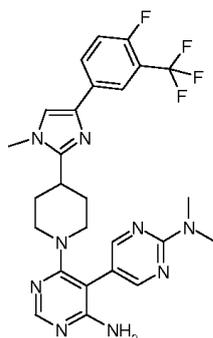
- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluoro-fenil)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando ácido 3-metoxifenilborónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =527, observado = 527).

5-(3,4-Difluoro-fenil)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("30")



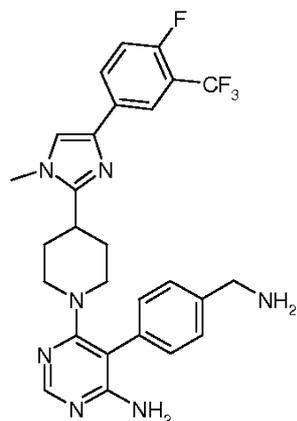
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluoro-fenil)-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamina usando ácido 3,4-difluorofenilborónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =533, observado = 533).

5 **6`-(4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-N2,N2-dimetil-[5,5`]bipirimidinil-2,4`-diamina ("31")**



Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluoro-fenil)-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamina usando ácido (2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)borónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =542, observado = 542).

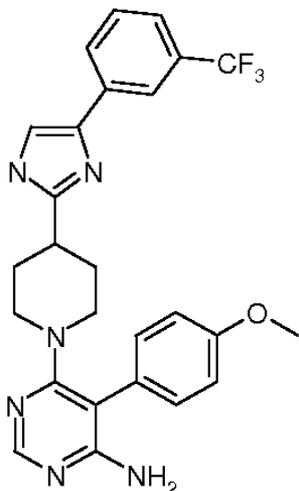
10 **5-(4-Aminometil-fenil)-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamina ("32")**



Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluoro-fenil)-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-

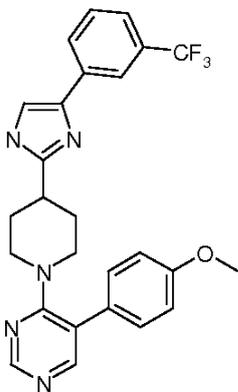
metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamina usando ácido (4-(aminometil)fenil)borónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =526, observado = 526).

5-(4-Metoxi-fenil)-6-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamina (“33”)



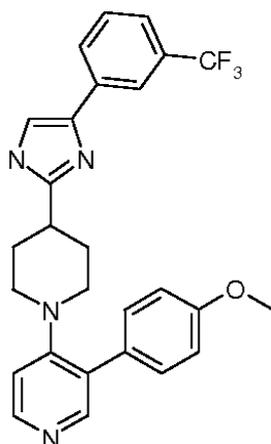
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamina usando 5-bromo-6-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamina en lugar de 5-bromo-6-(4-{4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il})pirimidin-4-ilamina. CL-EM: (M+1 =495, observado = 495).

5-(4-Metoxi-fenil)-4-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina (“34”)



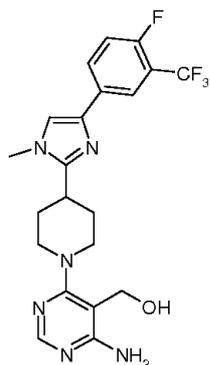
- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamina usando 5-bromo-4-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidina en lugar de 5-bromo-6-(4-{4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il})pirimidin-4-ilamina. CL-EM: (M+1 =480, observado = 480).

- 15 **3-(4-metoxifenil)-4-(4-{4-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il})piridina (“35”)**

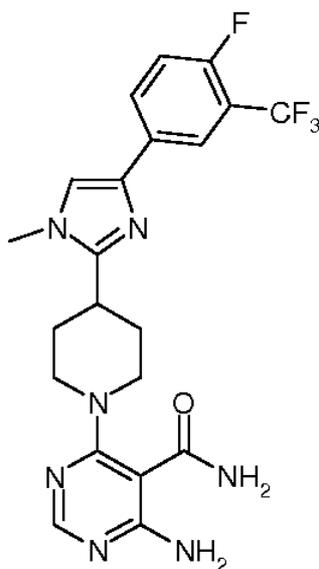


- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamina usando 3-bromo-4-(4-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)piridina en lugar de 5-bromo-6-(4-[4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 =479, observado = 479).

(4-Amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-il)-metanol (“36”)

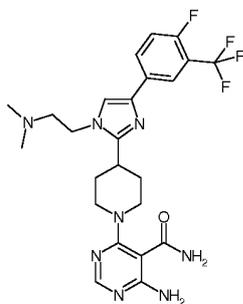


- 10 Se agitó la mezcla de reacción de 4-amino-6-(4-[4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carbaldehído (23,00 mg; 0,05 mmol; 1,0 eq.) y borohidruro de sodio (7,8 mg; 0,21 mmol; 4,0 eq.) en EtOH (2,00 ml) a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se realizó el tratamiento final de la mezcla de reacción y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Yamazen, acetonitrilo/NH₄OH al 0,1% en agua). Se liofilizaron las fracciones puras para producir el compuesto del título en un rendimiento del 65%. CL-EM: (M+1 =451, observado = 451).
- 15 **4-Amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxamida (“37”)**



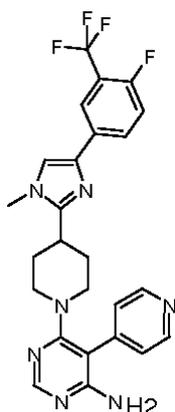
- 5 Se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (0,40 ml; 4,49 mmol; 40,0 eq.) a la mezcla de 4-amino-6-(4-(4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo (50,0 mg; 0,11 mmol; 1,0 eq.) y carbonato de potasio (124,1 mg; 0,9 mmol; 8,0 eq.) en DMSO (3,0 ml) a temperatura ambiente. Entonces se agitó la mezcla resultante a 40°C durante 5 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua, se filtró y se lavó con agua. Se purificó el material bruto mediante cromatografía de fase inversa (Yamazen, acetonitrilo/NH₄OH al 0,1% en agua). Se evaporaron las fracciones hasta sequedad a vacío. Se disolvió el sólido blanco en agua y acetonitrilo, se añadieron 200 l de HCl 0,5 N. Entonces se evaporó la disolución transparente a vacío durante 10 min para retirar el exceso de HCl. Entonces se liofilizó la disolución para producir el compuesto del título como sal de HCl en un rendimiento del 88%. CL-EM: (M+1 =464, observado = 464).
- 10

Amida del ácido 4-amino-6-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxílico ("38")



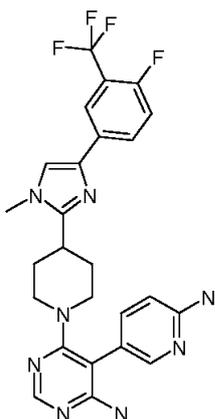
- 15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carboxamida usando 4-amino-6-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-amino-6-(4-[4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 =521, observado = 521).

- 20 **6-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-piridin-4-il-pirimidin-4-ilamina ("39")**



Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluoro-fenil)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando éster pinacólico del ácido 4-piridilborónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =498, observado = 498).

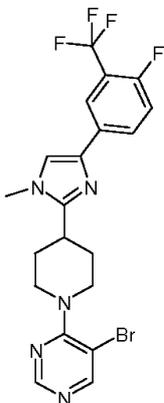
5 **5-(6-Amino-piridin-3-il)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("40")**



Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluoro-fenil)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando éster pinacólico del ácido 2-aminopiridina-5-borónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =513, observado = 513).

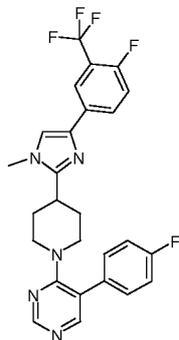
10

5-Bromo-4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina ("41")

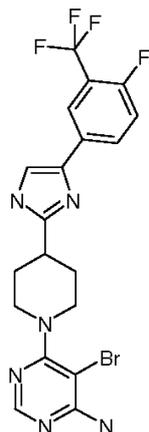


Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 5-bromo-4-cloropirimidina en lugar de 5-bromo-6-cloropirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 =484, observado = 484).

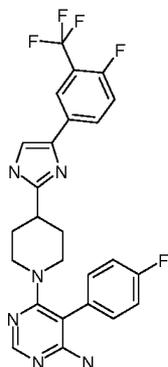
15

5-(4-Fluoro-fenil)-4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina ("42")

- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluoro-fenil)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 5-bromo-4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina en lugar de 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina. CL-EM: (M+1 =500, observado = 500).

5-Bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("43")

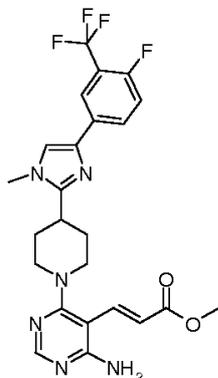
- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-{4-[4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il]piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =485, observado = 485).

5-(4-Fluoro-fenil)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("44")

- 15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluoro-fenil)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 5-bromo-4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina en lugar de 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-

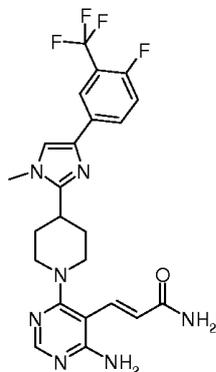
2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamina. CL-EM: (M+1 =501, observado = 501).

Éster metílico del ácido (E)-3-(4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-il)-acrílico ("45")



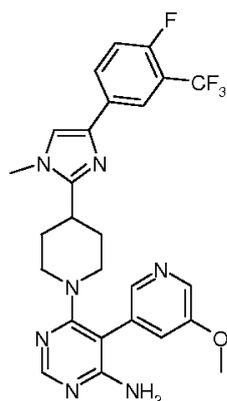
- 5 A una mezcla de 4-amino-6-(4-{4-[4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il]pirimidin-5-carbaldehído (100 mg; 0,22 mmol; 1,0 eq.) en DMSO (2 ml), se le añadió (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (82,0 mg; 0,25 mmol; 1,1 eq.), cloruro de litio (19,1 mg; 0,45 mmol; 2,0 eq.) y trietilamina (0,04 ml; 0,27 mmol; 1,2 eq.). Se agitó la suspensión resultante a 60°C durante la noche. Se purificó el material bruto mediante pre-HPLC (Waters, condición básica) para producir el compuesto del título en un rendimiento del 72%. CL-EM: (M+1 =505, observado = 505).

(E)-3-(4-Amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-il)-acrilamida ("46")



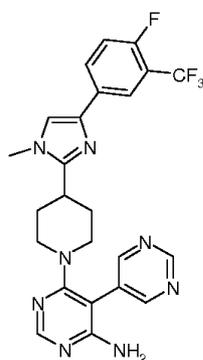
- 15 Se agitó una mezcla de éster metílico del ácido (E)-3-(4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-il)-acrílico (15,0 mg; 0,03 mmol; 1,0 eq.) en amoníaco 7 M en MeOH (2,1 ml; 14,8 mmol; 500 eq.) a 70°C durante la noche. Se purificó la mezcla de reacción en bruto mediante cromatografía de fase inversa (Waters, con acetonitrilo /agua en condición básica). Se concentraron las fracciones hasta sequedad y entonces se volvieron a disolver en agua y acetonitrilo. Se añadieron 200 L de HCl 0,5 N y se retiró el exceso de HCl a vacío y entonces se liofilizó para producir el compuesto del título como sal de HCl. CL-EM: (M+1 =490, observado = 490).

6-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5-(5-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-ilamina ("47")



Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluoro-fenil)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando ácido (5-metoxipiridin-3-il)borónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =528, observado = 528).

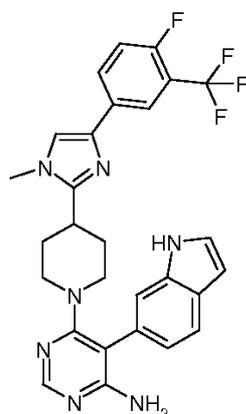
5 **6-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-[5,5']bipirimidinil-4-ilamina ("48")**



Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluoro-fenil)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando ácido pirimidin-5-ilborónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =499, observado = 499).

10

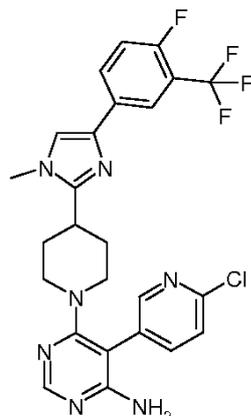
6-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-(1H-indol-5-il)-pirimidin-4-ilamina ("49")



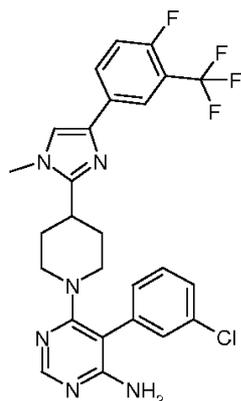
15

Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluoro-fenil)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando éster pinacólico del ácido (1H-indol-5-il)borónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =536, observado = 536).

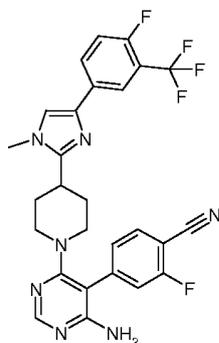
5-(6-Cloro-piridin-3-il)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-

4-ilamina ("50")

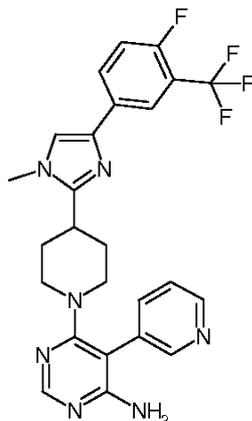
5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluoro-fenil)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando éster pinacólico del ácido (1H-indol-5-il)borónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =532, observado = 532).

5-(3-Cloro-fenil)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("51")

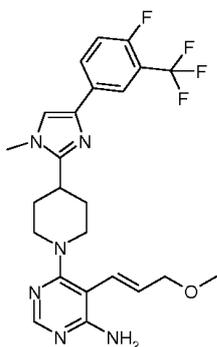
10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluoro-fenil)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando ácido 3-clorofenilborónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =531, observado = 531).

4-(4-Amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-il)-2-fluoro-benzonitrilo ("52")

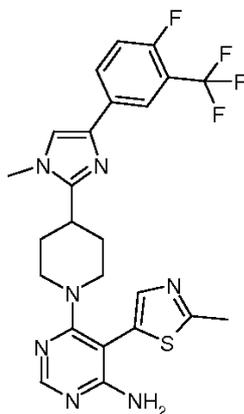
15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluoro-fenil)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando ácido 4-ciano-3-fluorofenilborónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =540, observado = 540).

6-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-piridin-3-il-pirimidin-4-ilamina ("53")

- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluoro-fenil)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando ácido 4-ciano-3-fluorofenilborónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =498, observado = 498).

6-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-((E)-3-metoxi-propenil)-pirimidin-4-ilamina ("54")

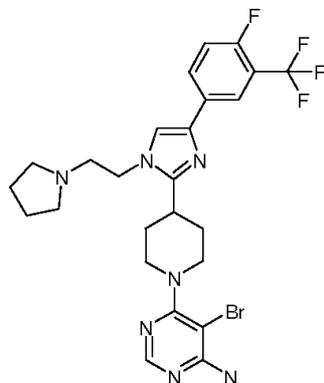
- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluoro-fenil)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando éster pinacólico del ácido (E)-2-(3-metoxipropen-1-il)borónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =491, observado = 491).

6-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-(2-metil-tiazol-5-il)-pirimidin-4-ilamina ("55")

- 15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluoro-fenil)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando éster pinacólico del ácido (2-metiltiazol-5-il)borónico

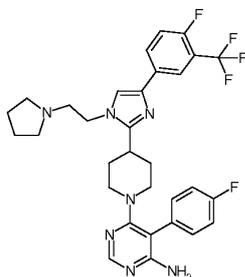
en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =518, observado = 518).

5-Bromo-6{4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-2-pirrolidin-1-il-etil}-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("56")



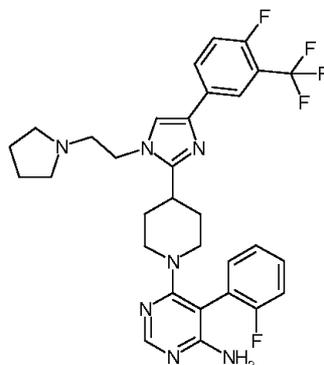
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =582, observado = 582).

10 **5-(4-Fluorofenil)-6{4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-2-pirrolidin-1-il-etil}-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("57")**



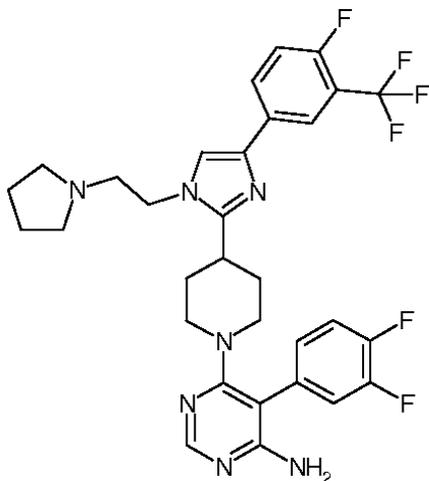
- 15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluorofenil)-6{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 5-bromo-6{4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-2-pirrolidin-1-il-etil}-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina en lugar de 5-bromo-6{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina. CL-EM: (M+1 =612, observado = 612).

5-(2-Fluorofenil)-6{4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-2-pirrolidin-1-il-etil}-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("58")



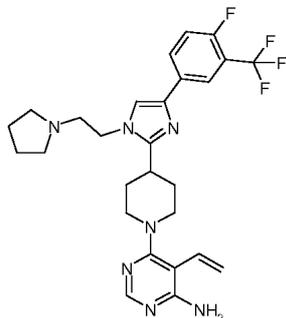
- 20 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluorofenil)-6{4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-2-pirrolidin-1-il-etil}-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando ácido 2-fluorofenilborónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =598, observado = 598).

5-(3,4-Difluorofenil)-6{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-2-pirrolidin-1-il-etil]-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("59")



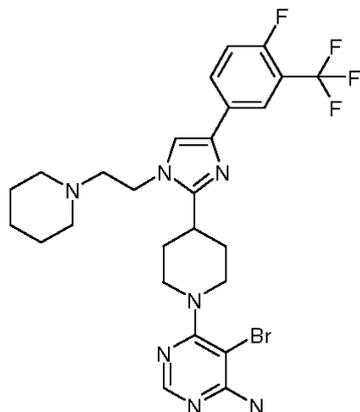
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-{4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-(4-fluorofenil)-pirimidin-4-ilamina usando ácido 3,4-difluorofenilborónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =616, observado = 616).

6-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-2-pirrolidin-1-il-etil]-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-vinil-pirimidin-4-ilamina ("60")



- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-{4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-(4-fluorofenil)-pirimidin-4-ilamina usando éster pinacólico del ácido vinilborónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =530, observado = 530).

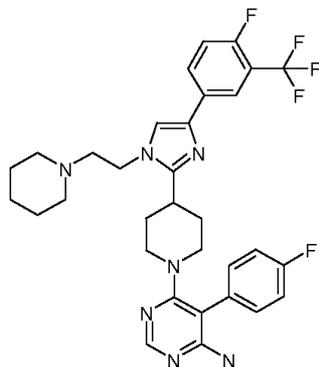
5-Bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("61")



15

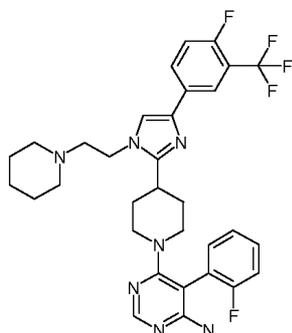
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 1-(2-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)etil)piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =596, observado = 596).

5 **5-(4-Fluorofenil)-6{4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-2-piperidin-1-il-etil}-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("62")**



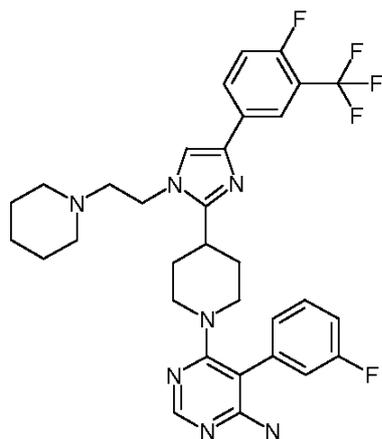
10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluoro-fenil)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina en lugar de 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina. CL-EM: (M+1 =612, observado = 612).

10 **5-(2-Fluorofenil)-6{4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-2-piperidin-1-il-etil}-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("63")**



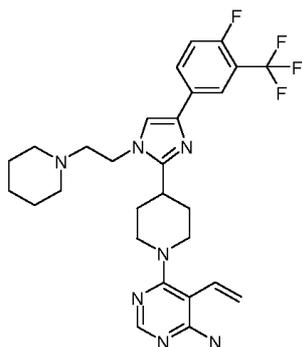
15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluorofenil)-6{4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-2-piperidin-1-il-etil}-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando ácido 2-fluorofenilborónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =612, observado = 612).

15 **5-(3-Fluorofenil)-6{4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-2-piperidin-1-il-etil}-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("64")**



Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluorofenil)-6-(4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il-pirimidin-4-ilamina usando ácido 3-fluorofenilborónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =612, observado = 612).

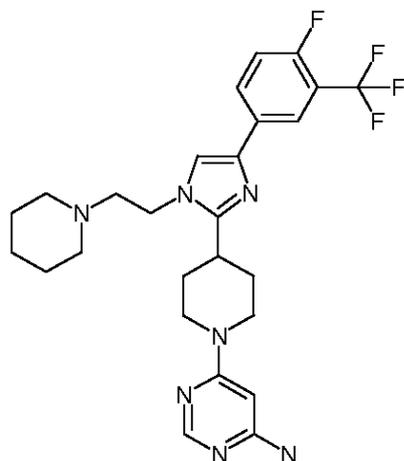
5 **6-{4-[4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil]-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-5-vinil-pirimidin-4-ilamina ("65")**



Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluorofenil)-6-(4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il-pirimidin-4-ilamina usando éster pinacólico del ácido vinilborónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =544, observado = 544).

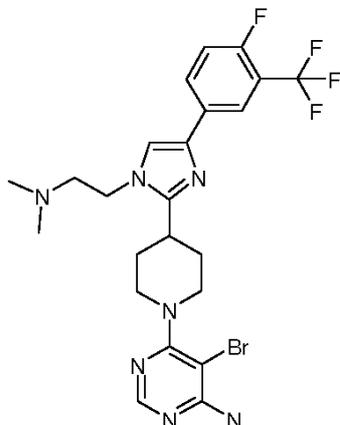
10

6-(4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamina ("66")

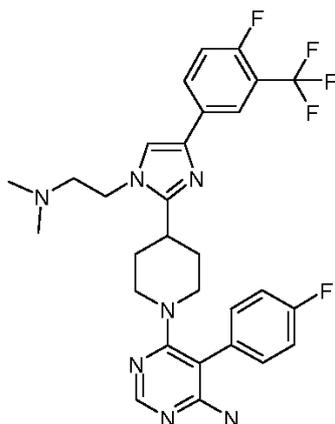


15

Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamina usando 6-cloropirimidin-4-amina en lugar de 5-bromo-6-cloropirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 =518, observado = 518).

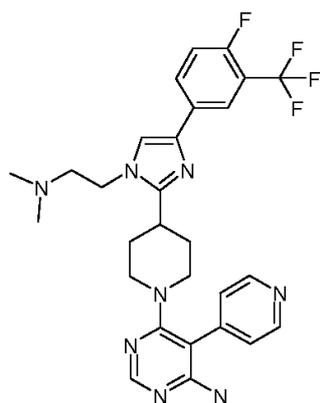
5-Bromo-6-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("67")

- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 2-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =556, observado = 556).

6-{4-[1-(2-Dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamina ("68")

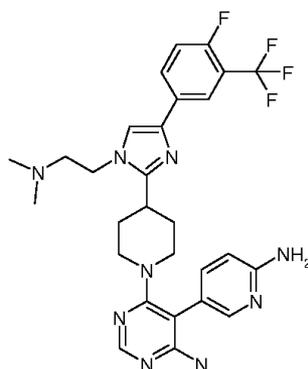
- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-(4-fluoro-fenil)-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 5-bromo-6-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina en lugar de 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina. CL-EM: (M+1 =572, observado = 572).

- 15 **6-{4-[1-(2-Dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-piridin-4-il-pirimidin-4-ilamina ("69")**



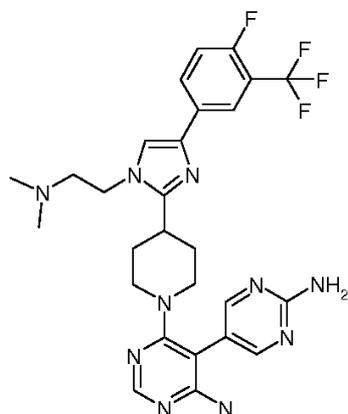
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-{4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-(4-fluorofenil)-pirimidin-4-ilamina usando éster pinacólico del ácido 4-piridinilborónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =555, observado = 555).

5 **6-{4-[1-(2-Dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-piridin-4-il-pirimidin-4-ilamina ("70")**



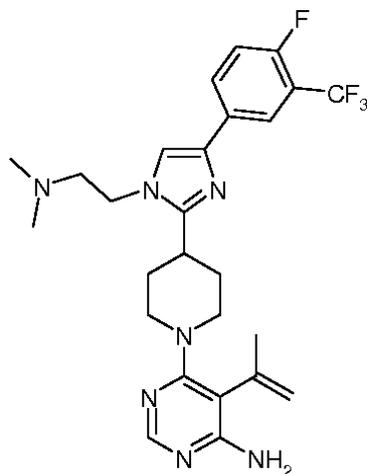
10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-{4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-(4-fluorofenil)-pirimidin-4-ilamina usando éster pinacólico del ácido 2-aminopiridina-5-borónico en lugar de 4-fluorofenilborónico ácido. CL-EM: (M+1 =570, observado = 570).

15 **6'-{4-[1-(2-Dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-[5,5']bipirimidinil-2,4'-diamina ("71")**

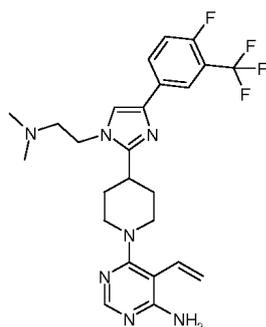


Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-{4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-(4-fluorofenil)-pirimidin-4-ilamina usando éster pinacólico del ácido 2-aminopiridina-5-borónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =571, observado = 571).

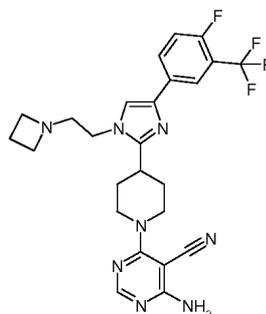
6-{4-[1-(2-Dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-isopropenil-

pirimidin-4-ilamina ("72")

5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-{4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-(4-fluorofenil)-pirimidin-4-ilamina usando éster pinacólico del ácido 2-isopropenilo borónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =518, observado = 518).

6-{4-[1-(2-Dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-vinil-pirimidin-4-ilamina ("73")

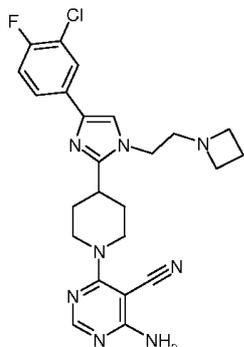
10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-{4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-(4-fluorofenil)-pirimidin-4-ilamina usando éster pinacólico del ácido vinilborónico en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =504, observado = 504).

4-Amino-6-{4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo ("74")

15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo usando 4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina trifluoroacetato en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-

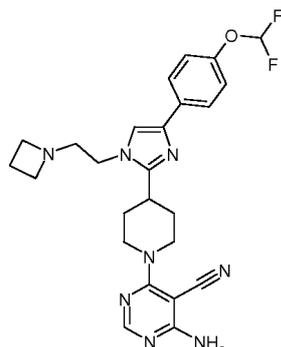
piperidina. CL-EM: (M+1 =515, observado = 515).

4-Amino-6-{4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carbonitrilo ("75")



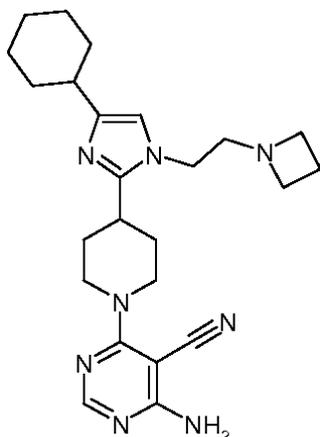
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carbonitrilo usando clorhidrato de 4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =481, observado = 481).

10 **4-Amino-6-{4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-difluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carbonitrilo ("76")**



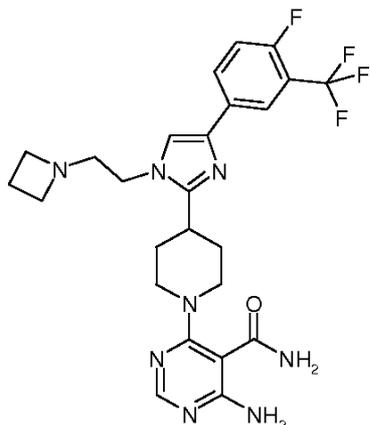
- 15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carbonitrilo usando trifluoroacetato de 4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-difluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =495, observado = 495).

4-Amino-6-{4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-ciclohexil-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carbonitrilo ("77")



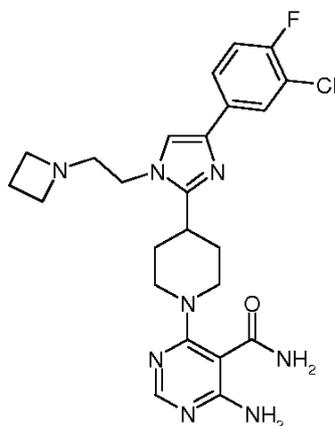
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo usando trifluoroacetato de 4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-ciclohexil-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =435, observado = 435).

5 **Amida del ácido 4-amino-6-{4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxílico ("78")**



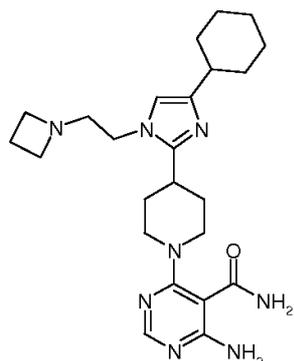
10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxamida usando 4-amino-6-{4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-amino-6-(4-{4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-il}piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 =533, observado = 533).

Amida del ácido 4-amino-6-{4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxílico ("79")



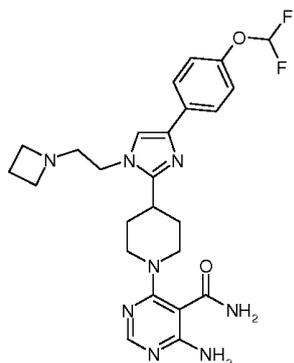
15
20 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxamida usando 4-amino-6-{4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-amino-6-(4-{4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-il}piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 =499, observado = 499).

Amida del ácido 4-amino-6-{4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-ciclohexil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxílico ("80")



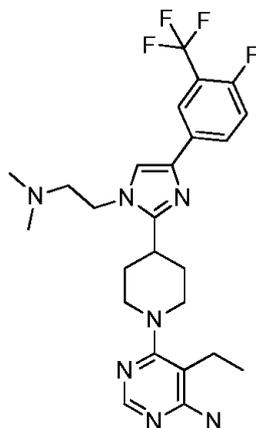
5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carboxamida usando 4-amino-6-(4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-ciclohexil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-amino-6-(4-[4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-il})piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 =453, observado = 453).

Amida del ácido 4-amino-6-(4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-difluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carboxílico ("81")



10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carboxamida usando 4-amino-6-(4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-difluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-amino-6-(4-[4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-il})piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 =513, observado = 513).

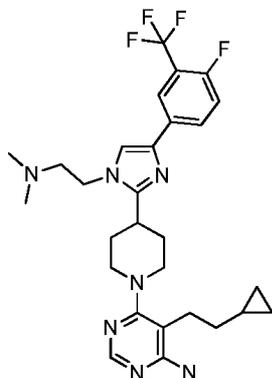
15 **6-(4-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina ("82")**



En un matraz de fondo redondo de 10 ml que contenía 6-(4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-5-vinil-pirimidin-4-ilamina; se vertió lentamente un compuesto con ácido trifluoroacético (25,00 mg; 0,04 mmol; 1,00 eq.) en metanol (2,00 ml; 49,37 mmol; 1231,95 eq.) bajo argón Pd al 10%/C

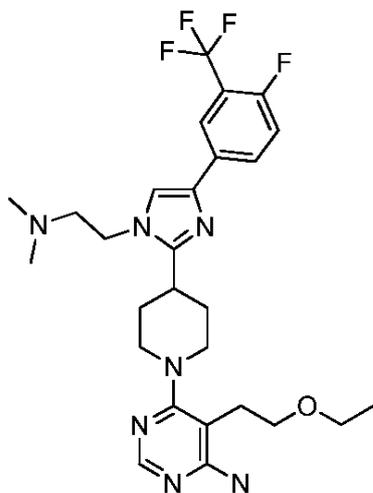
(80,00 mg; 0,75 mmol; 18,76 eq.). Se sometió a vacío el matraz de fondo redondo y entonces se cargó con H₂. Se repitió el procedimiento por 4 veces más antes de agitarse la mezcla a ta durante la noche bajo H₂ (balón). Se filtró la mezcla obtenida y entonces se purificó con pre-HPLC Waters. CL-EM: (M+1 =506, observado = 506).

5 **5-(2-Ciclopropiletil)-6-(4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-4-amina ("83")**



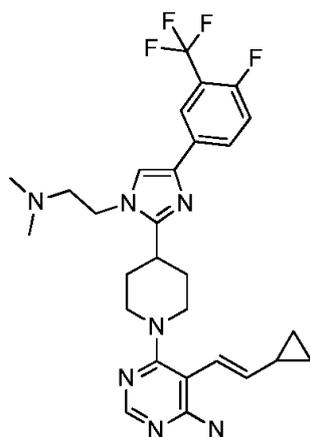
10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina usando (E)-5-(2-ciclopropilvinil)-6-(4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 =546, observado = 546).

6-(4-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(2-etoxietil)pirimidin-4-amina ("84")



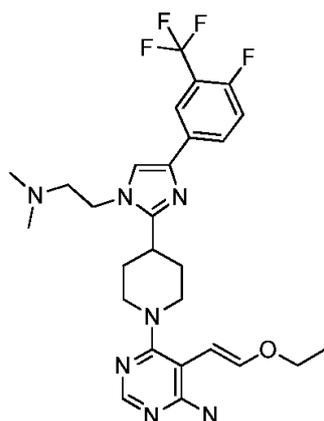
15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina usando (E)-6-(4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(2-etoxivinil)pirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 =550, observado = 550).

(E)-5-(2-Ciclopropilvinil)-6-(4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-4-amina ("85")



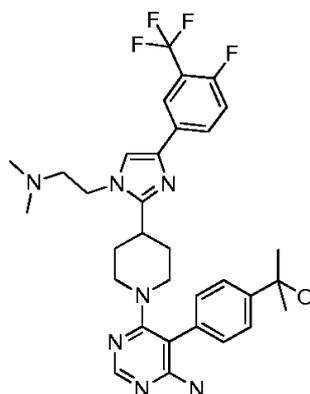
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(4-fluorofenil)pirimidin-4-amina usando (E)-2-(2-ciclopropilvinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =544, observado = 544).

5 **(E)-6-(4-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(2-etoxivinil)pirimidin-4-amina ("86")**



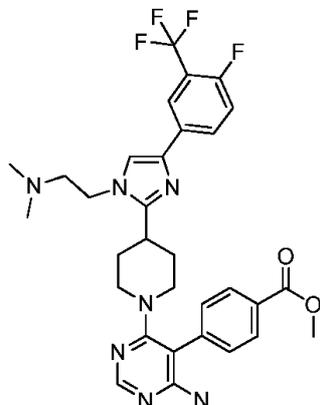
10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(4-fluorofenil)pirimidin-4-amina usando (E)-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =548, observado = 548).

2-(4-(4-Amino-6-(4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)fenil)propan-2-ol ("87")

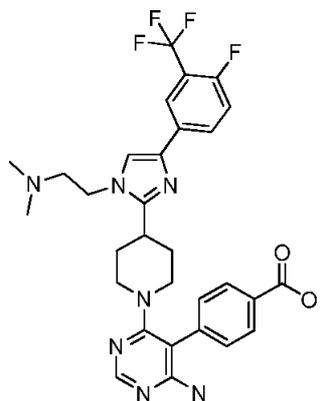


15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(4-fluorofenil)pirimidin-4-amina usando 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-2-ol en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =612, observado =

612).

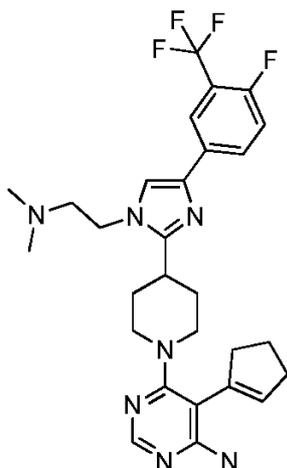
4-(4-Amino-6-(4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)benzoato de metilo ("88")

- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(4-fluorofenil)pirimidin-4-amina usando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =612, observado = 612).

Ácido 4-(4-amino-6-(4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)benzoico ("89")

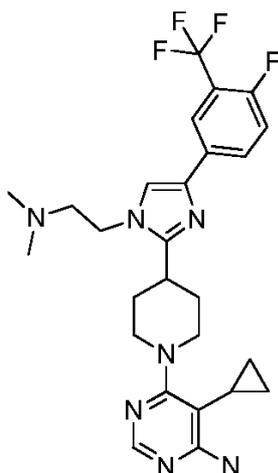
- 10 En un matraz de fondo redondo que contenía éster metílico del ácido 4-(4-amino-6-(4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-il)-benzoico (25,70 mg; 0,04 mmol; 1,00 eq.) se le añadió hidróxido de litio 1 N monohidratado (0,08 mg; 0,00 mmol; 0,05 eq.) solución acuosa seguido por THF (2,00 ml; 24,69 mmol; 593,43 eq.). Se agitó la mezcla a ta durante 4 h antes de concentrarse y se purificó con pre-HPLC waters. CL-EM: (M+1 =598, observado = 598).

5-(Ciclopent-1-en-1-il)-6-(4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-4-amina ("90")

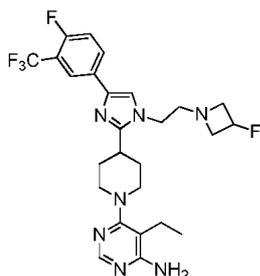


- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(4-fluorofenil)pirimidin-4-amina usando 2-(ciclopent-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en lugar de ácido 4-fluorofenilborónico. CL-EM: (M+1 =612, observado = 612). CL-EM: (M+1 =544, observado = 544).

5-Ciclopropil-6-(4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-4-amina ("91")

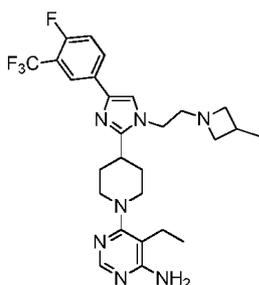


- 10 En un vial de microondas que contenía 5-bromo-6-{4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina (70,00 mg; 0,13 mmol; 1,00 eq.) en tolueno (3,50 ml) y agua (0,35 ml) se le añadió 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (0,09 ml; 0,50 mmol; 4,00 eq.), acetato de paladio (4,24 mg; 0,02 mmol; 0,15 eq.), triciclohexil-fosfano (10,58 mg; 0,04 mmol; 0,30 eq.) y fosfonato de potasio (112,16 mg; 0,53 mmol; 4,20 eq.). Se agitó la mezcla a 100°C durante 5 h antes de filtrarse la mezcla de reacción, se concentró y se purificó a través de pre-HPLC waters. CL-EM: (M+1 =518, observado = 518).
- 15 **5-Etil-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(3-fluoroazetidín-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-4-amina ("92")**



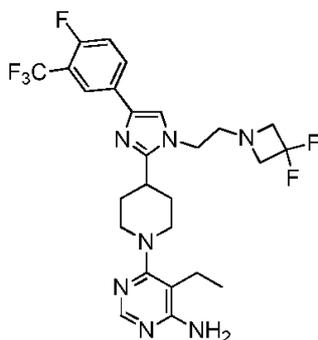
- 5 Se colocó la mezcla de reacción de 6-cloro-5-etil-pirimidin-4-ilamina (50,00 mg; 0,32 mmol; 1,00 eq.), 4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(3-fluoroazetidín-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina (138,05 mg; 0,33 mmol; 1,05 eq.) y DIEA (65,77 mg; 0,48 mmol; 1,50 eq.) en DMSO (1,5 ml) en microondas a 125°C durante 1 h. Encontró pequeñas cantidades deseadas, en su mayoría fue EM, 140°C durante más 1 h, producto más formado, 150°C durante más 1 h, se purificó el producto mediante HPLC, se recogió el compuesto del título 33 mg, rendimiento del 16%. CL-EM (M+1 =536, observado = 536).

5-etil-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(3-metilazetidín-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)pirimidín-4-amina ("93")



- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-etil-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(3-fluoroazetidín-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)pirimidín-4-amina usando 4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(3-metilazetidín-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidina en lugar de 4-[1-[2-(3-fluoro-azetidín-1-il)-etil]-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 = 532, observado = 532).

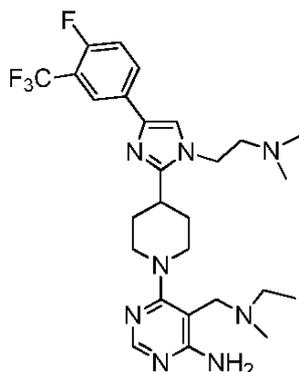
- 15 **6-(4-(1-(2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)-5-etilpirimidín-4-amina ("94")**



- 20 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-etil-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(3-fluoroazetidín-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)pirimidín-4-amina usando 4-(1-(2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina en lugar de 4-[1-[2-(3-fluoro-azetidín-1-il)-etil]-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina.

CL-EM: (M+1 = 554, observado = 554).

6-(4-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)-5-etil((etil(metil)amino)metil)pirimidín-4-amina ("95")



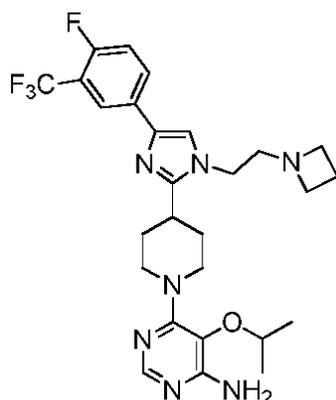
Etapa 1: 4-Amino-6-(4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carbaldehído

5 Se agitaron la mezcla de reacción de 4-amino-6-cloro-pirimidin-5-carbaldehído (150,00 mg; 0,95 mmol; 1,00 eq.), trifluoroacetato de 4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina (2) (594,52 mg; 0,95 mmol; 1,00 eq.) y trietilamina (0,80 ml; 5,71 mmol; 6,00 eq.) en MeCN 4 ml a TA durante 2 h, CL-EM mostró el producto deseado como principal. Sólido blanco recogido, filtrado como 4-amino-6-(4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carbaldehído, 277 mg, rendimiento del 56,2%. CL-EM: (M+1 = 506, observado = 506).

10 Etapa 2: 6-(4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-((etil(metil)amino)metil)pirimidin-4-amina

15 A una disolución de 4-amino-6-(4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carbaldehído (90,00 mg; 0,18 mmol; 1,00 eq.) en 1 ml de DCE se le añadió etil-metil-amina (0,02 ml; 0,19 mmol; 1,05 eq.) y p-triacetoxiborohidruro de sodio (113,20 mg; 0,53 mmol; 3,00 eq.), se agitó durante la noche a TA, CL-EM mostró el producto deseado (<30%, EM principal 618/619), se purificó mediante HPLC prep, se recogió el compuesto del título. CL-EM: (M+1 = 549, observado = 549).

6-(4-(1-(2-(Azetidín-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-isopropoxipirimidin-4-amina ("96")



20 Etapa 1: 6-Cloro-5-isopropoxipirimidin-4-amina

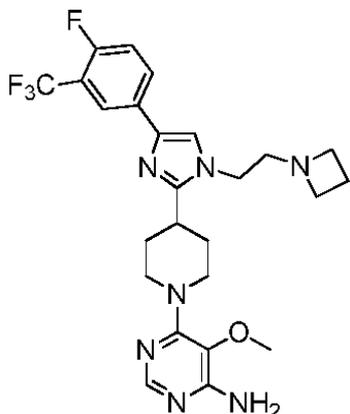
25 Se agitó una mezcla de reacción de 4-amino-6-cloro-pirimidin-5-ol (500,00 mg; 3,44 mmol; 1,00 eq.), Cs₂CO₃ (2238,59 mg; 6,87 mmol; 2,00 eq.), y 2-yodo-propano (1167,95 mg; 6,87 mmol; 2,00 eq.) en 10 ml de acetona a 65°C durante 3 h, producto deseado como principal, también se encontró subproducto de dialquilación, se eliminó el disolvente, se trató con acetato de etilo, salió el sólido, se filtró, se lavó con éter, se recogió el producto 6-cloro-5-isopropoxipirimidin-4-amina 160 mg, rendimiento del 24,8%

Etapa 2: 6-(4-(1-(2-(Azetidín-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-isopropoxipirimidin-4-amina

Se agitó una mezcla de reacción de 6-cloro-5-isopropoxi-pirimidin-4-ilamina (40,00 mg; 0,21 mmol; 1,00 eq.),

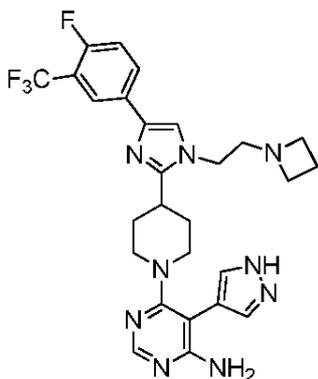
trifluoroacetato de 4-[1-(2-azetidin-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina (2) (133,13 mg; 0,21 mmol; 1,00 eq.), y Cs₂CO₃ (277,84 mg; 0,85 mmol; 4,00 eq.) en DMSO 5,0 ml a 120°C durante 2 días, se purificó el producto mediante HPLC, se recogió el compuesto del título 64 mg, rendimiento del 45,5%. CL-EM: (M+1 = 548, observado = 548).

5 **6-(4-(1-(2-(Azetidin-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metoxipirimidin-4-amina ("97")**



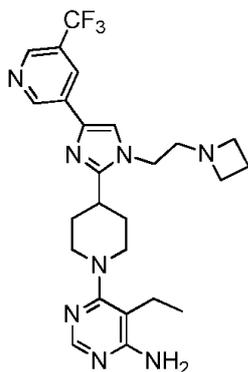
10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-isopropoxipirimidin-4-amina usando 6-cloro-5-metoxipirimidin-4-amina en lugar de 6-cloro-5-isopropoxipirimidin-4-amina CL-EM (M+1 = 520, observado = 520).

6-(4-(1-(2-(Azetidin-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina ("98")



15 Se desgasificó una mezcla de 6-(4-(1-(2-azetidin-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il)-5-bromo-pirimidin-4-ilamina (100,00 mg; 0,18 mmol; 1,00 eq.), éster terc-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-carboxílico (77,63 mg; 0,26 mmol; 1,50 eq.), y en 2 ml de dioxano y 0,15 ml de agua, se añadieron 13 mg de Pd(t-Bu₃)₂, se agitaron a 50°C durante la noche. Se añadieron 5 ml de metanol, HCl 4,0 M en 5 ml de dioxano, se agitaron a TA durante 4 h, se eliminó el disolvente y se purificó mediante HPLC prep, se recogieron 15 mg del compuesto del título, rendimiento del 12,7%. CL-EM: (M+1 = 556, observado = 556).

20 **6-(4-(1-(2-(Azetidin-1-il)etil)-4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina ("99")**



Etapas 1: Sal de clorhidrato de 3-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-5-(trifluorometil)piridina

- 5 Se añadió una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-[1-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-bromo-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (880,00 mg; 2,13 mmol; 1,00 eq.), y 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2-trifluorometil-piridina (609,67 mg; 3,19 mmol; 1,50 eq.) en 8 ml de dioxano y 0,6 ml de agua, se añadió Cs₂CO₃ (1387,30 mg; 4,26 mmol; 2,00 eq.), se purgó con argón, entonces se añadió Pd(t-Bu₃P)₂ (108,80 mg; 0,21 mmol; 0,10 eq.), se agitó a 50°C durante la noche. CL-EM mostró el producto deseado como principal. Se purificó el producto mediante HPLC prep, se recogieron 700 mg deseados. Rendimiento 68,6

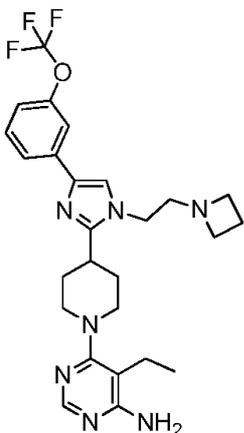
CL-EM: (M+1 = 380, observado = 380).

- 10 A 700 mg del producto anterior se le añadieron 3 ml de metanol, HCl 4,0 M en 3 ml de dioxano, se agitó a TA durante 4 h. CL-EM mostró un sólido blanco, recogido, filtrado, deseado como el compuesto del título 650 mg, rendimiento del 58%.

Etapas 2: 6-(4-(1-(2-(Azetidin-1-il)etil)-4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina

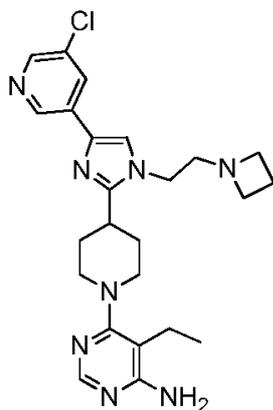
- 15 Se agitó una mezcla de reacción de 6-cloro-5-etil-pirimidin-4-ilamina (50,00 mg; 0,32 mmol; 1,00 eq.), clorhidrato de 3-[1-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il]-5-trifluorometil-piridina (3) (155,08 mg; 0,32 mmol; 1,00 eq.), y Cs₂CO₃ (206,74 mg; 0,63 mmol; 4,00 eq.) en DMSO 1,0 ml a 120°C durante 2 días, se purificó mediante HPLC, 81 mg del compuesto del título, 41,5%. CL-EM: (M+1 = 501, observado = 501).

20 6-(4-(1-(2-(Azetidin-1-il)etil)-4-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina ("100")



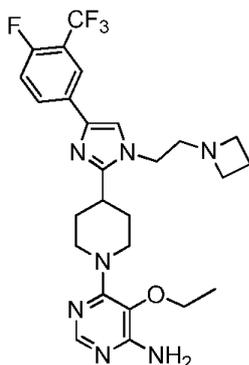
- 25 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina usando 4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina en lugar de sal de clorhidrato de 3-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-5-(trifluorometil)piridina. CL-EM: (M+1 = 516, observado = 516).

6-(4-(1-(2-(Azetidin-1-il)etil)-4-(5-cloropiridin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina ("101")



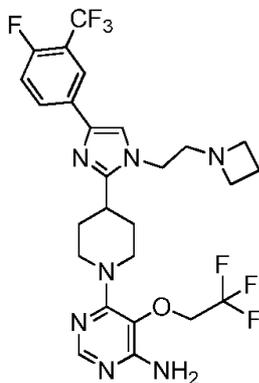
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina usando 3-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-5-cloropiridina en lugar de sal de clorhidrato de 3-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-5-(trifluorometil)piridina. CL-EM: (M+1 = 467, observado = 467).

1-(4-(1-(2-(Azetidin-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etoxipirimidin-4-amina ("102")



- 10 Se agitó una mezcla de reacción de 6-cloro-5-etoxi-pirimidin-4-ilamina (30,00 mg; 0,17 mmol; 1,00 eq.), trifluoroacetato de 4-[1-(2-azetidin-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina (2) (107,92 mg; 0,17 mmol; 1,00 eq.), y Cs₂CO₃ (225,22 mg; 0,69 mmol; 4,00 eq.) en 1,0 ml de DMSO a 120°C durante la noche. Se purificó el producto mediante HPLC prep, se recogieron 27 mg del compuesto del título, rendimiento del 24%. CL-EM: (M+1 = 534, observado = 534).

15 **6-(4-(1-(2-(Azetidin-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-amina ("103")**



Etapa 1: 6-Cloro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-amina

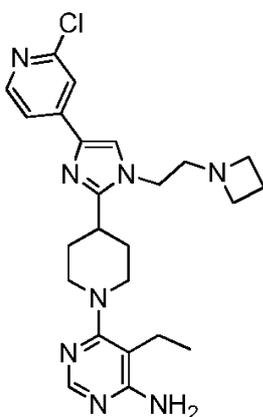
Se agitó una mezcla de reacción de 4-amino-6-cloro-pirimidin-5-ol (500,00 mg; 3,44 mmol; 1,00 eq.), Cs₂CO₃

(1343,15 mg; 4,12 mmol; 1,20 eq.), y éster 2,2,2-trifluoro-etílico del ácido trifluoro-metanosulfónico (0,59 ml; 4,12 mmol; 1,20 eq.) en 2 ml de DMF a TA durante la noche. CL-EM mostró el producto deseado transparente, se realizó el tratamiento final, se purificó mediante HPLC, se recogieron 610 mg del compuesto del título, rendimiento del 78%.

- 5 Etapa 2: 6-(4-(1-(2-(Azetidín-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidín-4-amina

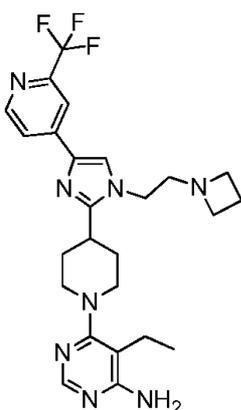
Se agitó una mezcla de reacción de 6-cloro-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidín-4-ilamina (45,00 mg; 0,20 mmol; 1,00 eq.), trifluoroacetato de 4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina (2) (123,48 mg; 0,20 mmol; 1,00 eq.), y Cs₂CO₃ (257,71 mg; 0,79 mmol; 4,00 eq.) en 1,0 ml de DMSO a 120°C durante 5 días. Se purificó mediante HPLC, se recogieron 54 mg del producto del título, rendimiento del 39,8%. CL-EM: (M+1 = 588, observado = 588).

6-(4-(1-(2-(Azetidín-1-il)etil)-4-(2-cloropiridín-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)-5-etilpirimidín-4-amina ("104")



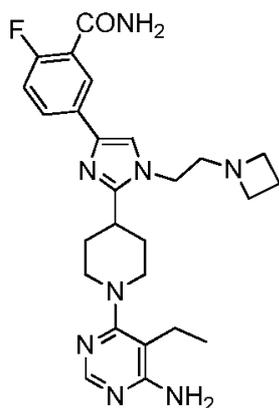
15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(5-(trifluorometil)piridín-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)-5-etilpirimidín-4-amina usando 4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-2-(piperidín-4-il)-1H-imidazol-4-il)-2-cloropiridina en lugar de sal de clorhidrato de 3-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-2-(piperidín-4-il)-1H-imidazol-4-il)-5-(trifluorometil)piridina. CL-EM: (M+1 = 467, observado = 467).

6-(4-(1-(2-(Azetidín-1-il)etil)-4-(2-(trifluorometil)piridín-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)-5-etilpirimidín-4-amina ("105")



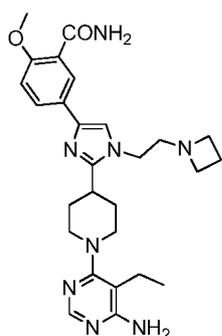
20 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(5-(trifluorometil)piridín-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)-5-etilpirimidín-4-amina usando 4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-2-(piperidín-4-il)-1H-imidazol-4-il)-2-(trifluorometil)piridina en lugar de sal de clorhidrato 3-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-2-(piperidín-4-il)-1H-imidazol-4-il)-5-(trifluorometil)piridina. CL-EM: (M+1 = 501, observado = 501).

- 25 **5-(2-(1-(6-Amino-5-etilpirimidín-4-il)piperidín-4-il)-1-(2-(azetidín-1-il)etil)-1H-imidazol-4-il)-2-fluorobenzamida ("106")**



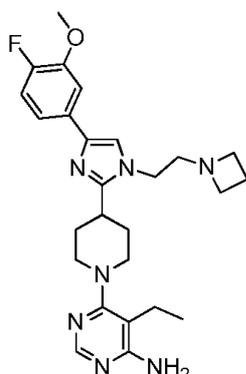
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina usando 5-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-2-fluorobenzamida en lugar de sal de clorhidrato 3-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-5-(trifluorometil)piridina. CL-EM: (M+1 = 493, observado = 493).

5-(2-(1-(6-Amino-5-etilpirimidin-4-il)piperidin-4-il)-1-(2-(azetidin-1-il)etil)-1H-imidazol-4-il)-2-metoxibenzamida ("107")



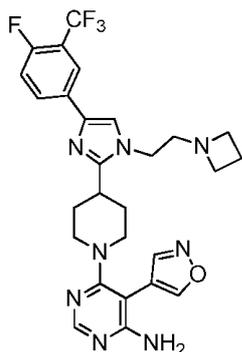
- 10 Se obtuvo el compuesto del título cuando se preparó 5-(2-(1-(6-amino-5-etilpirimidin-4-il)piperidin-4-il)-1-(2-(azetidin-1-il)etil)-1H-imidazol-4-il)-2-fluorobenzamida como subproducto. CL-EM: (M+1 = 505, observado = 505).

6-(4-(1-(2-(Azetidin-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina ("108")



- 15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina usando 4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina en lugar de sal de clorhidrato de 3-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-5-(trifluorometil)piridina. CL-EM: (M+1 = 480, observado = 480).

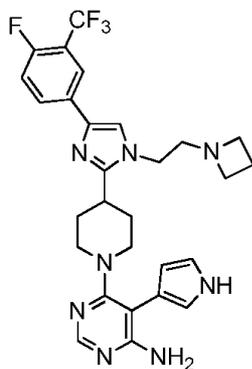
6-(4-(1-(2-(Azetidin-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(isoxazol-4-il)pirimidin-4-amina ("109")



5

Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina usando ácido isoxazol-4-ilborónico en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo. CL-EM: (M+1 = 557, observado = 557).

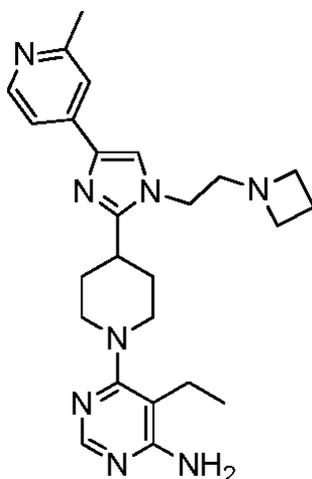
6-(4-(1-(2-(Azetidin-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-1H-pirrol-3-il)pirimidin-4-amina ("110")



10

Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(1 H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina usando ácido (1H-pirrol-3-il)borónico en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo. CL-EM: (M+1 = 555, observado = 555).

6-(4-(1-(2-(Azetidin-1-il)etil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina ("111")

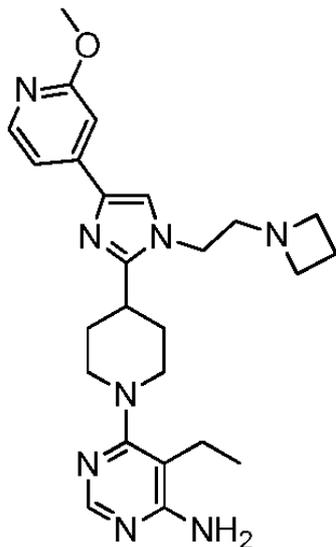


15

Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina usando 4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-2-metilpiridina en lugar de sal de clorhidrato de 3-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-5-

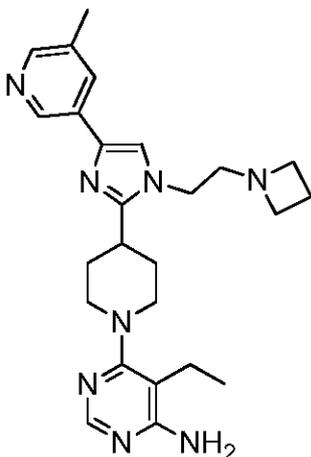
(trifluorometil)piridina. CL-EM: (M+1 = 447, observado = 447).

6-(4-(1-(2-(Azetidin-1-il)etil)-4-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina ("112")



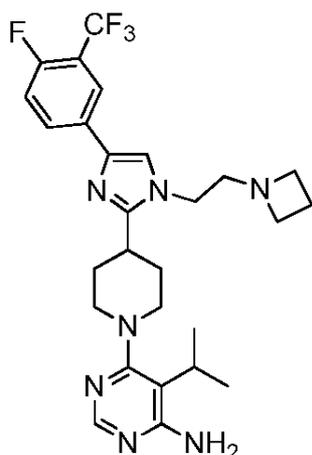
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina usando 4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-2-metoxipiridina en lugar de sal de clorhidrato de 3-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-5-(trifluorometil)piridina. CL-EM: (M+1 = 463, observado = 463).

6-(4-(1-(2-(Azetidin-1-il)etil)-4-(5-metilpiridin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina ("113")



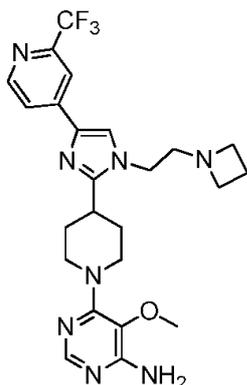
- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina usando 3-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-5-metilpiridina en lugar de sal de clorhidrato 3-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il)-5-(trifluorometil)piridina. CL-EM: (M+1 = 447, observado = 447).

- 15 **6-(4-(1-(2-(Azetidin-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-isopropilpirimidin-4-amina ("114")**



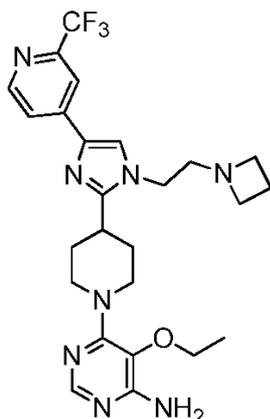
- 5 Se agitó una mezcla de reacción de 6-cloro-5-isopropil-pirimidin-4-ilamina (30,00 mg; 0,17 mmol; 1,00 eq.), trifluoroacetato de 4-[1-(2-azetidin-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina (2) (109,16 mg; 0,17 mmol; 1,00 eq.), y Cs₂CO₃ (227,81 mg; 0,70 mmol; 4,00 eq.) en 1,0 ml de DMSO a 120°C durante 4 días, se purificó mediante HPLC prep, se recogieron 31 mg del compuesto del título, rendimiento del 27,7%. CL-EM: (M+1 = 532, observado = 532).

6-(4-(1-(2-(Azetidin-1-il)etil)-4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metoxipirimidin-4-amina ("115")



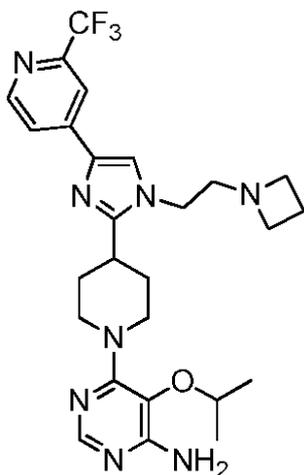
- 10 Se agitó una mezcla de reacción de 6-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-ilamina (45,00 mg; 0,28 mmol; 1,00 eq.), clorhidrato de 4-[1-(2-azetidin-1-il-etil)-2-piperidin-4-il]-1H-imidazol-2-il)-2-trifluorometil-piridina (4) (148,13 mg; 0,28 mmol; 1,00 eq.), y Cs₂CO₃ (367,53 mg; 1,13 mmol; 4,00 eq.) en 1,0 ml de DMSO a 120°C durante 2 días, se purificó mediante HPLC se recogieron 17 mg del compuesto del título. CL-EM: (M+1 = 503, observado = 503).

- 15 **6-(4-(1-(2-(Azetidin-1-il)etil)-4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etoxipirimidin-4-amina ("116")**



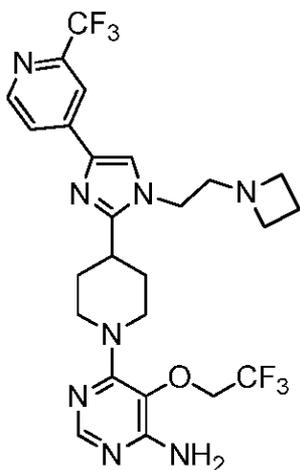
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metoxipirimidin-4-amina usando 6-cloro-5-etiltoxi-pirimidin-4-ilamina en lugar de 6-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-ilamina. CL-EM: (M+1 = 517, observado = 517).

5 **6-(4-(1-(2-(Azetidín-1-il)etil)-4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-isopropoxipirimidin-4-amina ("117")**



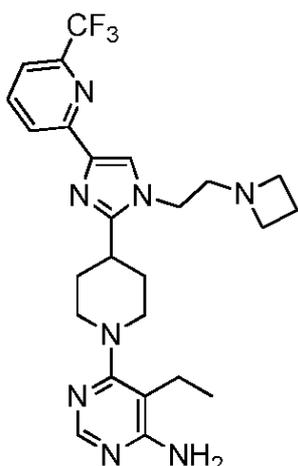
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metoxipirimidin-4-amina usando 6-cloro-5-isopropoxipirimidin-4-amina en lugar de 6-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-ilamina. CL-EM: (M+1 = 531, observado = 531).

10 **6-(4-(1-(2-(Azetidín-1-il)etil)-4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-amina ("118")**



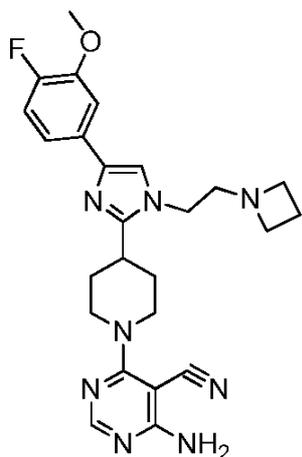
15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metoxipirimidin-4-amina usando 6-cloro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-amina en lugar de 6-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-ilamina. CL-EM: (M+1 = 571, observado = 571).

6-(4-(1-(2-(Azetidín-1-il)etil)-4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina ("119")

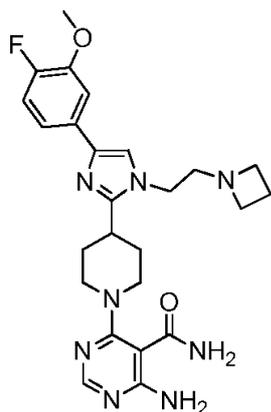


- 5 Se agitó una mezcla de reacción de 6-cloro-5-etil-pirimidin-4-ilamina (30,00 mg; 0,19 mmol; 1,00 eq.), clorhidrato de 2-[1-(2-azetidin-1-il-etil)-2-piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il]-6-trifluorometil-piridina (4) (99,99 mg; 0,19 mmol; 1,00 eq.), y Cs_2CO_3 (248,09 mg; 0,76 mmol; 4,00 eq.) en 1,0 ml de DMSO a 120°C durante el fin de semana. Se purificó mediante HPLC (básico) para producir 38 mg del compuesto del título, rendimiento del 32,7%. CL-EM (M+1 = 501, observado = 501).

4-Amino-6-(4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo ("120")

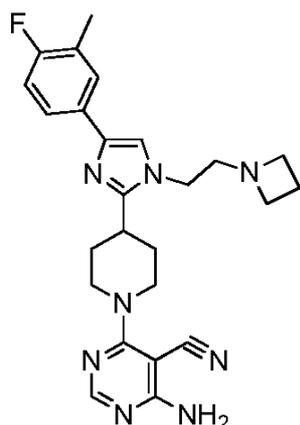


- 10 Se agitó una mezcla de reacción de 4-Amino-6-cloro-pirimidin-5-carbonitrilo (52,00 mg; 0,36 mmol; 1,00 eq.), clorhidrato de 4-[1-(2-azetidin-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina (4) (179,46 mg; 0,36 mmol; 1,00 eq.), y etil-diisopropil-amina (0,26 ml; 1,42 mmol; 4,00 eq.) en 2 ml de acetonitrilo a TA durante la noche, se convirtió todo el material de partida en producto deseado monitoreado por CL-EM, se filtró, se recogió el sólido blanco como el compuesto del título, 106 mg, rendimiento del 62,5%. CL-EM (M+1 = 477, observado = 477).
- 15 **4-Amino-6-(4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida ("121")**



- 5 Se agitó una mezcla de reacción de 4-amino-6-(4-[1-(2-azetidin-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carbonitrilo (100,00 mg; 0,21 mmol; 1,00 eq.), 8 ml de DMSO a TA se añadió H₂O₂ (0,20 ml; 2,10 mmol; 10,00 eq.) y NaOH 2,0 M. NaOH ac. 2,0 M (1,05 ml; 2,10 mmol; 10,00 eq.), se agitó a TA durante 2 h, se obtuvo el producto deseado como principal detectado por CL-EM, se purificó el producto mediante HPLC prep (básico), 66 mg del compuesto del título, 63%. CL-EM (M+1 = 495, observado = 495).

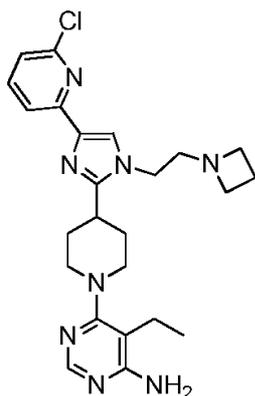
4-Amino-6-(4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo ("122")



- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo usando 4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina en lugar de clorhidrato de 4-[1-(2-azetidin-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina.

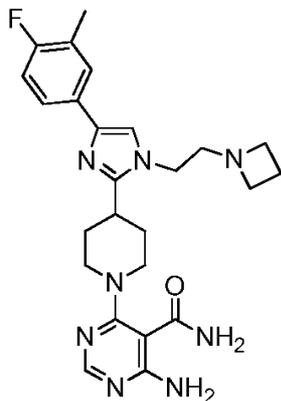
CL-EM: (M+1 = 461, observado = 461).

- 15 **6-(4-(1-(2-(Azetidin-1-il)etil)-4-(6-cloropiridin-2-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina ("123")**



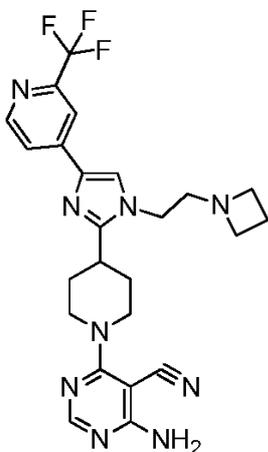
Se agitó una mezcla de reacción de 6-cloro-5-etil-pirimidin-4-ilamina (45,00 mg; 0,29 mmol; 1,00 eq.), clorhidrato de 2-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-2-piperidín-4-il-1H-imidazol-4-il]-6-cloropiridina (4) (140,40 mg; 0,29 mmol; 1,00 eq.), y Cs₂CO₃ (372,13 mg; 1,14 mmol; 4,00 eq.) en 1,0 ml de DMSO a 120°C durante 2 días, se purificó mediante HPLC, se recogieron 36 mg del compuesto del título. CL-EM (M+1 = 467, observado = 467).

5 **4-Amino-6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)pirimidín-5-carboxamida ("124")**



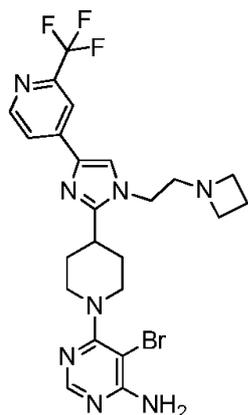
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)pirimidín-5-carboxamida. CL-EM: (M+1 = 479, observado = 479).

10 **4-Amino-6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(2-(trifluorometil)piridín-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)pirimidín-5-carbonitrilo ("125")**



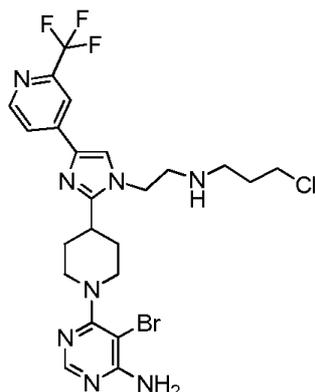
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)pirimidín-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 = 498, observado = 498).

15 **6-(4-(1-(2-(Azetidín-1-il)etil)-4-(2-(trifluorometil)piridín-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)-5-bromopirimidín-4-amina ("126")**



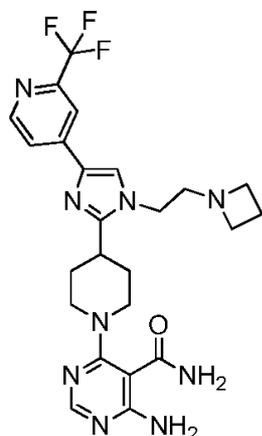
- 5 Se agitó una mezcla de reacción de 5-bromo-6-cloro-pirimidin-4-ilamina (53,00 mg; 0,25 mmol; 1,00 eq.), clorhidrato de 4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-2-piperidín-4-il-1H-imidazol-4-il]-2-trifluorometil-piridina (4) (133,56 mg; 0,25 mmol; 1,00 eq.), y etil-diisopropil-amina (0,23 ml; 1,27 mmol; 5,00 eq.) en 3 ml de ACN a 80°C durante la noche. Se purificó mediante HPLC (básico), se recogió el compuesto del título, 30 mg, rendimiento del 21%. CL-EM: (M+1 = 551, observado = 551).

5-Bromo-6-(4-(1-(2-((3-cloropropil)amino)etil)-4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)pirimidín-4-amina ("127")



- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(2-(trifluorometil)piridín-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)-5-bromopirimidín-4-amina. CL-EM: (M+1 = 588, observado = 588).

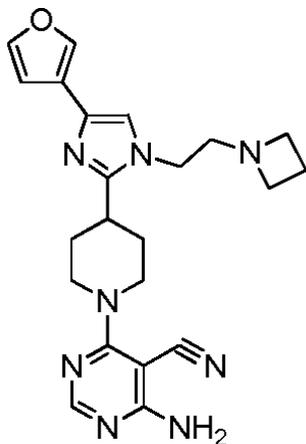
Ácido 4-amino-6-(4-(1-(2-aminoetil)-4-(2-(trifluorometil)piridín-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)pirimidín-5-carboxílico ("128")



- 15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-

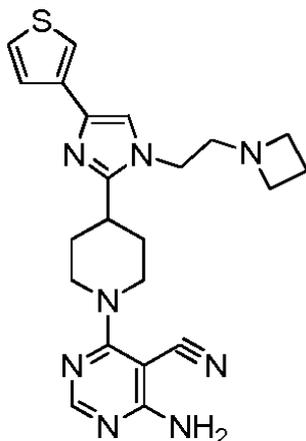
metoxifenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida. CL-EM: (M+1 = 516, observado = 516).

4-Amino-6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(furan-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo (“129”)



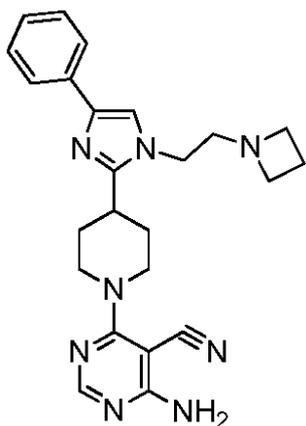
5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 = 419, observado = 419).

4-Amino-6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(tiofen-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo (“130”)



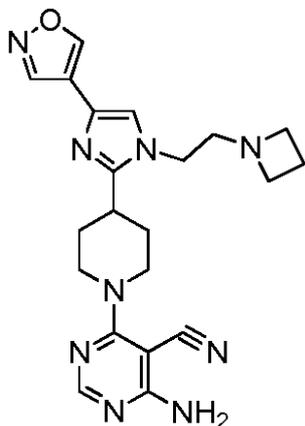
10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 = 435, observado = 435).

4-Amino-6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo (“131”)



Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)pirimidín-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 = 429, observado = 429).

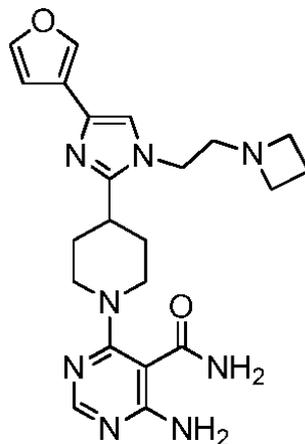
4-Amino-6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(isoxazol-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)pirimidín-5-carbonitrilo
("132")



5

Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)pirimidín-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 = 420, observado = 420).

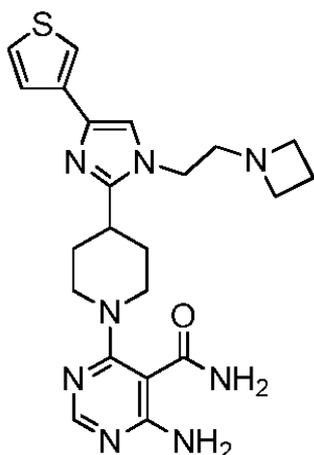
4-Amino-6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(furan-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)pirimidín-5-carboxamida
("133")



10

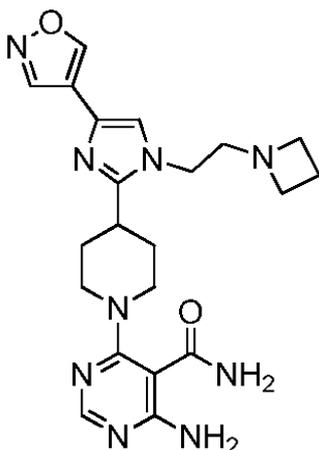
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)pirimidín-5-carboxamida. CL-EM: (M+1 = 437, observado = 437).

4-Amino-6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(tiofen-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)pirimidín-5-carboxamida
("134")



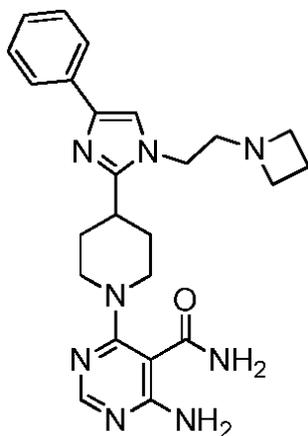
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida. CL-EM: (M+1 = 453, observado = 453).

5 **4-Amino-6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(isoxazol-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida ("135")**



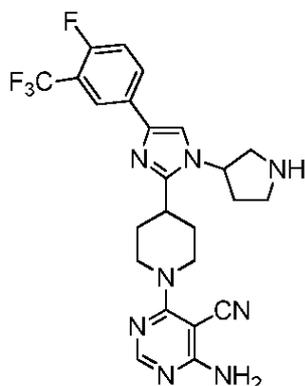
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida. CL-EM: (M+1 = 437, observado = 437).

4-Amino-6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida ("136")



10

Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida. CL-EM: (M+1 = 447, observado = 447).

4-Amino-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo ("137")

Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 3-metanosulfoniloxi-pirrolidin-1-carboxílico

- 5 A una disolución de éster terc-butílico del ácido 3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (2000,00 mg; 10,68 mmol; 1,00 eq.) en DCM 10 ml se le añadió etil-diisopropil-amina (2,49 ml; 13,89 mmol; 1,30 eq.), luego se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,89 ml; 11,22 mmol; 1,05 eq.) a 0°C, se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA. TLC (EA/HEX=7:3) mostró que el material de partida se convirtió en el producto deseado completo.

- 10 Se diluyó la disolución de reacción con EA, se lavó con salmuera, se secó la fase orgánica, se filtró a través de 10 g gel de sílice, se absorbió el material de más color sobre gel de sílice, el disolvente se eliminó del filtrado mediante evaporación, se obtuvo el residuo como compuesto del título que se usó directamente para la siguiente etapa de reacción, TLC era transparente.

Etapa 2: 4-(1-(1-(Terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo

- 15 A una disolución de éster bencilico del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (1000,00 mg; 2,24 mmol; 1,00 eq.) en DMF se le añadieron 8 ml de NaH (107,27 mg; 2,68 mmol; 1,20 eq.), se agitaron a TA durante 20 min, se añadió éster terc-butílico del ácido 3-metanosulfoniloxi-pirrolidin-1-carboxílico (1186,02 mg; 4,47 mmol; 2,00 eq.), se agitó la mezcla de reacción 85°C durante 5 h, CL-EM mostró alrededor del 40% del producto deseado, se siguió con agitación durante la noche, sin grandes cambios, se purificó el producto mediante HPLC (básico) con acetonitrilo al 30-100% /agua, se recogieron 220 mg del compuesto del título, rendimiento del 16%.

Etapa 3: 3-(4-(4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 25 A una disolución de éster bencilico del ácido 4-[1-(1-terc-butoxicarbonil-pirrolidin-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (200,00 mg; 0,32 mmol; 1,00 eq.) en metanol se le añadieron 5 ml de ácido trifluoro-acético (54,24 mg; 0,48 mmol; 1,50 eq.), se agitaron a TA durante 5 min, se añadió formiato de amonio (199,96 mg; 3,17 mmol; 10,00 eq.) y 200 mg de Pdal 10%/C húmedo, se agitó a TA durante 1 h, CL-EM mostró el producto deseado transparente. Se eliminó el disolvente, se añadieron 50 ml de EA, se lavaron con salmuera y NaHCO₃ al 5%, se secaron, se eliminaron el disolvente, se obtuvieron 110 mg del compuesto del título, rendimiento del 70%.

- 30 Etapa 4: 3-(2-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-il)piperidin-4-il)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

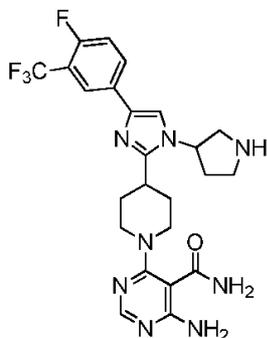
- 35 A éster terc-butílico del ácido 3-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-pirrolidin-1-carboxílico (109,27 mg; 0,23 mmol; 1,00 eq.) en 2 ml de acetonitrilo se le añadió etil-diisopropil-amina (0,08 ml; 0,45 mmol; 2,00 eq.) y 4-amino-6-cloro-pirimidin-5-carbonitrilo (35,00 mg; 0,23 mmol; 1,00 eq.), se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h, CL-EM mostró el producto deseado como producto principal, se eliminó el disolvente, se obtuvo el residuo, que se usó directamente como compuesto del título para la siguiente etapa de reacción.

Etapa 5: 4-amino-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo

A 21,00 mg de 3-(2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-il)piperidin-4-il)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-

il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo en 0,5 ml de metanol se le añadieron 0,5 ml de HCl 4,0 M en dioxano, se agitaron a TA durante 3 h, CL-EM mostró el producto deseado. Se purificó mediante HPLC prep, se recogió el compuesto del título. CL-EM: (M+1 = 501, observado = 501).

5 **4-Amino-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida ("138")**



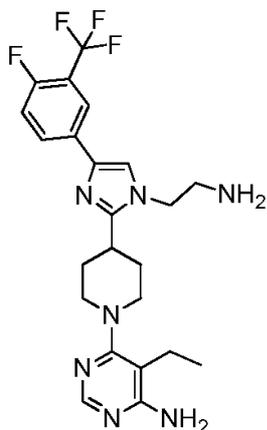
Etapa 1: 3-(2-(1-(6-Amino-5-carbamoilpirimidin-4-il)piperidin-4-il)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

10 Se agitó una mezcla de reacción de éster terc-butílico del ácido 3-[2-[1-(6-amino-5-ciano-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-imidazol-1-il]-pirrolidin-1-carboxílico (100,00 mg; 0,17 mmol; 1,00 eq.) y NaOH 2,0 N ac. (0,83 ml; 1,66 mmol; 10,00 eq.), en 8 ml de DMSO a TA durante 5 min, se añadió H₂O₂ (0,16 ml; 1,66 mmol; 10,00 eq.) se agitó a TA durante 2 h. Se purificó el producto mediante HPLC (básico), se recogieron 45 mg del compuesto del título, rendimiento del 43%.

15 Etapa 2: 4-Amino-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida

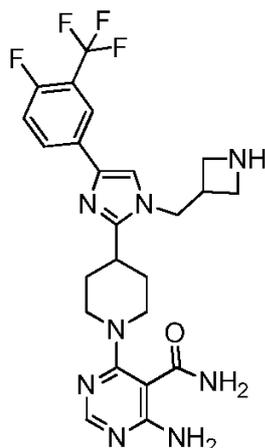
20 A éster terc-butílico del ácido 3-[2-[1-(6-amino-5-carbamoil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-imidazol-1-il]-pirrolidin-1-carboxílico (60,00 mg; 0,10 mmol; 1,00 eq.) en 0,5 ml de metanol se le añadieron 0,5 ml de HCl 4,0 M en dioxano, se agitó a TA durante 3 h, se mostró el producto deseado mediante CL-EM, se eliminó el disolvente, se obtuvieron 52,5 mg de un sólido blanco como compuesto del título. CL-EM: (M+1 = 519, observado = 519).

6-(4-(1-(2-Aminoetil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina ("139")



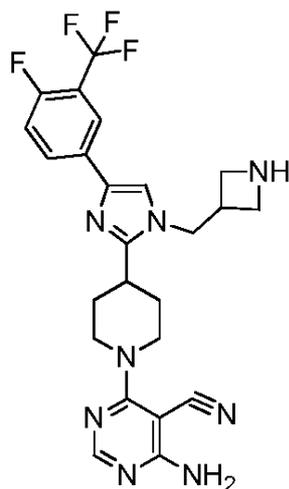
25 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 = 478, observado = 478).

4-Amino-6-(4-(1-(azetidín-3-ilmetil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida ("140")



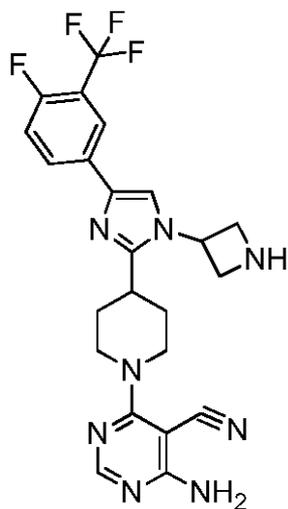
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida. CL-EM: (M+1 = 519, observado = 519).

- 5 **4-Amino-6-(4-(1-(azetidin-3-ilmetil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo ("141")**



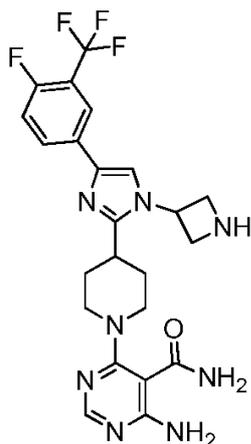
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida. CL-EM: (M+1 = 501, observado = 501).

- 10 **4-Amino-6-(4-(1-(azetidin-3-il)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo ("142")**



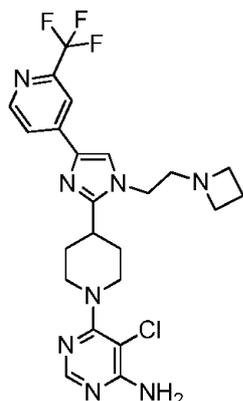
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida. CL-EM: (M+1 = 487, observado = 487).

5 **4-Amino-6-(4-(1-(azetidín-3-il)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidine-5-carboxamida ("143")**



Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida. CL-EM: (M+1 = 505, observado = 505).

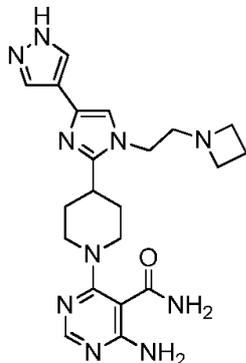
10 **6-(4-(1-(2-(Azetidín-1-il)etil)-4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-cloropirimidin-4-amina ("144")**



Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-cloropirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 = 487, observado = 487).

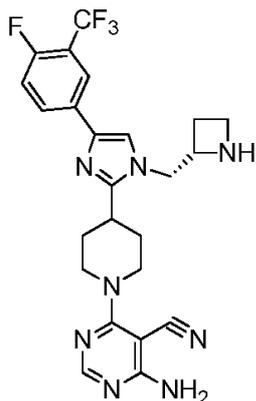
1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 = 507, observado = 507).

4-Amino-6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida ("145")



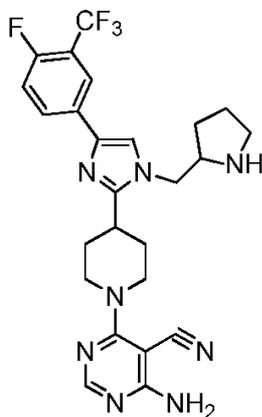
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida. CL-EM: (M+1 = 437, observado = 437).

(S)-4-Amino-6-(4-(1-(azetidín-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo ("146")



- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida. CL-EM: (M+1 = 501, observado = 501).

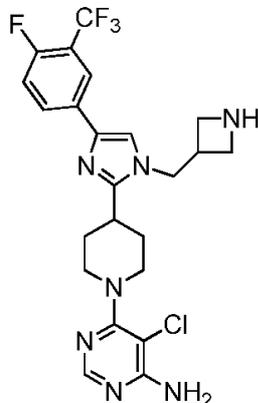
4-Amino-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo ("147")



- 15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(pirrolidin-

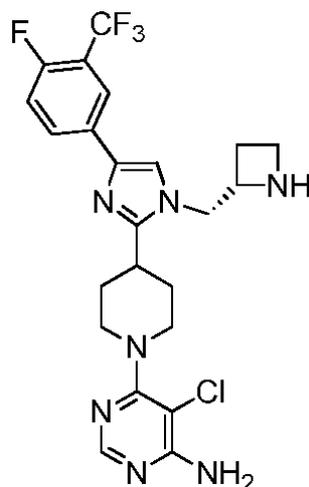
3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida. CL-EM: (M+1 = 515, observado = 515).

6-(4-(1-(Azetidín-3-ilmetil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-cloropirimidin-4-amina ("148")



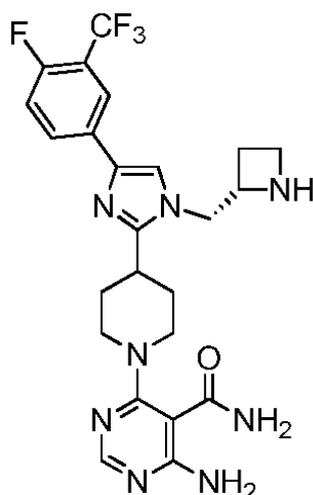
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 = 510, observado = 510).

(S)-6-(4-(1-(Azetidín-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-cloropirimidin-4-amina ("149")



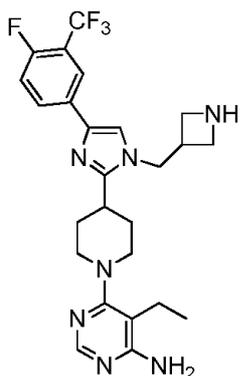
- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 = 510, observado = 510).

(S)-4-Amino-6-(4-(1-(azetidín-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida ("150")



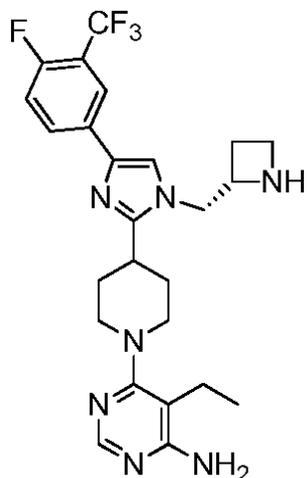
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida. CL-EM: (M+1 = 519, observado = 519).

5 **6-(4-(1-(Azetidín-3-ilmetil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina ("151")**



Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 = 504, observado = 504).

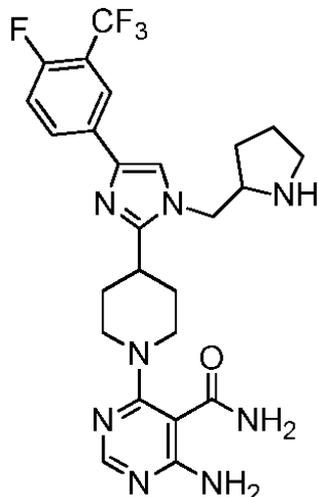
10 **(S)-6-(4-(1-(Azetidín-2-ilmetil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina ("152")**



Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-

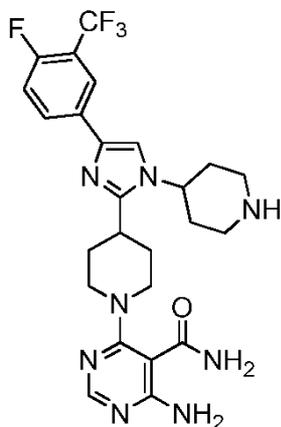
1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 = 504, observado = 504).

4-Amino-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida ("153")



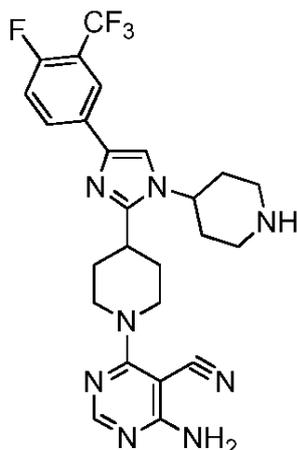
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida. CL-EM: (M+1 = 533, observado = 533).

4-Amino-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida ("154")



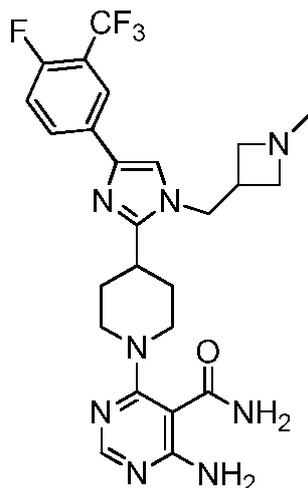
- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida. CL-EM: (M+1 = 533, observado = 533).

4-Amino-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidine-5-carbonitrilo ("155")



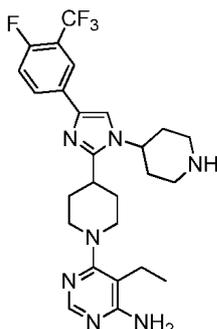
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida. CL-EM: (M+1 = 515, observado = 515).

5 **4-Amino-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-((1-metilazetidín-3-il)metil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida ("156")**



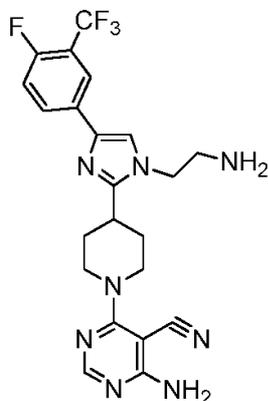
10 A una disolución de trifluoroacetato de amida del ácido 4-amino-6-{4-[1-azetidín-3-ilmetil-4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxílico (2) (25,00 mg; 0,03 mmol; 1,00 eq.) en etanol se le añadió 1 ml de ácido fórmico (0,001 ml; 0,08 mmol; 2,50 eq.) y formaldehído (0,001 ml; 0,04 mmol; 1,20 eq.), se agitó a 65°C durante 3 h. CL-EM mostró el pico deseado transparente. Se eliminó el disolvente, se purificó mediante HPLC, se recogieron 14,8 mg del compuesto del título. CL-EM (M+1 = 533, observado = 533).

5-Etil-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-4-amina ("157")



Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(5-(trifluorometil)piridín-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)-5-etilpirimidín-4-amina. CL-EM: (M+1 = 518, observado = 518).

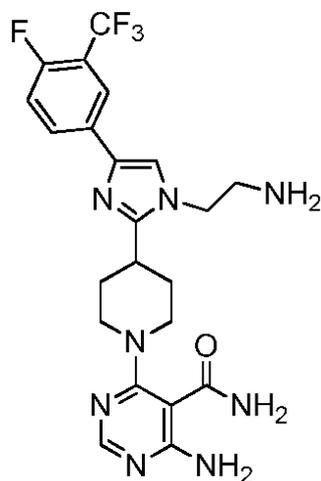
4-Amino-6-(4-(1-(2-aminoetil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)pirimidín-5-carbonitrilo ("158")



5

Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(pirrolidín-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)pirimidín-5-carboxamida. CL-EM: (M+1 = 475, observado = 475).

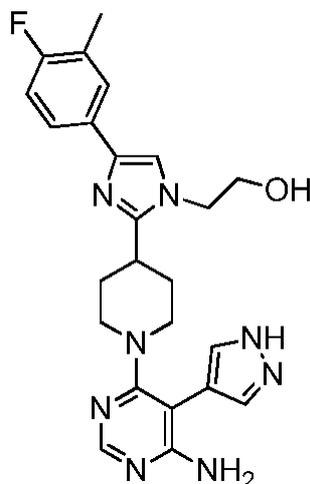
4-Amino-6-(4-(1-(2-aminoetil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)pirimidín-5-carboxamida ("159")



10

Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(pirrolidín-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)pirimidín-5-carboxamida. CL-EM: (M+1 = 493, observado = 493).

2-(2-(1-(6-Amino-5-(1H-pirazol-4-il)pirimidín-4-il)piperidín-4-il)-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-1-il-etanol ("160")



Etapa 1: 4-(4-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico éster terc-butílico del ácido

5 Se purgó con argón una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-[4-bromo-1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (2000,00 mg; 5,34 mmol; 1,00 eq.), 2-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (1233,97 mg; 8,02 mmol; 1,50 eq.), (273,09 mg; 0,53 mmol; 0,10 eq.) y Cs_2CO_3 (3483 mg, 10,69 mmol) en 15 ml de dioxano y 1,5 ml de agua, se añadió $\text{Pd}(0)(\text{tBu}_3)_2$ (273 mg, 0,53 mmol), se agitó a 50°C durante la noche. CL-EM mostró el producto deseado como producto principal. Se diluyó la disolución de reacción con 70 ml de EA, se lavó con salmuera 30 ml x 2, se separó la fase orgánica, se secó, se eliminó el disolvente, se obtuvo el producto bruto, que se sometió a columna NASP biotage (100 g), se eluyó con EA al 40-100% en hexano y contenía TEA al 0,5% en EA, se recogieron 1650 mg el compuesto del título, 76%

Etapa 2: Clorhidrato de 2-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-etanol

15 A una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (1600,00 mg; 3,97 mmol; 1,00 eq.) en metanol se le añadieron 10 ml de HCl 4,0 M en dioxano (9,91 ml; 39,65 mmol; 10,00 eq.), se agitó la mezcla de reacción a TA durante 3 h, CL-EM mostró el producto deseado transparente, se eliminó el disolvente, se obtuvo el sólido blanco como el compuesto del título.

Etapa 3: 2-(2-(1-(6-amino-5-bromopirimidin-4-il)piperidin-4-il)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-1-il)etanol

20 Una mezcla de reacción de clorhidrato de 5-bromo-6-cloro-pirimidin-4-ilamina (370,00 mg; 1,78 mmol; 1,00 eq.), 2-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-etanol (3) (732,67 mg; 1,78 mmol; 1,00 eq.), y Cs_2CO_3 (2313,40 mg; 7,10 mmol; 4,00 eq.) en 10 ml de DMSO, se agitó a 100°C durante la noche, se enfrió, se vertió en 60 ml de agua, se agitó durante 15 min, se filtró, se recogió un sólido de color amarillo pálido, que se lavó con agua, se secó, se obtuvo el compuesto del título, 750 mg, 88,9%.

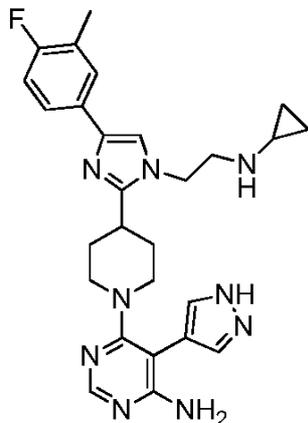
Etapa 4: 4-(4-Amino-6-(4-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo

25 Se purgó con argón una mezcla de 2-[2-[1-(6-amino-5-bromo-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-imidazol-1-il]-etanol (1333,00 mg; 2,80 mmol; 1,00 eq.), éster terc-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-carboxílico (1237,31 mg; 4,21 mmol; 1,50 eq.), Cs_2CO_3 (548 mg, 1,68 mmol) en 10 ml de dioxano y 1 ml de agua, se añadió $\text{Pd}(0)(\text{tBu}_3)_2$ (143 mg, 0,28 mmol) se agitó a 50°C durante la noche. CL-EM mostró el producto deseado como producto principal, se eliminó el disolvente, se purificó mediante HPLC prep (básico), se recogieron 400 mg del compuesto del título, 25,4%

Etapa 5: 2-(2-(1-(6-amino-5-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)piperidin-4-il)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-1-il)etanol

35 A 4-(4-amino-6-(4-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (10,00 mg; 0,02 mmol) en 0,5 ml metanol se le añadieron 0,5 ml de HCl 4,0 M en dioxano, se agitó a TA durante 3 h, mostró el producto deseado transparente mediante CL-EM. Se eliminó el disolvente, se obtuvo el sólido blanco como el compuesto del título.

CL-EM: (M+1 = 463, observado = 463).

6-(4-(1-(2-(Ciclopropilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina ("161")

5 Etapa 1: 4-(4-Amino-6-(4-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo

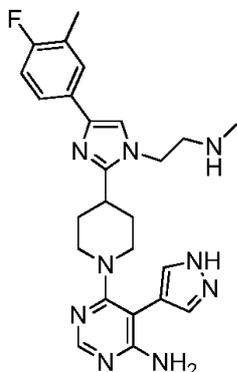
A una disolución con agitación de éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-il)-pirazol-1-carboxílico (350,00 mg; 0,62 mmol; 1,00 eq.) en THF se le añadieron 5 ml de etil-diisopropil-amina (0,28 ml; 1,56 mmol; 2,50 eq.), luego se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,10 ml; 1,24 mmol; 2,00 eq.) a 0°C, se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 h, CL-EM mostró el producto deseado como principal, y el material de partida desapareció, se eliminó el disolvente, se llevó directamente el producto bruto para la siguiente etapa de reacción.

Etapa 2: 6-(4-(1-(2-(Ciclopropilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina

15 A éster terc-butílico del ácido 4-(4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-(2-metanosulfoniloxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-il)-pirazol-1-carboxílico (100,00 mg; 0,16 mmol; 1,00 eq.) en un tubo sellado se le añadieron 2 ml de THF y ciclopropilamina (0,70 ml; 9,81 mmol; 62,84 eq.), se agitó a 50°C durante la noche. CL-EM mostró el producto deseado como principal, se purificó el producto mediante HPLC, se recogieron 35 mg del compuesto del título. CL-EM: (M+1 = 502, observado = 502).

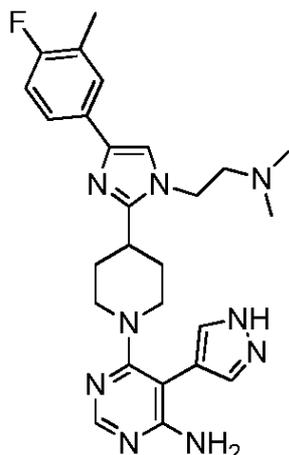
Cl₅₀ 12,9 nM (enzima p70S6K), 150 nm (enzima AKT).

20 **6-(4-(4-(4-Fluoro-3-metilfenil)-1-(2-(metilamino)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina ("162")**



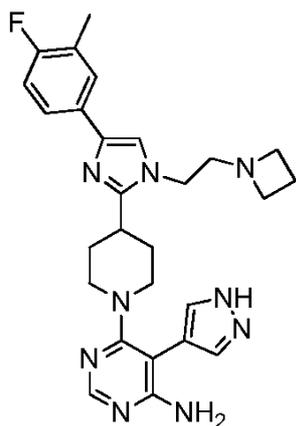
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(ciclopropilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina CL-EM: (M+1 = 476, observado = 476).

25 **6-(4-(1-(2-(Dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina ("163")**



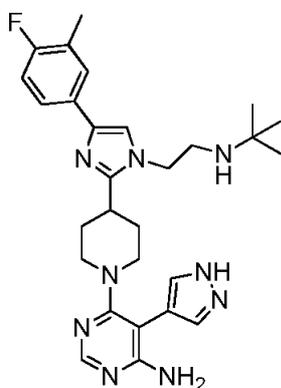
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(ciclopropilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina CL-EM: (M+1 = 490, observado = 490).

5 **6-(4-(1-(2-(Azetidino-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina ("164")**



Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(ciclopropilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina CL-EM: (M+1 = 502, observado = 502).

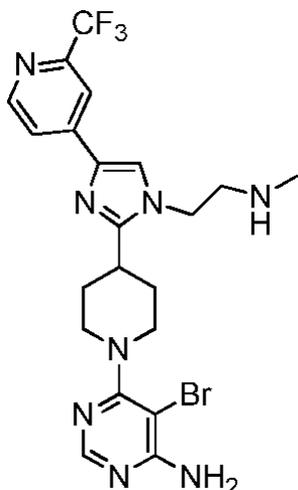
10 **6-(4-(1-(2-(terc-butilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina ("165")**



Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(ciclopropilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina CL-EM: (M+1 = 518, observado = 518).

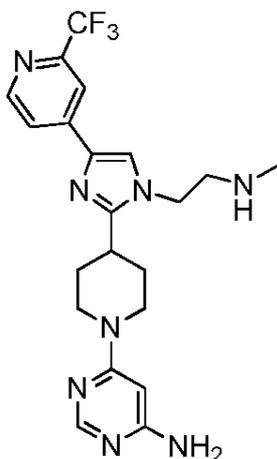
5-Bromo-6-(4-(1-(2-(metilamino)etil)-4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-4-

amina ("166")



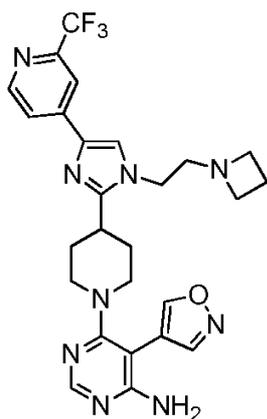
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(ciclopropilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 = 525, observado = 525/527).

- 5 **6-(4-(1-(2-(Metilamino)etil)-4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-4-amina ("167")**



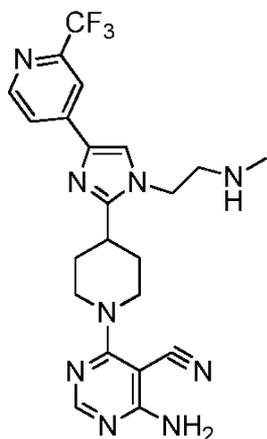
El compuesto del título fue un producto secundario mediante preparación de 5-bromo-6-(4-(1-(2-(metilamino)etil)-4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 = 447, observado = 447).

- 10 **6-(4-(1-(2-(Azetidín-1-il)etil)-4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(isoxazol-4-il)pirimidin-4-amina ("168")**



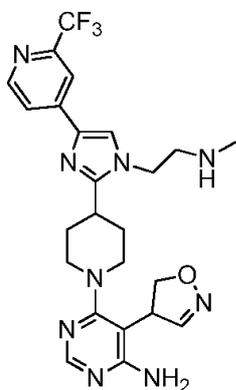
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(ciclopropilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(1 H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 = 540, observado = 540).

5 **4-Amino-6-(4-(1-(2-(metilamino)etil)-4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo ("169")**



Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(ciclopropilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 = 471, observado = 471).

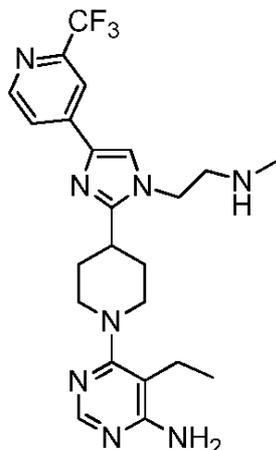
10 **5-(4,5-Dihidroisoxazol-4-il)-6-(4-(1-(2-(metilamino)etil)-4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-4-amina ("170")**



Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(ciclopropilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 = 516, observado = 516).

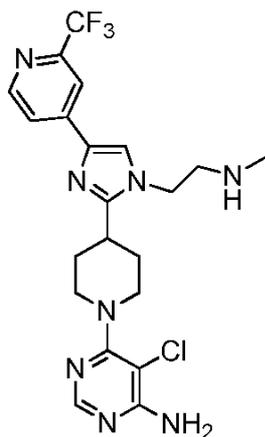
5-Etil-6-(4-(1-(2-(metilamino)etil)-4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-4-

amina ("171 ")



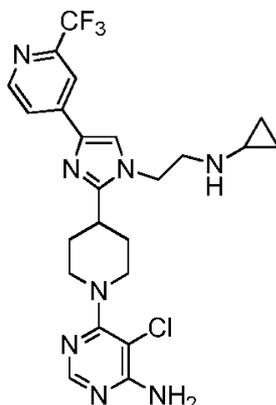
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(ciclopropilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 = 475, observado = 475).

5 **5-Cloro-6-(4-(1-(2-(metilamino)etil)-4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-4-amina ("172")**



Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(ciclopropilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 = 481, observado = 481).

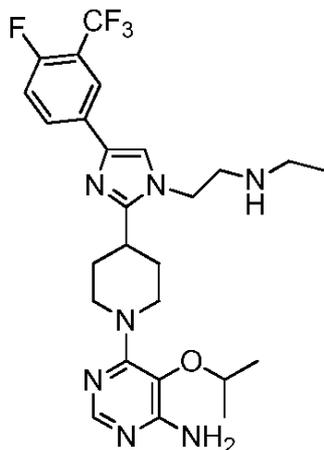
10 **5-Cloro-6-(4-(1-(2-(ciclopropilamino)etil)-4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-4-amina ("173")**



Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(ciclopropilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-

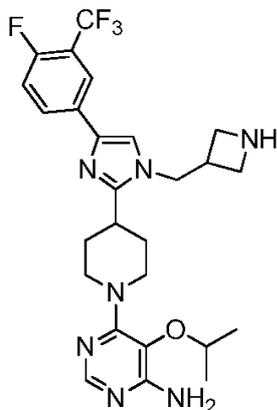
imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 = 507, observado = 507).

6-(4-(1-(2-(Etilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-isopropoxipirimidin-4-amina ("174")



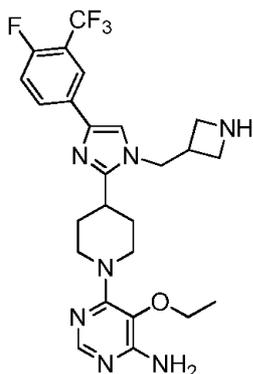
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(ciclopropilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 = 536, observado = 536).

6-(4-(1-(Azetidín-3-ilmetil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-isopropoxipirimidin-4-amina ("175")



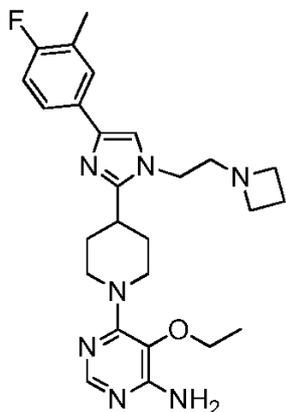
- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida. CL-EM: (M+1 = 534, observado = 534).

6-(4-(1-(Azetidín-3-ilmetil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etoxipirimidin-4-amina ("176")



Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida. CL-EM: (M+1 = 520, observado = 520).

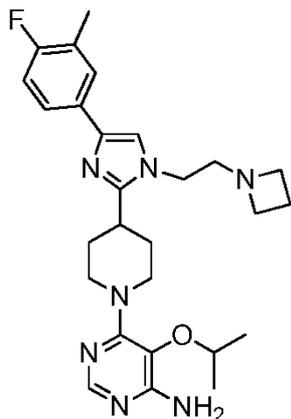
6-(4-(1-(2-(Azetidín-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etoxipirimidin-4-amina ("177")



5

Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metoxipirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 = 480, observado = 480).

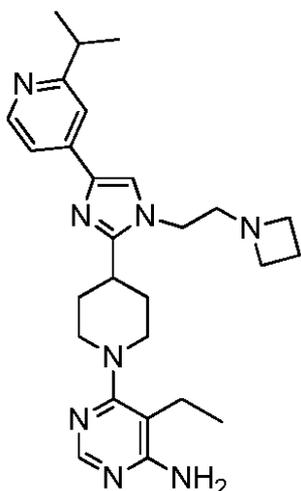
6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-isopropoxipirimidin-4-amina ("178")



10

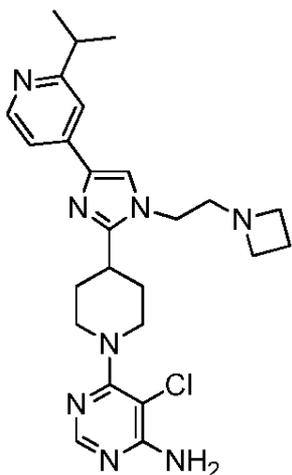
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metoxipirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 = 494, observado = 494).

6-(4-(1-(2-(Azetidín-1-il)etil)-4-(2-isopropilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina ("179")



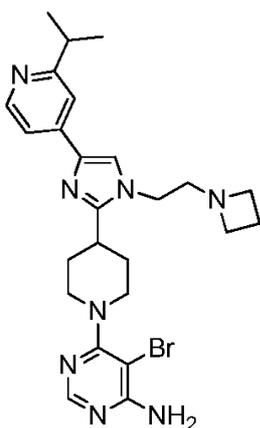
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 = 475, observado = 475).

5 **6-(4-(1-(2-(Azetidin-1-il)etil)-4-(2-isopropilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-cloropirimidin-4-amina ("180")**



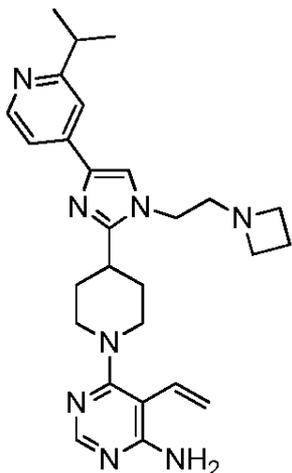
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 = 481, observado = 481).

10 **6-(4-(1-(2-(Azetidin-1-il)etil)-4-(2-isopropilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-bromopirimidin-4-amina ("181")**



Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 = 525, observado = 525/527).

6-(4-(1-(2-(Azetidin-1-il)etil)-4-(2-isopropilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-vinilpirimidin-4-amina (“182”)

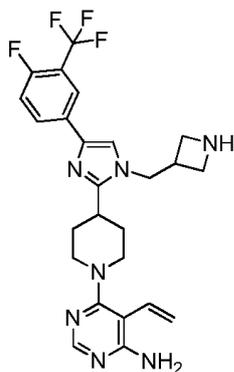


5

Una mezcla de 6-{4-[1-(2-azetidin-1-il-etil)-4-(2-isopropil-piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-bromo-pirimidin-4-ilamina (70,00 mg; 0,13 mmol; 1,00 eq.), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-[1,3,2]dioxaborolano (0,03 ml; 0,16 mmol; 1,20 eq.), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (4,77 mg; 0,01 mmol; 0,07 eq.) y en 15 ml de dioxano y 1,5 ml de agua, se agitó a 50°C durante la noche.

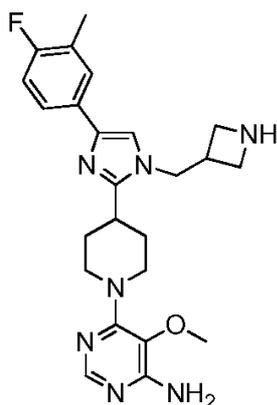
10 CL-EM mostró el producto deseado como producto principal, se purificó mediante HPLC, se recogió el compuesto del título. CL-EM: (M+1 = 473, observado = 473).

6-(4-(1-(Azetidin-3-ilmetil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-vinilpirimidin-4-amina (“183”)



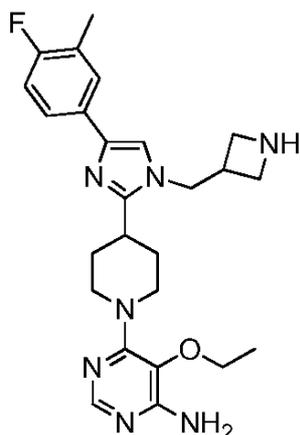
15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-(2-isopropilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-vinilpirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 = 502, observado = 502).

6-(4-(1-(Azetidin-3-ilmetil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-metoxipirimidin-4-amina (“184”)



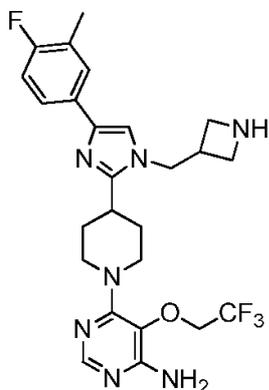
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 = 451, observado = 451).

5 **6-(4-(1-(Azetidin-3-ilmetil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etoxipirimidin-4-amina ("185")**



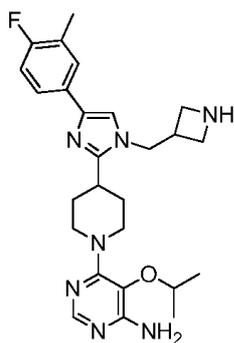
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 = 466, observado = 466).

10 **6-(4-(1-(Azetidin-3-ilmetil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxil)pirimidin-4-amina ("186")**



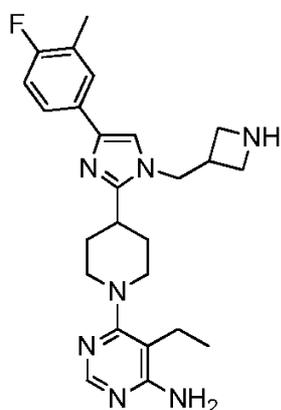
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 = 520, observado = 520).

15 **6-(4-(1-(Azetidin-3-ilmetil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-isopropoxipirimidin-4-amina ("187")**



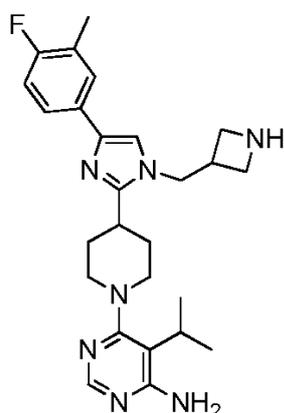
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 = 480, observado = 480).

5 **6-(4-(1-(Azetidin-3-ilmetil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina ("188")**



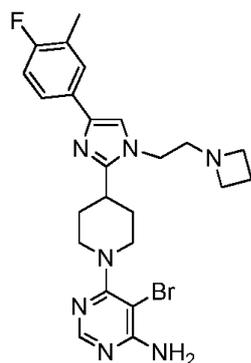
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 = 450, observado = 450).

10 **6-(4-(1-(Azetidin-3-ilmetil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-isopropilpirimidin-4-amina ("189")**



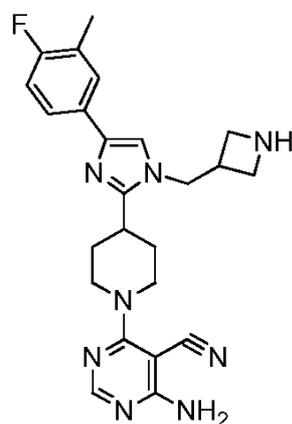
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 = 464, observado = 464).

15 **6-(4-(1-(2-(Azetidin-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-bromopirimidin-4-amina ("190")**



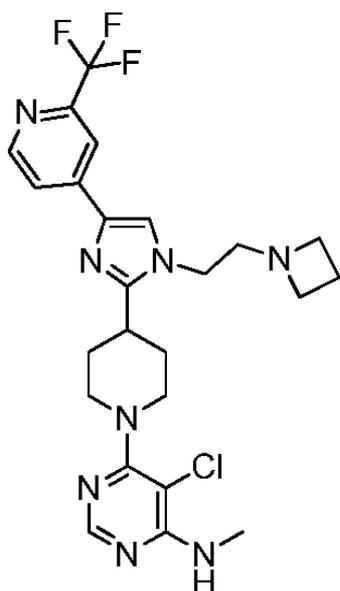
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 = 515, observado = 515/517).

5 **4-Amino-6-(4-(1-(azetidin-3-ilmetil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo ("191")**



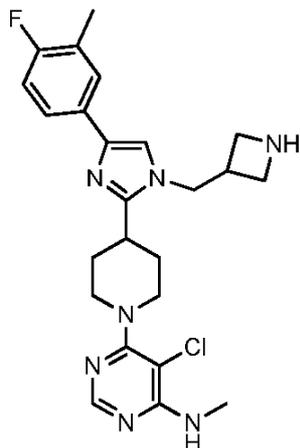
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidin-1-il)etil)-4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 = 447, observado = 447).

10 **6-(4-(1-(2-(Azetidin-1-il)etil)-4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-cloro-N-metilpirimidin-4-amina ("192")**



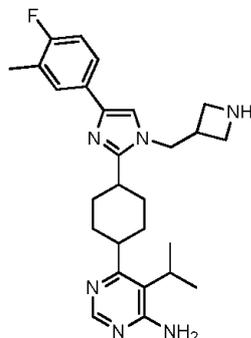
Se agitó una mezcla de reacción de 5,6-dicloro-pirimidin-4-il)-metil-amina (30,00 mg; 0,17 mmol; 1,00 eq.), clorhidrato de 4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-2-piperidín-4-il-1H-imidazol-4-il]-2-trifluorometil-piridina (4) (97,37 mg; 0,19 mmol; 1,10 eq.), y etil-diisopropil-amina (219,63 mg; 0,67 mmol; 4,00 eq.) en 1 ml de DMSO a 100°C durante la noche. Se purificó mediante HPLC, se recogió el compuesto del título. CL-EM: (M+1 = 521, observado = 521).

5 **(6-{4-[1-Azetidin-3-ilmetil-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-cloro-pirimidin-4-il)-metil-amina ("193")**



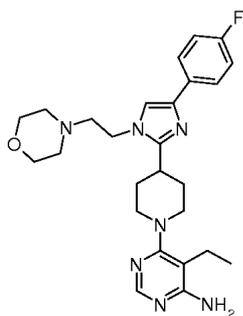
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(5-(trifluorometil)piridín-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)-5-etilpirimidín-4-amina. CL-EM: (M+1 = 470, observado = 470).

10 **6-(4-(1-(Azetidín-3-ilmetil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)ciclohexil)-5-isopropilpirimidín-4-amina ("194")**

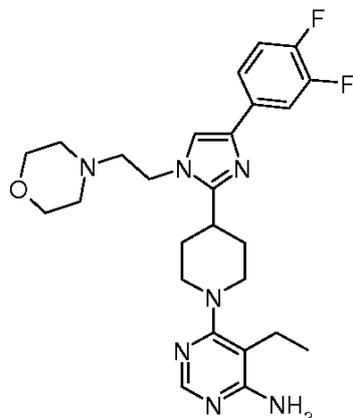


Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(5-(trifluorometil)piridín-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)-5-etilpirimidín-4-amina. CL-EM: (M+1 = 464, observado = 464).

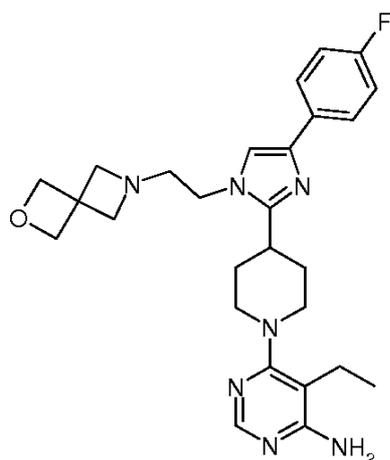
15 **5-Etil-6-{4-[4-(4-fluoro-fenil)-1-(2-morfolín-4-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidín-4-ilamina ("195")**



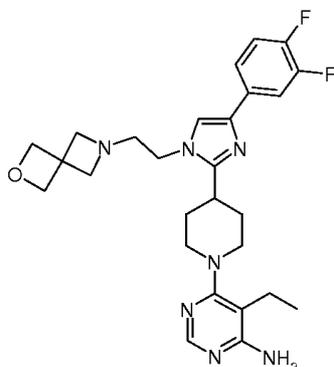
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-etil-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(3-fluoroazetidín-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)pirimidín-4-amina. CL-EM: (M+1 = 480, observado = 480).

6-{4-[4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-(2-morfolin-4-il)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-etil-pirimidin-4-ilamina ("196")

Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-etil-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(3-fluoroazetidín-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 = 498, observado = 498).

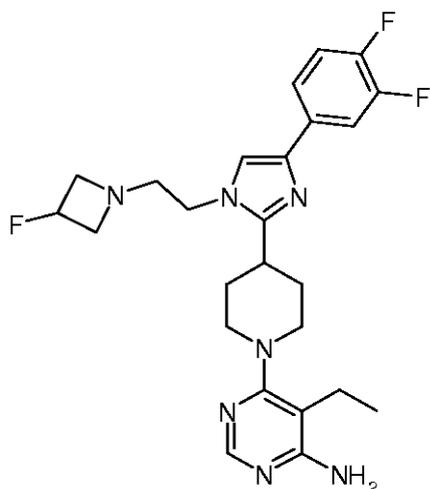
5 5-Etil-6-(4-(4-fluoro-fenil)-1-[2-oxa-6-aza-espiro[3,3]hept-6-il)-etil]-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamina ("197")

Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-etil-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(3-fluoroazetidín-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 = 492, observado = 492).

10 6-(4-[4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-(2-(2-oxa-6-aza-espiro[3,3]hept-6-il)-etil]-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il)-5-etil-pirimidin-4-ilamina ("198")

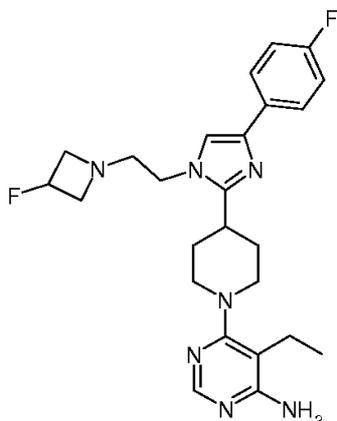
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-etil-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(3-fluoroazetidín-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 = 510, observado = 510).

6-(4-{4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-[2-(3-fluoro-azetidín-1-il)-etil]-1H-imidazol-2-il}-piperidín-1-il)-5-etil-pirimidín-4-ilamina ("199")



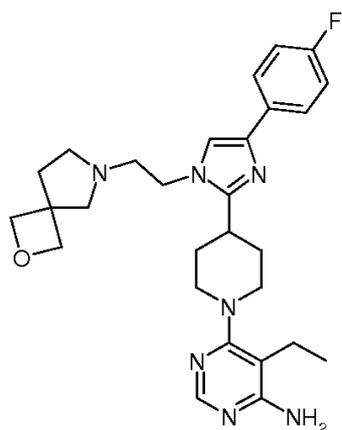
5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-etil-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(3-fluoroazetidín-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)pirimidín-4-ilamina. CL-EM: (M+1 = 486, observado = 486).

5-Etil-6-(4-[1-[2-(3-fluoro-azetidín-1-il)-etil]-4-(4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il)-pirimidín-4-ilamina ("200")



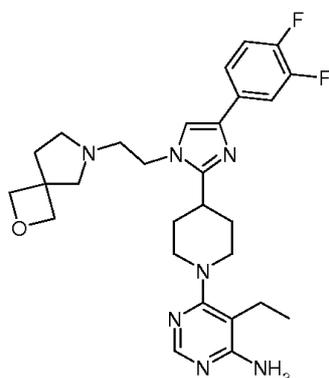
10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-etil-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(3-fluoroazetidín-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)pirimidín-4-ilamina. CL-EM: (M+1 = 468, observado = 468).

5-Etil-6-(4-{4-(4-fluoro-fenil)-1-[2-oxa-6-aza-espiro[3,4]oct-6-il)-etil]-1H-imidazol-2-il}-piperidín-1-il)-pirimidín-4-ilamina ("201")



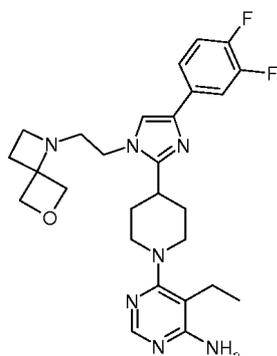
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-etil-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(3-fluoroazetidín-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)pirimidín-4-amina. CL-EM: (M+1 = 506, observado = 506).

5 **6-(4-(4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-[2-(2-oxa-6-aza-espiro[3,4]oct-6-il)-etil]-1H-imidazol-2-il)-piperidín-1-il)-5-etil-pirimidín-4-ilamina ("202")**



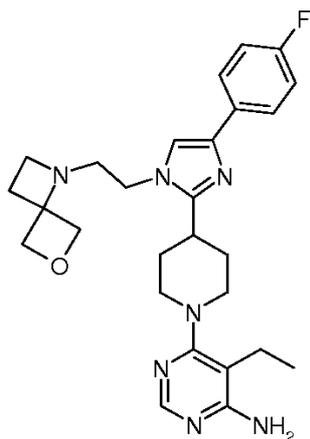
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-etil-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(3-fluoroazetidín-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)pirimidín-4-amina. CL-EM: (M+1 = 524, observado = 524).

10 **6-(4-(4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-[2-(6-oxa-1-aza-espiro[3,3]hept-1-il)-etil]-1H-imidazol-2-il)-piperidín-1-il)-5-etil-pirimidín-4-ilamina ("203")**



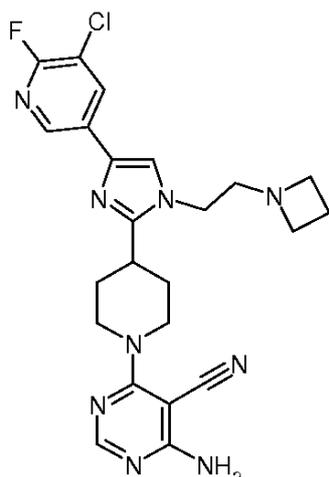
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-etil-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(3-fluoroazetidín-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)pirimidín-4-amina. CL-EM: (M+1 = 510, observado = 510).

15 **5-Etil-6-(4-(4-(4-fluoro-fenil)-1-[2-(6-oxa-1-aza-espiro[3,3]hept-1-il)-etil]-1H-imidazol-2-il)-piperidín-1-il)-pirimidín-4-ilamina ("204")**



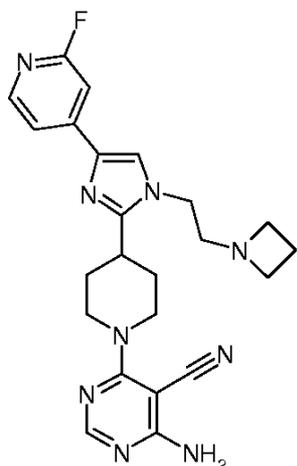
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-etil-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 = 492, observado = 492).

5 **4-Amino-6-(4-H-(2-azetidin-1-il-etil)-4-(5-cloro-6-fluoro-piridin-3-il)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carbonitrilo ("205")**



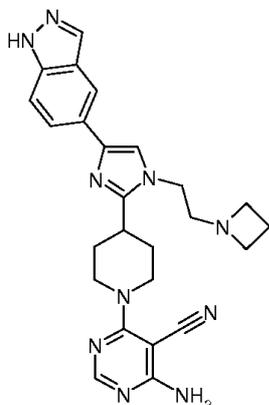
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida. CL-EM: (M+1 = 482, observado = 482).

10 **4-Amino-6-(4-[1-(2-azetidin-1-il-etil)-4-(2-fluoro-piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carbonitrilo ("206")**



Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida. CL-EM: (M+1 = 448, observado = 448).

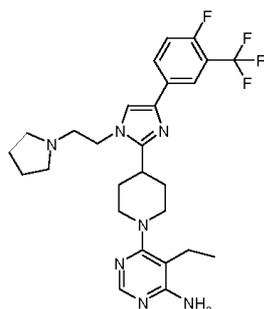
4-Amino-6-{4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(1H-indazol-5-il)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo (“207”)



5

Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida. CL-EM: (M+1 = 469, observado = 469).

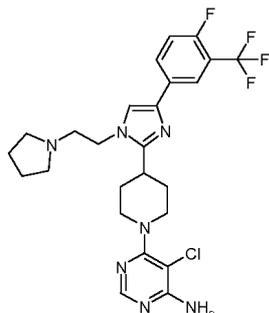
6-{4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-2-pirrolidin-1-il-etil}-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-etil-pirimidin-4-ilamina (“208”)



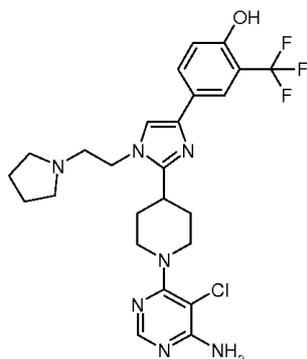
10

Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 = 532, observado = 532).

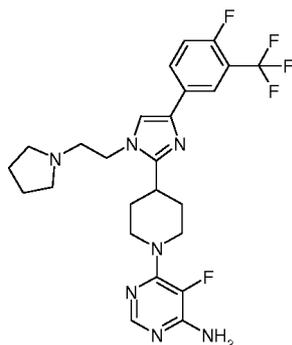
5-Cloro-6{4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-2-pirrolidin-1-il-etil}-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina (“209”)



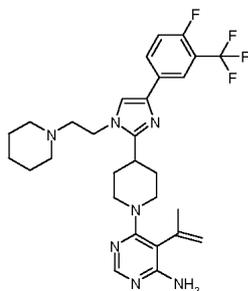
20 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 = 538, observado = 538).

5-Cloro-6{4-(4-hidroxi-3-trifluorometil-fenil)-1-2-pirrolidin-1-il-etil}-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("210")

- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-hidroxi-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =536, observado = 536).

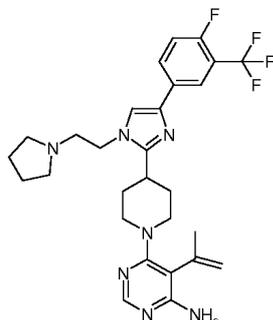
5-Fluoro-6{4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-2-pirrolidin-1-il-etil}-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("211")

- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =522, observado = 522).

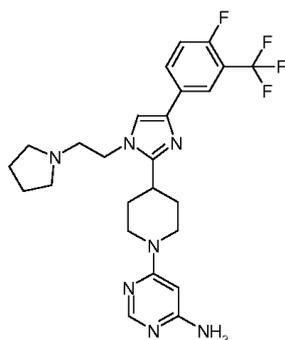
15 6-{4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-2-piperidin-1-il}-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-isopropilen-pirimidin-4-ilamina ("212")

- 20 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =558, observado = 558).

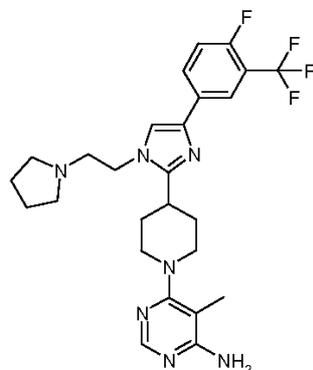
6-{4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-2-pirrolidin-1-il-etil}-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-isopropilen-

pirimidin-4-ilamina ("213")

- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =544, observado = 544).

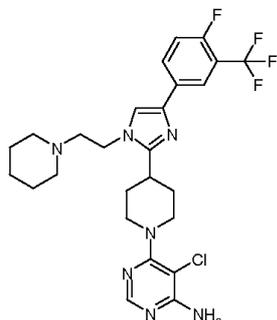
6-{4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-2-pirrolidin-1-il-etil}-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamina ("214")

- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =504, observado = 504).

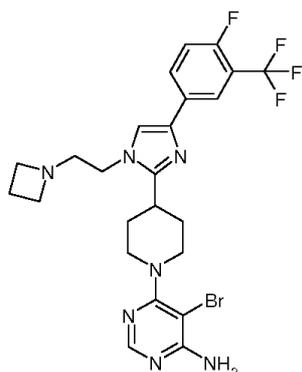
15 6-{4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-2-pirrolidin-1-il-etil}-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-5-metil-pirimidin-4-ilamina ("215")

- 20 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =518, observado = 518).

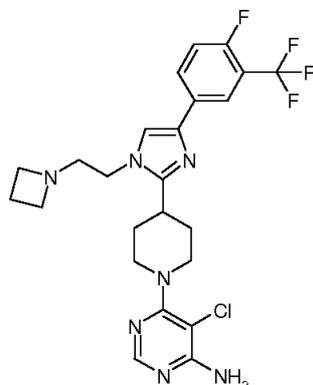
5-Cloro-6{4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-2-piperidin-1-il-etil}-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-4-

ilamina ("216")

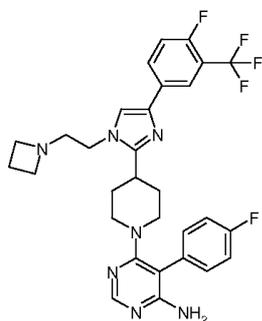
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =552, observado = 552).

5-Bromo-6{4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-2-pirrolidin-1-il-etil}-1H-imidazol-2-il]-azetidín-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("217")

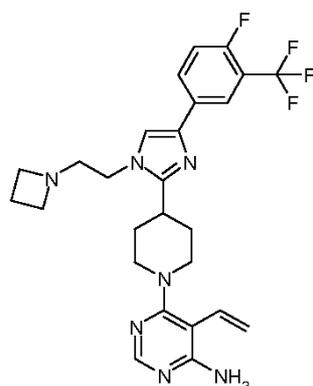
- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =568, observado = 568).

5-Cloro-6{4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-2-pirrolidin-1-etil}-1H-imidazol-2-il]-azetidín-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("218")

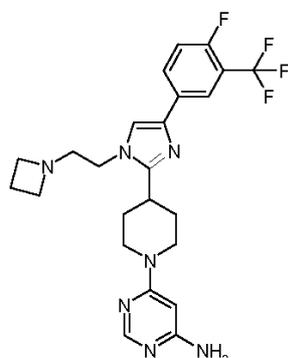
- 20 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =524, observado = 524).

5-(4-Fluorofenil)-6{4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-2-azetidín-1-il-etil}-1H-imidazol-2-il}-piperidín-1-il}-pirimidín-4-ilamina ("219")

- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidín-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =584, observado = 584).

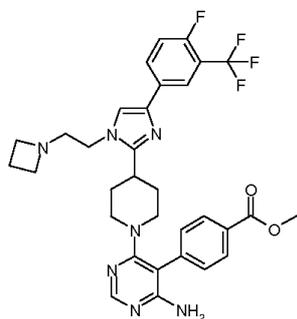
5-Vinil-6{4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-2-azetidín-1-il-etil}-1H-imidazol-2-il}-piperidín-1-il}-pirimidín-4-ilamina ("220")

- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidín-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =516, observado = 516).

15 6{4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-2-azetidín-1-il-etil}-1H-imidazol-2-il}-piperidín-1-il}-pirimidín-4-ilamina ("221")

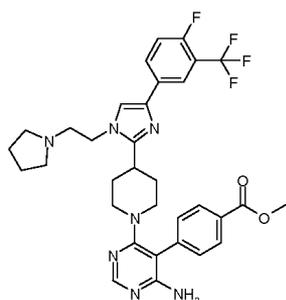
- 20 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidín-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =490, observado = 490).

5-(4-Metilcarboxiesterfenil)-6{4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-2-azetidín-1-il-etil}-1H-imidazol-2-il}-piperidín-1-il}-pirimidín-4-ilamina ("222")



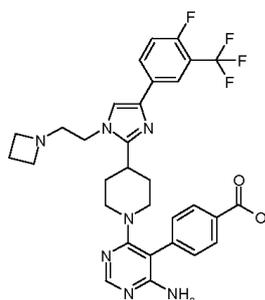
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidín-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =624, observado = 624).

5-(4-Metilcarboxiesterfenil)-6{4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-2-pirrolidín-1-il-etil}-1H-imidazol-2-il}-piperidín-1-il}-pirimidín-4-ilamina ("223")



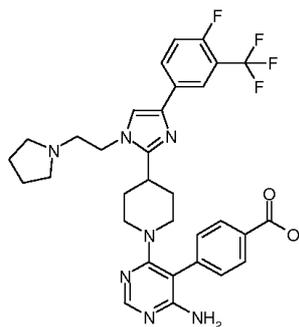
- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidín-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =638, observado = 638).

15 5-(4-Carboxiacidofenil)-6{4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-2-azetidín-1-il-etil}-1H-imidazol-2-il}-piperidín-1-il}-pirimidín-4-ilamina ("224")



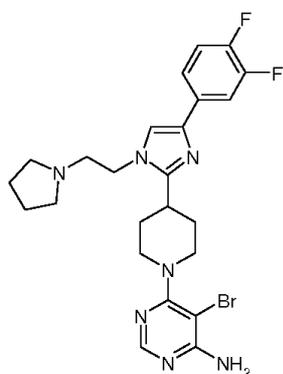
- 20 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidín-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =610, observado = 610).

5-(4-Carboxiacidofenil)-6{4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-2-pirrolidín-1-il-etil}-1H-imidazol-2-il}-piperidín-1-il}-pirimidín-4-ilamina ("225")



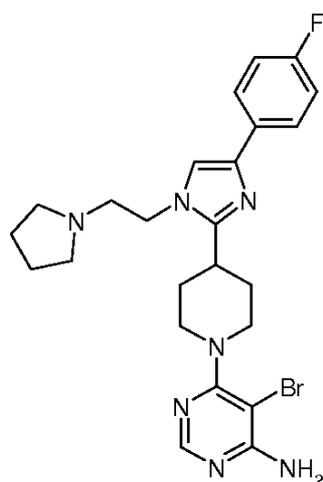
5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-(4-[4-(4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =624, observado = 624).

5-Bromo-6(4-(3,4-difluorofenil)-1-2-pirrolidin-1-il)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamina ("226")

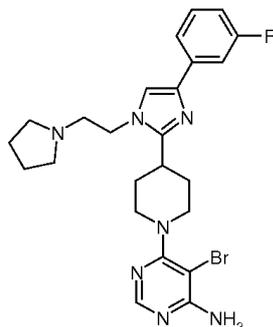


10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =532, observado = 532).

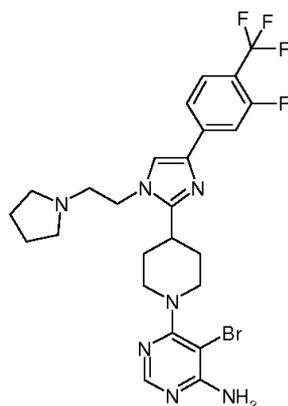
5-Bromo-6(4-(4-fluorofenil)-1-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamina ("227")



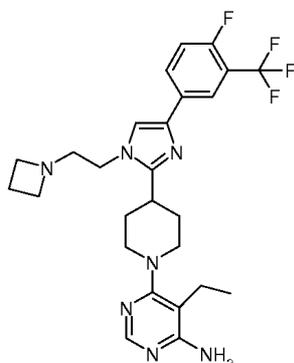
15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =514, observado = 514).

5-Bromo-6{4-(3-fluorofenil)-1-2-pirrolidin-1-il-etil}-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("228")

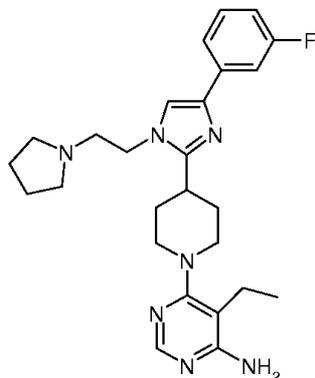
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(3-fluorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =514, observado = 514).

5-Bromo-6{4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-1-2-pirrolidin-1-il-etil}-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("229")

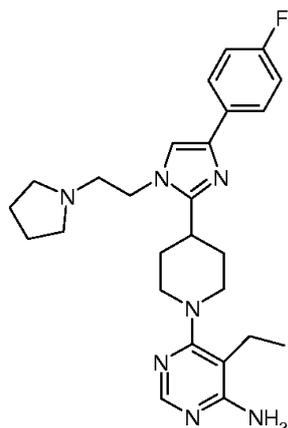
- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =582, observado = 582).

15 5-Etil-6{4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-2-azetidín-1-il-etil}-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("230")

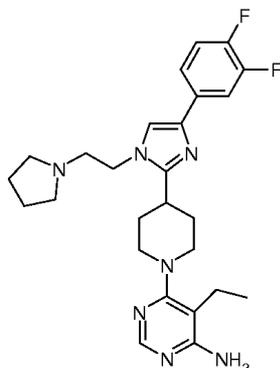
- 20 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =518, observado = 518).

5-Etil-6{4-(3-fluorofenil)-1-2-pirrolidin-1-il-etil}-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("231")

- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(3-fluorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =464, observado = 464).

5-Etil-6{4-(4-fluorofenil)-1-2-pirrolidin-1-il-etil}-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("232")

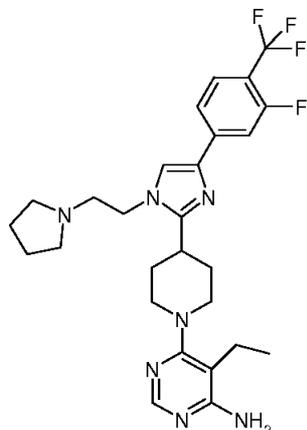
- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =464, observado = 464).

5-Etil-6{4-(3,4-difluorofenil)-1-2-pirrolidin-1-il-etil}-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("233")

- 15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =482,

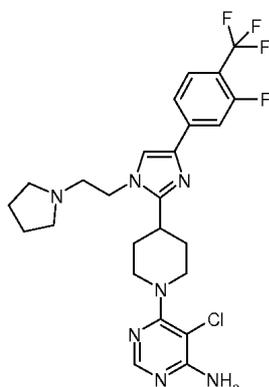
observado = 482).

5-Etil-6{4-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-1-2-pirrolidin-1-il-etil}-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("234")



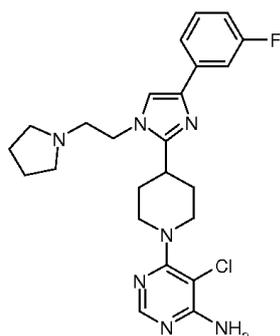
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =532, observado = 532).

10 **5-Cloro-6{4-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-1-2-pirrolidin-1-il-etil}-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("235")**



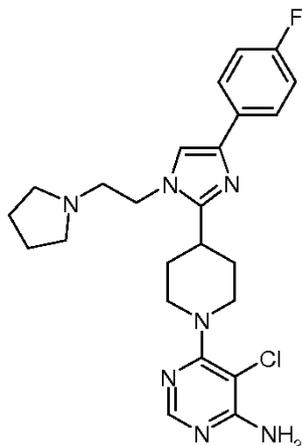
- 15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =538, observado = 538).

5-Cloro-6{4-(3-fluorometilfenil)-1-2-pirrolidin-1-il-etil}-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("236")



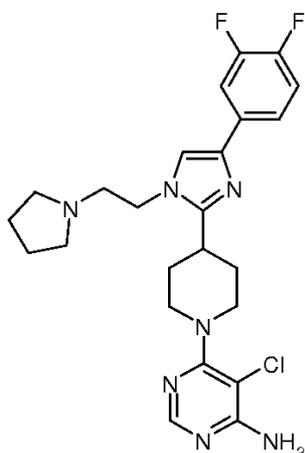
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(3-fluorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =470, observado = 470).

5 **5-Cloro-6{4-(4-fluorometilfenil)-1-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina (“237”)**



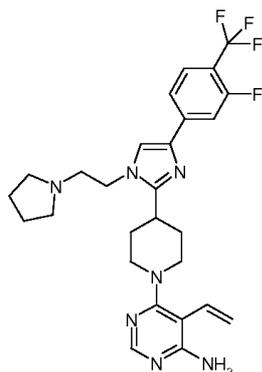
10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =470, observado = 470).

5-Cloro-6{4-(3,4-difluorometilfenil)-1-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina (“238”)



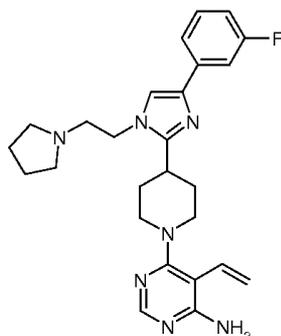
15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =488, observado = 488).

20 **5-Vinil-6{4-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-1-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina (“239”)**



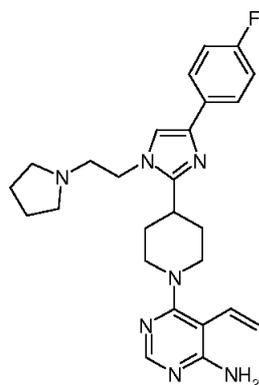
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =530, observado = 530).

5-Vinil-6(4-(3-fluorofenil)-1-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamina ("240")



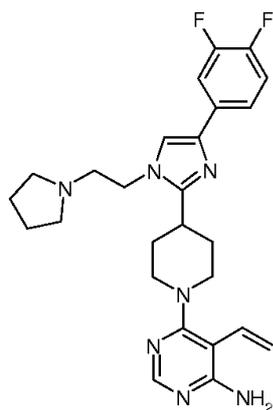
- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(3-fluorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1 h-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =462, observado = 462).

5-Vinil-6(4-(4-fluorofenil)-1-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamina ("241")



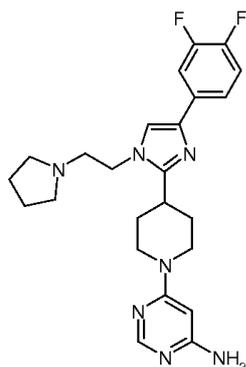
- 15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1 h-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =462, observado = 462).

5-Vinil-6(4-(3,4-difluorofenil)-1-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamina ("242")



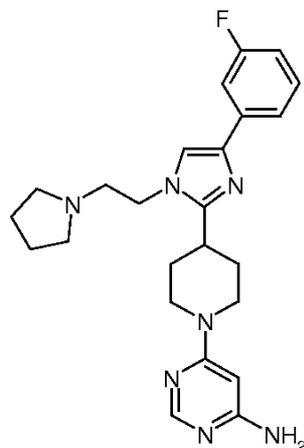
5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =480, observado = 480).

6{4-(3,4-Difluorofenil)-1-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina (“243”)



10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(3,4-difluorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =454, observado = 454).

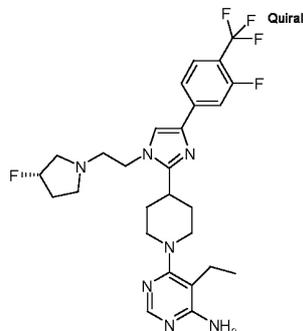
6{4-(3-Fluorofenil)-1-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina (“244”)



15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(3-fluorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =436,

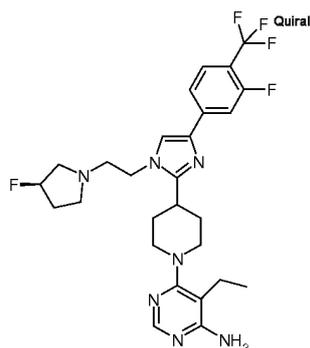
observado = 436).

5-Etil-6{4-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-1-2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etil}-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("245")



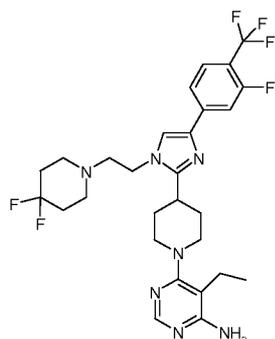
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =550, observado = 550).

10 **5-Etil-6{4-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-1-2-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etil}-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("246")**



- 15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =550, observado = 550).

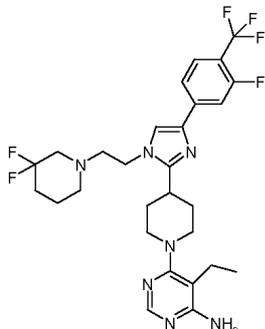
5-Etil-6{4-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-1-2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil}-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("247")



- 20 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina.

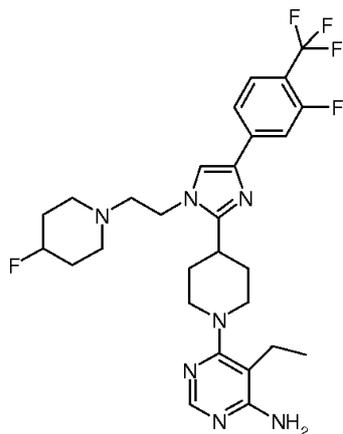
CL-EM: (M+1 =582, observado = 582).

5-Etil-6{4-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-1-2-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-etil}-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("248")



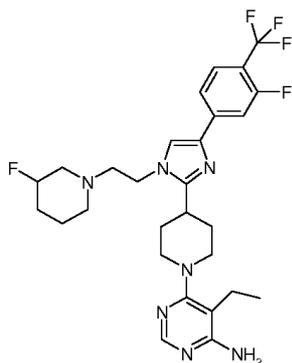
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =582, observado = 582).

10 **5-Etil-6{4-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-1-2-(4-fluoro-piperidin-1-il)-etil}-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("249")**



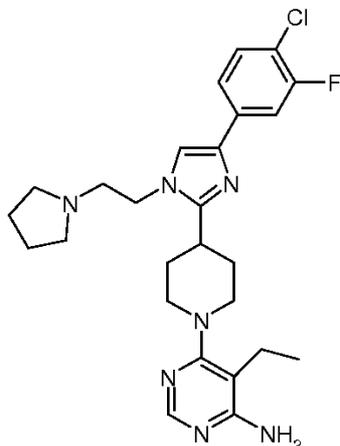
- 15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-(4-fluoro-piperidin-1-il)-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =564, observado = 564).

5-Etil-6{4-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-1-2-(3-fluoro-piperidin-1-il)-etil}-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("250")



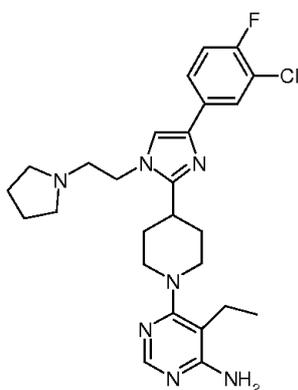
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(3-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-(3-fluoro-piperidin-1-il)-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =564, observado = 564).

5 **5-Etil-6{4-(3-fluoro-4-clorofenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina (“251”)**



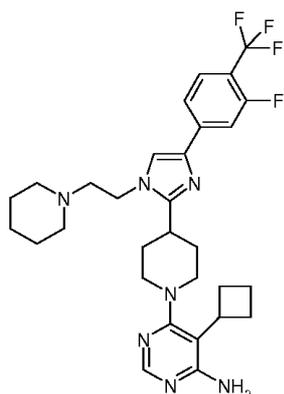
10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =498, observado = 498).

5-Etil-6{4-(4-fluoro-3-clorofenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina (“252”)



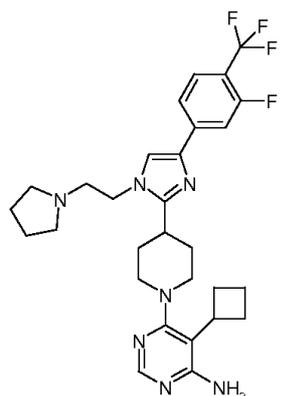
15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =498, observado = 498).

20 **5-Ciclobutil-6{4-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-1-2-(piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina (“253”)**



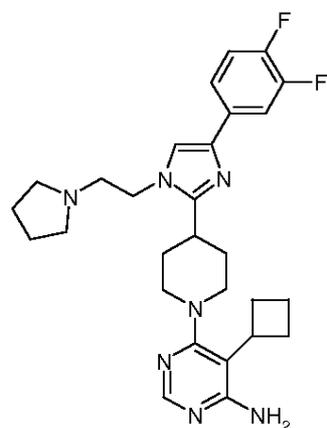
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(3-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-(piperidin-1-il)-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =572, observado = 572).

5-Ciclobutil-6{4-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("254")



- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =558, observado = 558).

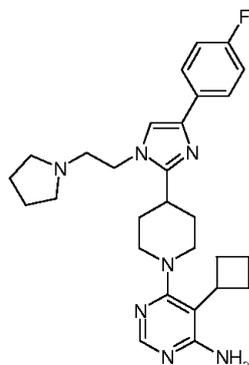
5-Ciclobutil-6{4-(3,4-difluorofenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("255")



- 15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-

piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =508, observado = 508).

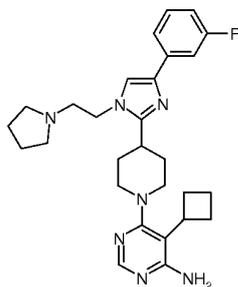
5-Ciclobutil-6{4-(4-fluorofenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("256")



5

Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =490, observado = 490).

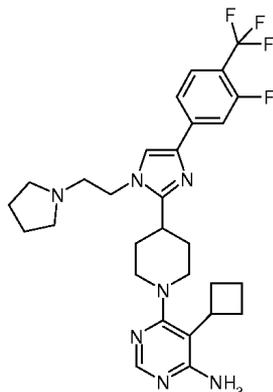
10 5-Ciclobutil-6{4-(3-fluorofenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("257")



15

Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(3-fluoro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =490, observado = 490).

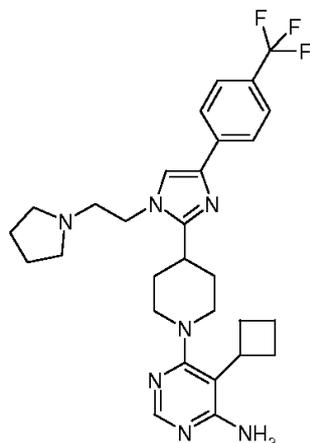
5-Ciclobutil-6{4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("258")



20 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-

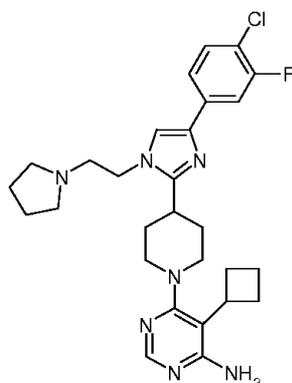
imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =558, observado = 558).

5 **5-Ciclobutil-6{4-(4-trifluorometil-fenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("259")**



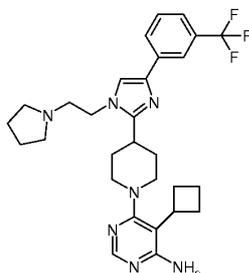
10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-[4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =540, observado = 540).

5-Ciclobutil-6{4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("260")



15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-[4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =525, observado = 525).

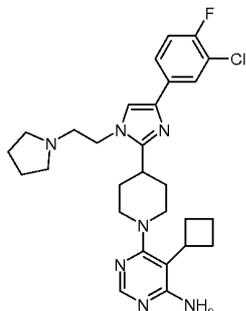
5-Ciclobutil-6{4-(3-trifluorometil-fenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("261")



20

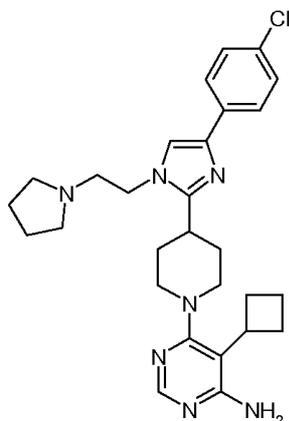
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =540, observado = 540).

5 **5-Ciclobutil-6{4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("262")**



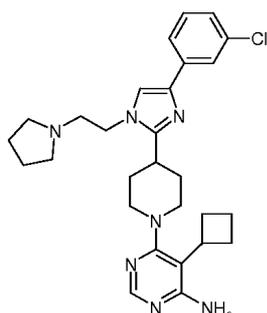
10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =525, observado = 525).

5-Ciclobutil-6{4-(4-cloro-fenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("263")



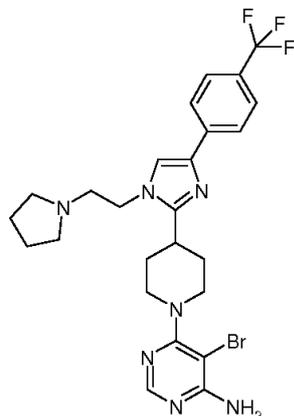
15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-cloro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =507, observado = 507).

20 **5-Ciclobutil-6{4-(3-cloro-fenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("264")**



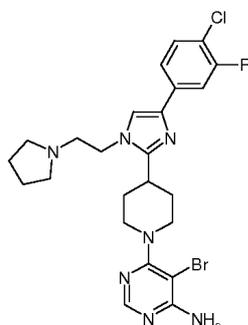
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(3-cloro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =507, observado = 507).

5 **5-Bromo-6{4-(4-trifluorometil-fenil)-1-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina (“265”)**



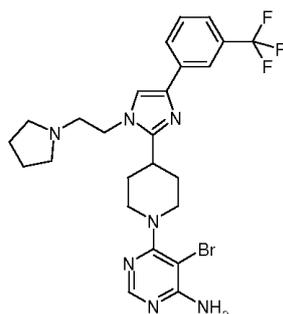
10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =565, observado = 565).

5-Bromo-6{4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina (“266”)



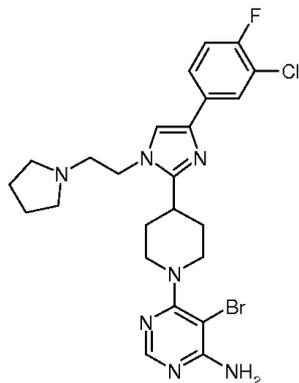
15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =549, observado = 549).

20 **5-Bromo-6{4-(3-trifluorometil-fenil)-1-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina (“267”)**



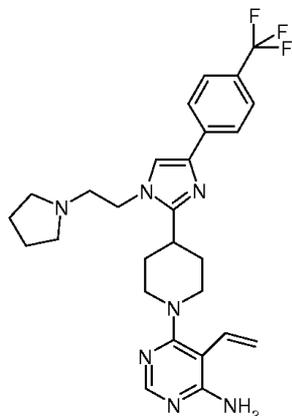
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =565, observado = 565).

5 **5-Bromo-6{4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("268")**



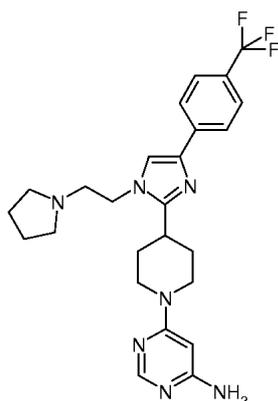
10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =549, observado = 549).

10 **5-Vinil-6{4-(4-trifluorometil-fenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("269")**



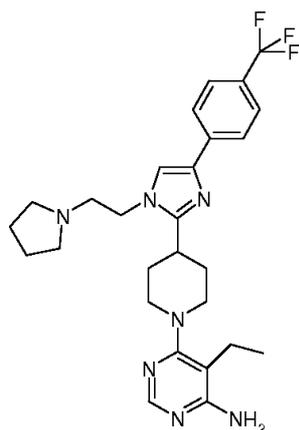
15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =512, observado = 512).

15 **6{4-(4-Trifluorometil-fenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("270")**



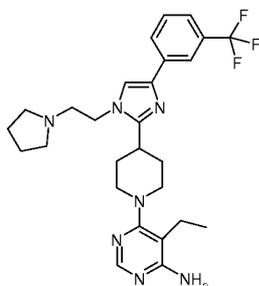
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =486, observado = 486).

5-Etil-6{4-(4-trifluorometil-fenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("271")

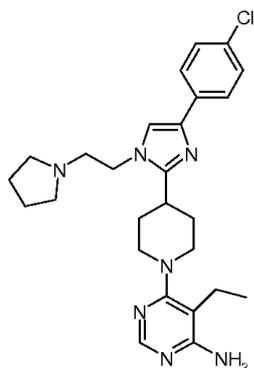


- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =514, observado = 514).

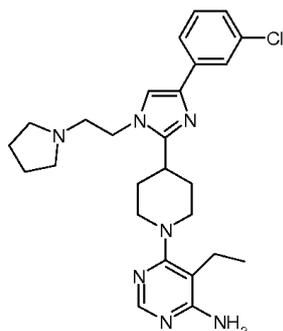
5-Etil-6{4-(3-trifluorometil-fenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("272")



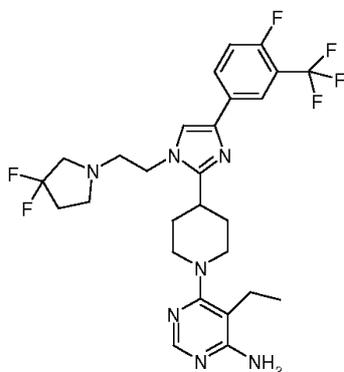
- 15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =514, observado = 514).

5-Etil-6{4-(4-cloro-fenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina (“273”)

5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-cloro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =481, observado = 481).

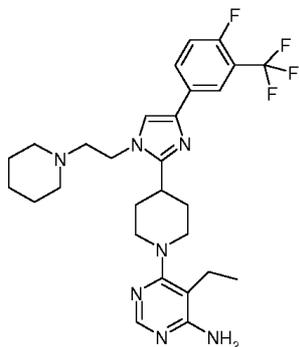
5-Etil-6{4-(3-cloro-fenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina (“274”)

10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(3-cloro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =481, observado = 481).

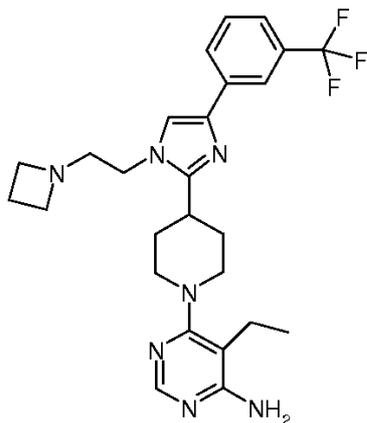
5-Etil-6{4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-2-((3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina (“275”)

15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =568, observado = 568).

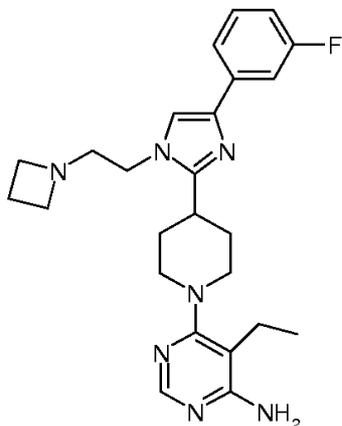
20 **5-Etil-6{4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-2-((piperidin-1-il)-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-**

ilamina ("276")

- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-(piperidin-1-il)-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =546, observado = 546).

5-Etil-6{4-(3-trifluorometil-fenil)-1-2-(azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("277")

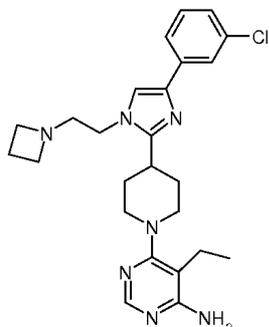
- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-1-(2-azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =500, observado = 500).

5-Etil-6{4-(3-fluoro-fenil)-1-2-(azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("278")

- 15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-

imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(3-fluoro-fenil)-1-(2-azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =450, observado = 450).

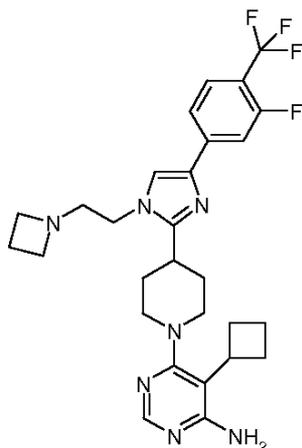
5-Etil-6{4-(3-cloro-fenil)-1-2-(azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamina (“279”)



5

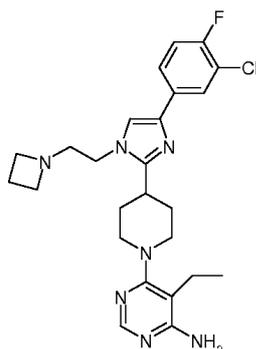
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(3-cloro-fenil)-1-(2-azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =467, observado = 467).

10 5-Ciclobutil-6{4-(3-fluoro-4-trifluorometilfenil)-1-2-(azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamina (“280”)



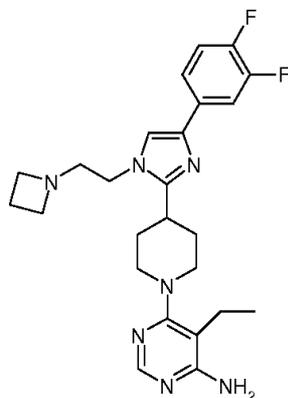
15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =544, observado = 544).

5-Etil-6{4-(4-fluoro-3-clorofenil)-1-2-(azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamina (“281”)



Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-cloro-fenil)-1-(2-azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =584, observado = 584).

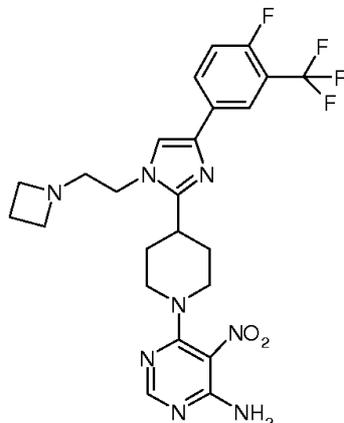
5 **5-Etil-6{4-(3,4-difluorofenil)-1-2-(azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("282")**



Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-(2-azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =568, observado = 568).

10

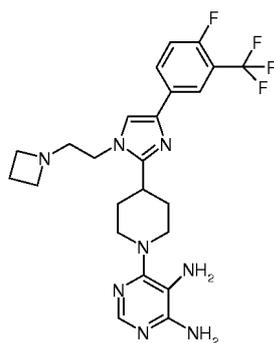
5-Nitro-6{4-(4-fluoro-3-trifluometil-fenil)-1-2-(azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("283")



Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =535, observado = 535).

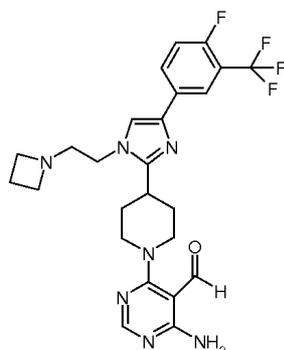
15

5-Amino-6{4-(4-fluoro-3-trifluometil-fenil)-1-2-(azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("284")



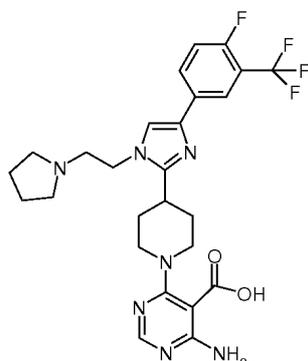
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-azetidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =505, observado = 505).

5-Formil-6{4-(4-fluoro-3-trifluometil-fenil)-1-2-(azetidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("285")



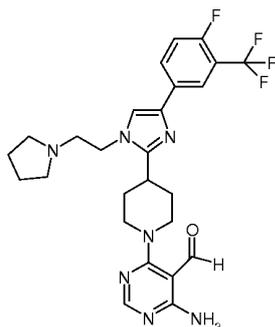
- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-azetidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =518, observado = 518).

Ácido 6{4-(4-fluoro-3-trifluometil-fenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina-5-carboxílico ("286")



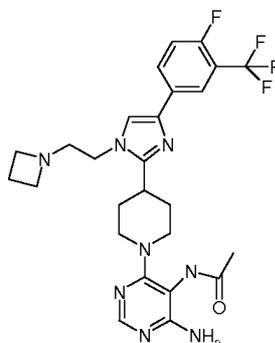
- 15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =548, observado = 548).

- 20 **5-Formil-6{4-(4-fluoro-3-trifluometil-fenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("287")**



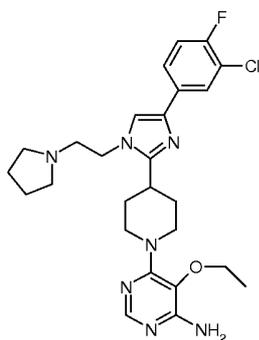
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =532, observado = 532).

5-Etilamida-6{4-(4-fluoro-3-trifluometil-fenil)-1-2-(azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina (“288”)



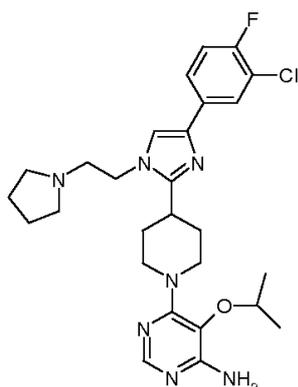
- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =547, observado = 547).

5-Etoxi-6{4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina (“289”)



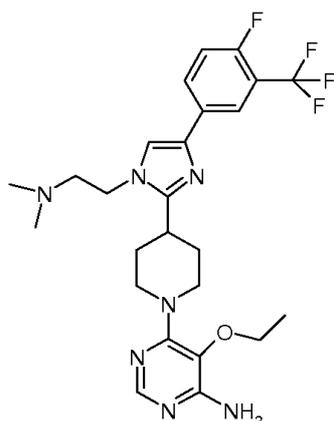
- 15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =515, observado = 515).

- 20 **5-Isopropoxi-6{4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina (“290”)**



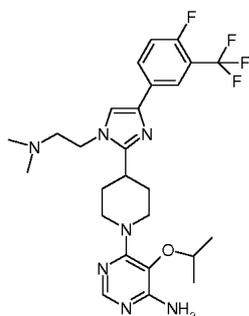
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =529, observado = 529).

5-Etoxi-6{4-(4-fluoro-3-trifluometil-fenil)-1-2-(N,N-dimetilamino-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("291")

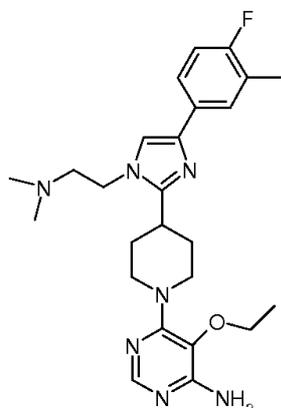


- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-(N,N-dimetilamino)-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =522, observado = 522).

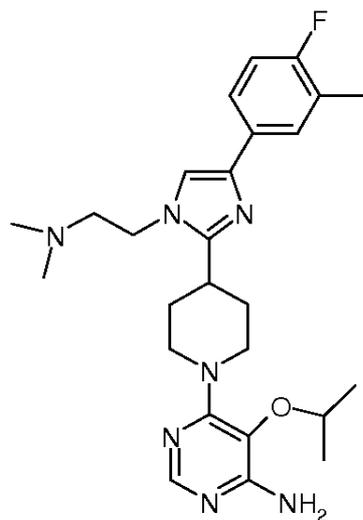
5-Isopropoxi-6{4-(4-fluoro-3-trifluometil-fenil)-1-2-(N,N-dimetilamino-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("292")



- 15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-(N,N-dimetilamino)-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =536, observado = 536).

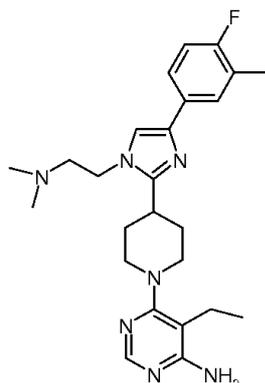
5-Etoxi-6{4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-2-(N,N-dimetilamino-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("293")

- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-(2-(N,N-dimetilamino)-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =468, observado = 468).

5-Isopropoxi-6{4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-2-(N,N-dimetilamino-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("294")

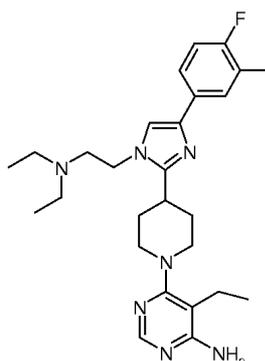
- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-(2-(N,N-dimetilamino)-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =482, observado = 482).

- 15 **5-Etil-6{4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-2-(N,N-dimetilamino-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("295")**



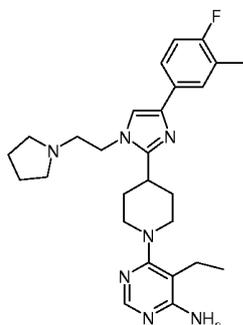
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-(2-(N,N-dimetilamino)-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =452, observado = 452).

5-Etil-6(4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-2-(N,N-dietilamino-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamina ("296")



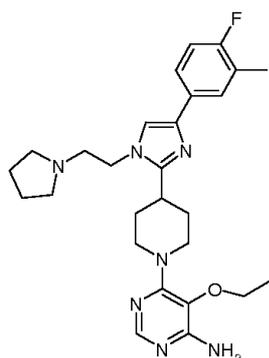
- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-(2-(N,N-dietilamino)-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =480, observado = 480).

5-Etil-6(4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamina ("297")



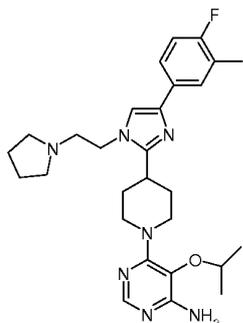
- 15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il)-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =478, observado = 478).

- 20 **5-Etoxi-6(4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamina ("298")**



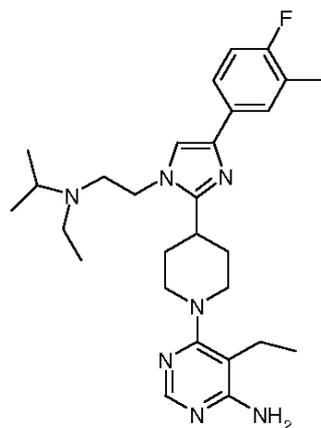
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il)-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =494, observado = 494).

5-Isopropoxi-6{4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("299")

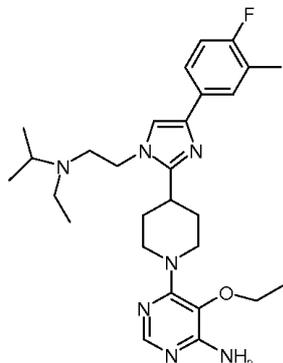


- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-(2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il)-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =508, observado = 508).

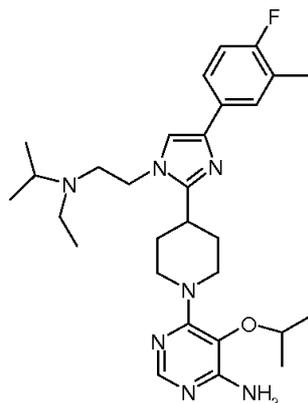
5-Etil-6{4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-2-(N,N-isopropiletilamino-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("300")



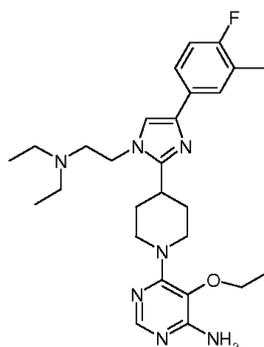
- 15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-(2-(N,N-isopropiletilamino)-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =494, observado = 494).

5-Etoxi-6{4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-2-(N,N-isopropiletilamino-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("301")

- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-(2-(N,N-isopropiletilamino)-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =510, observado = 510).

5-Isopropoxi-6{4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-2-(N,N-isopropiletilamino-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("302")

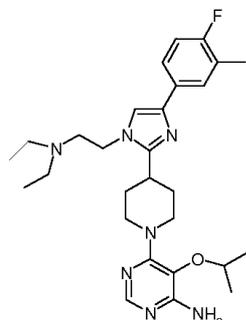
- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-(2-(N,N-isopropiletilamino)-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =524, observado = 524).

15 5-Etoxi-6{4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-2-(N,N-dietilamino-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("303")

- Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-(2-(N,N-dietilamino)-1-il-etil)-1H-

imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =496, observado = 496).

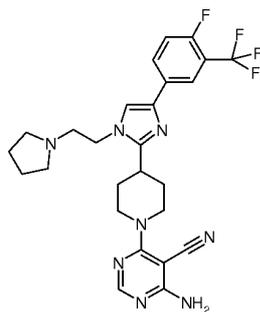
5-Isopropoxi-6{4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-2-(N,N-dietilamino-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina ("304")



5

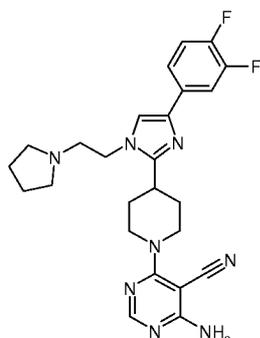
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-(2-(N,N-dietilamino)-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =510, observado = 510).

10 4-Amino-6{4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo ("305")

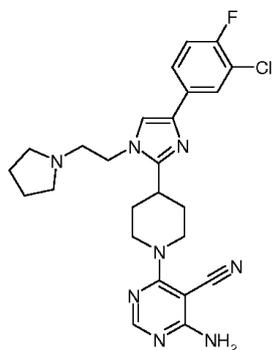


15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =529, observado = 529).

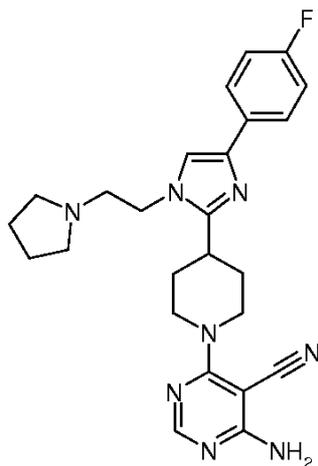
4-Amino-6{4-(3,4-difluorofenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo ("306")



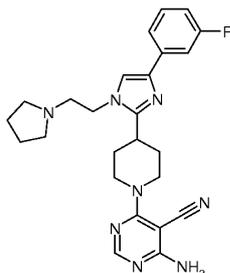
20 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo usando 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =479, observado = 479).

4-Amino-6{4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo ("307")

- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo usando 4-[4-(4-fluoro-3-cloro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =496, observado = 496).

4-Amino-6{4-(4-fluorofenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo ("308")

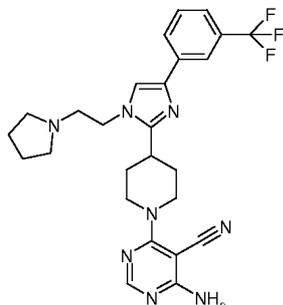
- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-Amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo usando 4-[4-(4-fluoro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =461, observado = 461).

15 4-Amino-6{4-(3-fluorofenil)-1-2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo ("309")

- 20 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo usando 4-[4-(3-fluoro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =461,

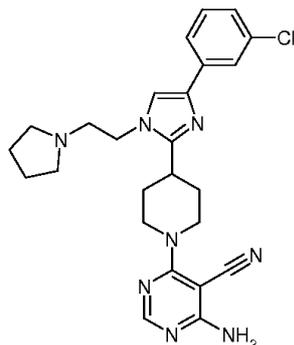
observado = 461).

4-Amino-6{4-(3-trifluorometil-fenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo ("310")



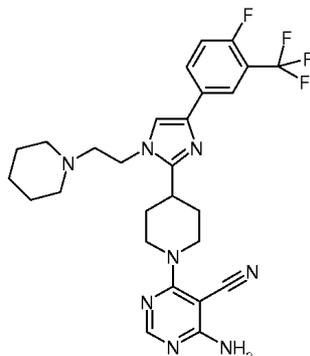
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo usando 4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =511, observado = 511).

10 **4-Amino-6{4-(3-cloro-fenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo ("311 ")**

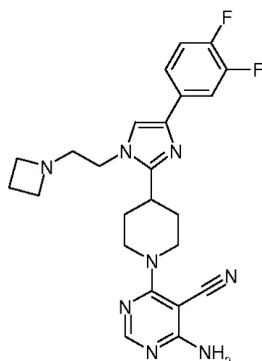


- 15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo usando 4-[4-(3-cloro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =478, observado = 478).

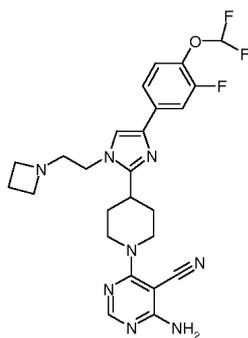
4-Amino-6{4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-2-(piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo ("312")



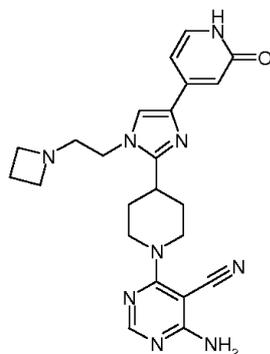
- 20 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =543, observado = 543).

4-Amino-6{4-(3,4-difluorofenil)-1-2-(azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carbonitrilo ("313")

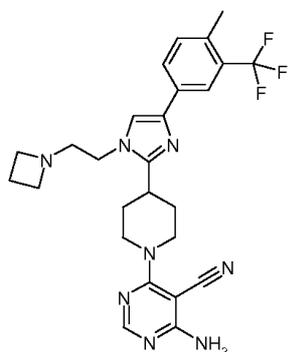
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carbonitrilo usando 4-[4-(3,4-fluoro-3-difluoro-fenil)-1-(2-azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =465, observado = 465).

4-Amino-6{4-(4-fluoro-3-difluorometoxi-fenil)-1-2-(azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carbonitrilo ("314")

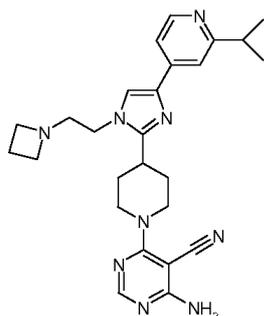
- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carbonitrilo usando 4-[4-(4-fluoro-3-difluorometoxi-fenil)-1-(2-azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =513, observado = 513).

15 4-Amino-6{4-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-1-2-(azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carbonitrilo ("315")

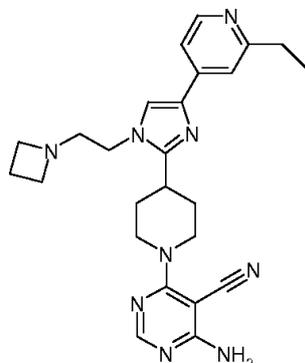
- 20 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carbonitrilo usando 4-[4-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-1-(2-azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =446, observado = 446).

4-Amino-6{4-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-1-2-(azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carbonitrilo ("316")

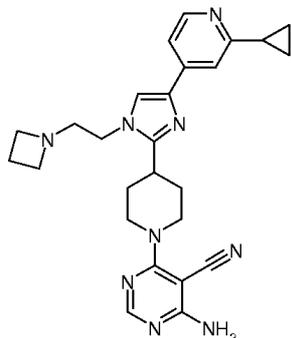
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carbonitrilo usando 4-[4-(4-metil-3-trifluorometil)-1-(2-azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =511, observado = 511).

4-Amino-6{4(2-isopropil-piridín-4-il)-1-2-(azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carbonitrilo ("317")

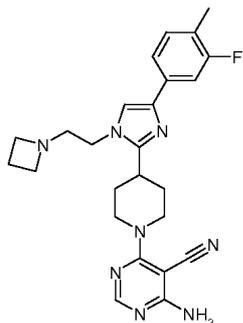
- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carbonitrilo usando 4-[4-(2-isopropil-piridín-4-il)-1-(2-azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =472, observado = 472).

15 4-Amino-6{4(2-etil-piridín-4-il)-1-2-(azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carbonitrilo ("318")

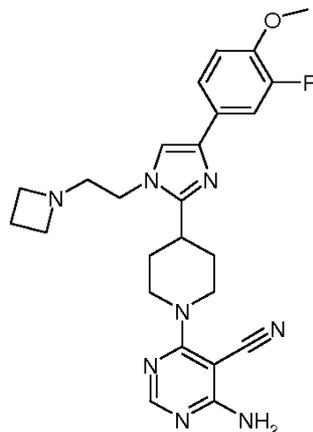
- 20 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carbonitrilo usando 4-[4-(2-etil-piridín-4-il)-1-(2-azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =458, observado = 458).

4-Amino-6{4(2-ciclopropil-piridin-4-il)-1-2-(azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carbonitrilo ("319")

- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carbonitrilo usando 4-[4-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-1-(2-azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =470, observado = 470).

4-Amino-6{4-(4-metil-3-fluoro-fenil)-1-2-(azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carbonitrilo ("320")

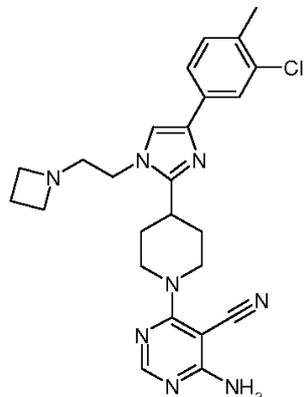
- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carbonitrilo usando 4-[4-(4-metil-3-fluoro-fenil)-1-(2-azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =461, observado = 461).

15 4-Amino-6{4-(4-metoxi-3-fluoro-fenil)-1-2-(azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carbonitrilo ("321")

- 20 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carbonitrilo usando 4-[4-(4-metoxi-3-fluoro-fenil)-1-(2-azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =477,

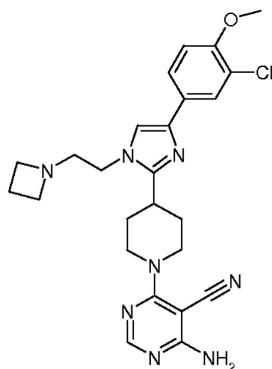
observado = 477).

4-Amino-6{4-(4-metil-3-cloro-fenil)-1-2-(azetidín-1-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carbonitrilo ("322")



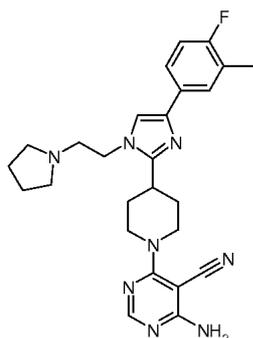
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carbonitrilo usando 4-[4-(4-metil-3-cloro-fenil)-1-(2-azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =478, observado = 478).

10 **4-Amino-6{4-(4-metoxi-3-cloro-fenil)-1-2-(azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carbonitrilo ("323")**



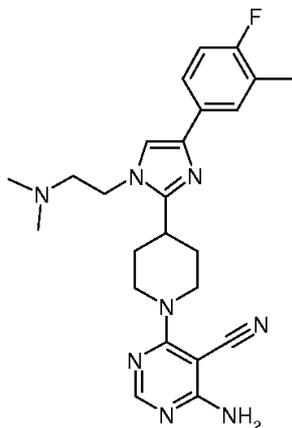
- 15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carbonitrilo usando 4-[4-(4-metoxi-3-cloro-fenil)-1-(2-azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =494, observado = 494).

4-Amino-6{4-(3-metil-4-fluoro-fenil)-1-2-(pirrolidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carbonitrilo ("324")



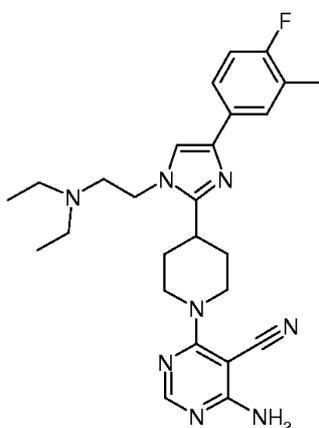
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo usando 4-[4-(4-metil-4-fluoro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =475, observado = 475).

5 **4-Amino-6{4-(3-metil-4-fluoro-fenil)-1-2-(N,N-dimetilamino)-1-il-etil}-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo ("325")**



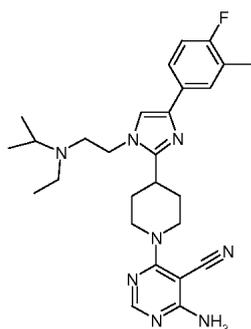
10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo usando 4-[4-(4-metil-4-fluoro-fenil)-1-(2-(N,N-dimetilamino)-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =449, observado = 449).

4-Amino-6{4-(3-metil-4-fluoro-fenil)-1-2-(N,N-dietilamino)-1-il-etil}-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo ("326")



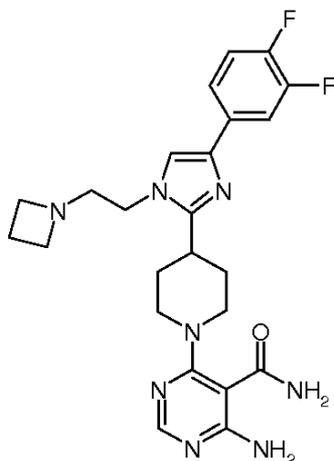
15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo usando 4-[4-(4-metil-4-fluoro-fenil)-1-(2-(N,N-dietilamino)-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =477, observado = 477).

20 **4-Amino-6{4-(3-metil-4-fluoro-fenil)-1-2-(N,N-isopropiletilamino)-1-il-etil}-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo ("327")**



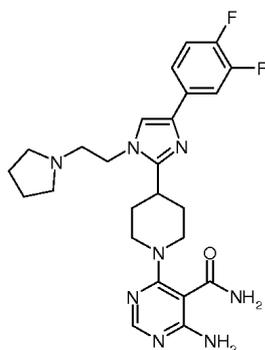
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo usando 4-[4-(4-metil-4-fluoro-fenil)-1-(2-(N,N-isopropiletilamino)-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =491, observado = 491).

Amida del ácido 4-amino-6{4-(3,4-difluorofenil)-1-2-(azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxílico ("328")

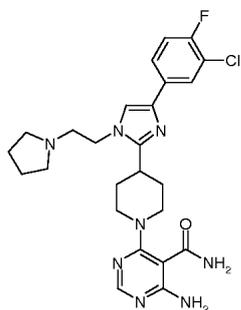


- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxamida usando 4-amino-6-{4-[1-(2-azetidín-etil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-amino-6-(4-{4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-il}piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 =483, observado = 483).

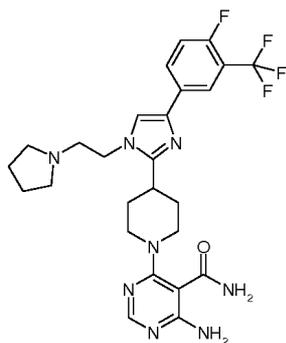
Amida del ácido 4-amino-6{4-(3,4-difluorofenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxílico ("329")



- 15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxamida usando 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =498, observado = 498).

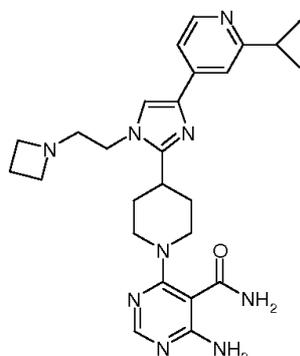
Amida del ácido 4-amino-6{4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxílico ("330")

5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxamida usando 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =515, observado = 515).

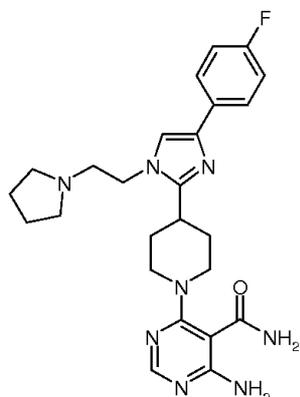
Amida del ácido 4-amino-6{4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxílico ("331")

10

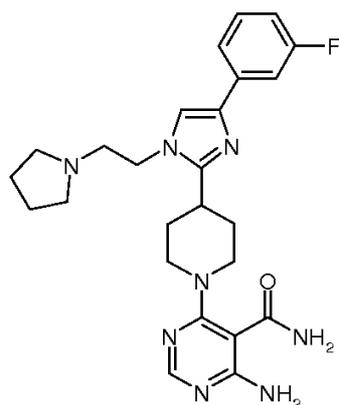
15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxamida usando 4-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =548, observado = 548).

Amida del ácido 4-amino-6{4(2-isopropil-piridin-4-il)-1-2-(azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxílico ("332")

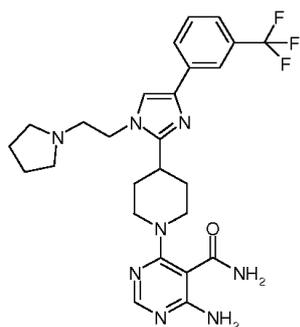
20 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxamida usando 4-[4-(2-isopropil-piridin-4-il)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =490, observado = 490).

Amida del ácido 4-amino-6{4-(4-fluorofenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxílico ("333")

- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxamida usando 4-[4-(4-fluoro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =479, observado = 479).

Amida del ácido 4-amino-6{4-(3-fluorofenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxílico ("334")

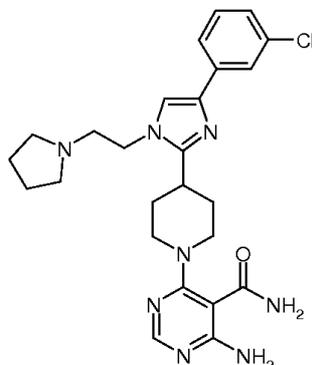
- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxamida usando 4-[4-(3-fluoro-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =479, observado = 479).

15 Amida del ácido 4-amino-6{4-(3-trifluorometil-fenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxílico ("335")

- Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxamida usando 4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-

imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =529, observado = 529).

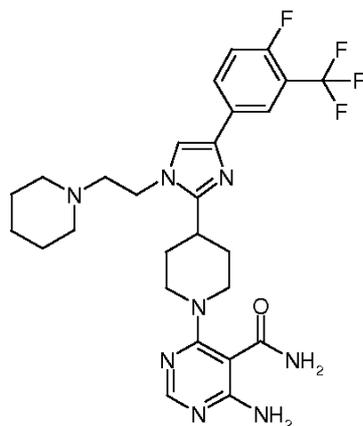
Amida del ácido 4-amino-6{4-(3-cloro-fenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxílico ("336")



5

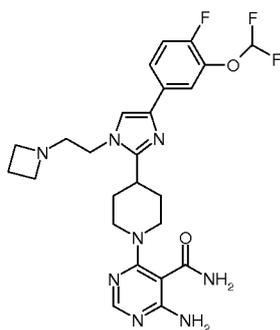
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxamida usando 4-[4-(3-cloro-fenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =496, observado = 496).

10 Amida del ácido 4-amino-6{4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-2-(piperidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxílico ("337")



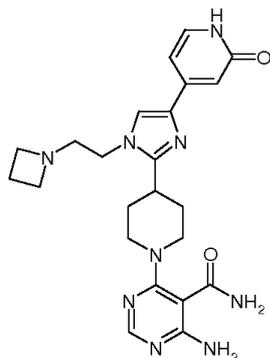
15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxamida usando 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =561, observado = 561).

Amida del ácido 4-amino-6{4-(4-fluoro-3-difluorometoxi-fenil)-1-2-(azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxílico ("338")



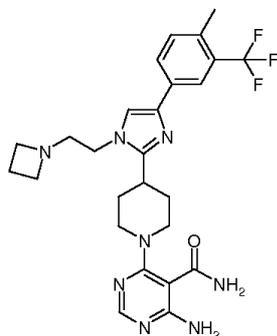
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxamida usando 4-[4-(4-fluoro-3-difluorometoxi-fenil)-1-(2-azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =531, observado = 531).

5 **Amida del ácido 4-amino-6{4-(2-oxo-piridin-4-il)-1-2-(azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxílico ("339")**



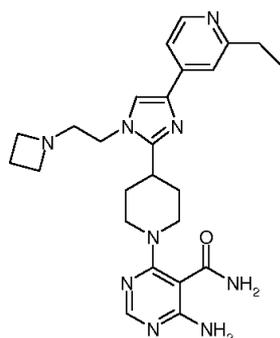
10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxamida usando 4-[4-(2-oxo-piridin-4-il)-1-(2-azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-difluorometoxi-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =464, observado = 464).

Amida del ácido 4-amino-6{4-(4-metil-3-trifluometil-fenil)-1-2-(azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxílico ("340")



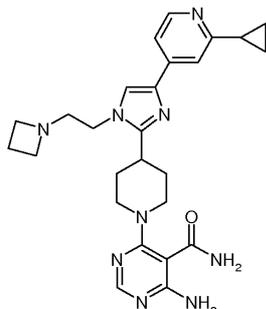
15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxamida usando 4-amino-6-{4-[1-(2-azetidín-etil)-4-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 =529, observado = 529).

20 **Amida del ácido 4-amino-6{4(2-etil-piridin-4-il)-1-2-(azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxílico ("341")**



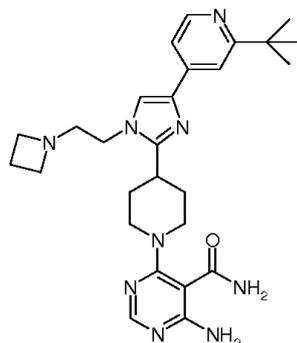
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxamida usando 4-[4-(2-etil-piridin-4-il)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =476, observado = 476).

- 5 **Amida del ácido 4-amino-6{4(2-ciclopropil-piridin-4-il)-1-2-(azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxílico ("342")**



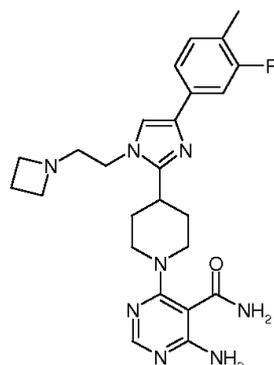
- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxamida usando 4-[4-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =488, observado = 488).

- Amida del ácido 4-amino-6{4(2-terc-butil-piridin-4-il)-1-2-(azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxílico ("343")**



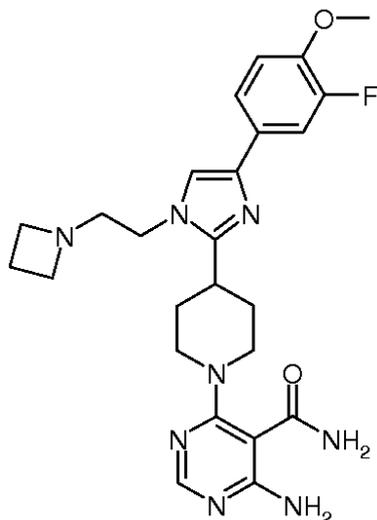
- 15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxamida usando 4-[4-(2-terc-butil-piridin-4-il)-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =504, observado = 504).

- 20 **Amida del ácido 4-amino-6{4(4-metil-3-fluoro-fenil)-1-2-(azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxílico ("344")**



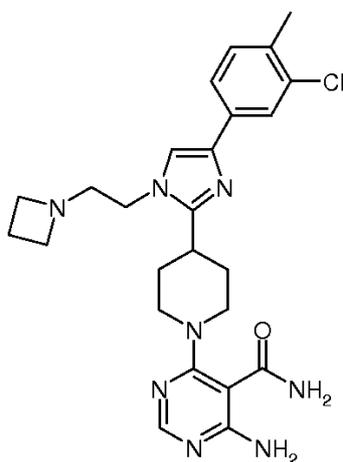
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxamida usando 4-amino-6-{4-[1-(2-azetidín-etil)-4-(4-metil-3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-amino-6-(4-{4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-il}piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 =479, observado = 479).

5 **Amida del ácido 4-amino-6{4-(4-metoxi-3-fluoro-fenil)-1-2-(azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxílico ("345")**



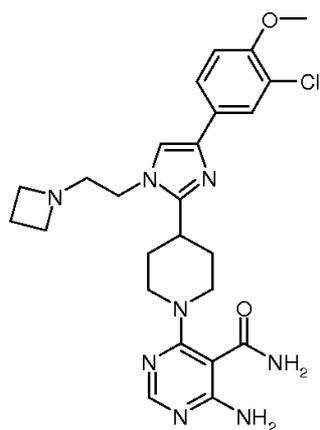
10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxamida usando 4-amino-6-{4-[1-(2-azetidín-etil)-4-(4-metoxi-3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-amino-6-(4-{4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-il}piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 =495, observado = 495).

Amida del ácido 4-amino-6{4-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-2-(azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxílico ("346")



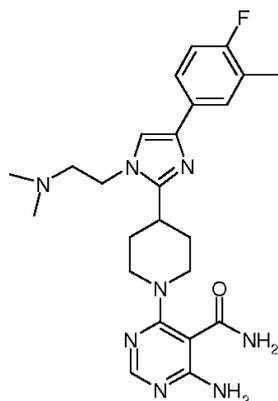
15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxamida usando 4-amino-6-{4-[1-(2-azetidín-etil)-4-(3-cloro-4-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-amino-6-(4-{4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-il}piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 =496, observado = 496).

20 **Amida del ácido 4-amino-6{4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-1-2-(azetidín-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxílico ("347")**

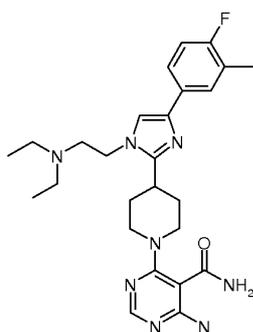


- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carboxamida usando 4-amino-6-(4-[1-(2-azetidin-etil)-4-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-amino-6-(4-[4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 =512, observado = 512).

Amida del ácido 4-amino-6(4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-2-(N,N-dimetilamino-etil)-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carboxílico ("348")



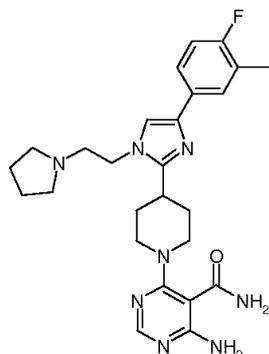
- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carboxamida usando 4-amino-6-(4-[1-(2-(N,N-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-amino-6-(4-[4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 =467, observado = 467).
- 15 **Amida del ácido 4-amino-6(4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-2-(N,N-dietilamino-etil)-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carboxílico ("349")**



Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carboxamida usando 4-amino-6-(4-[1-(2-(N,N-dietilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-

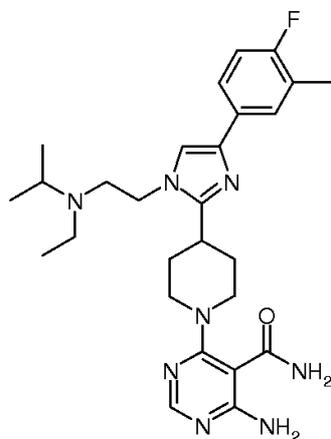
metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-amino-6-(4-{4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 =495, observado = 495).

5 **Amida del ácido 4-amino-6{4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carboxílico ("350")**



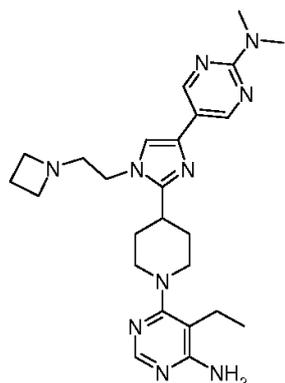
10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carboxamida usando 4-amino-6-{4-[1-(2-(pirrolidin-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-amino-6-(4-{4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 =493, observado = 493).

Amida del ácido 4-amino-6{4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-2-(N,N-etilisopropilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carboxílico ("351")



15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carboxamida usando 4-amino-6-{4-[1-(2-(N,N-etilisopropilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-amino-6-(4-{4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 =509, observado = 509).

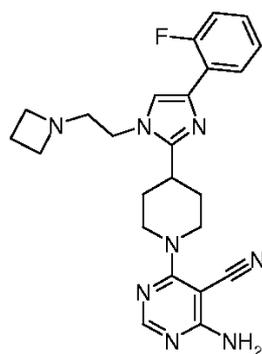
20 **6-{4-[1-(2-Azetidin-1-il-etil)-4-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-5-etil-pirimidin-4-ilamina ("352")**



5

Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando {5-[1-(2-Azetidin-1-il-etil)-2-piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il]-pirimidin-2-il}-dimetil-amina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =477, observado = 477).

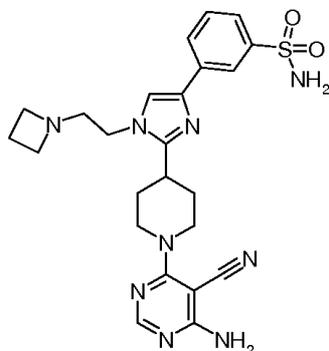
4-Amino-6-{4-[1-(2-azetidin-1-il-etil)-4-(2-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo (“353”)



10

Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 4-[1-(2-azetidin-1-il-etil)-4-(2-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =447, observado = 447).

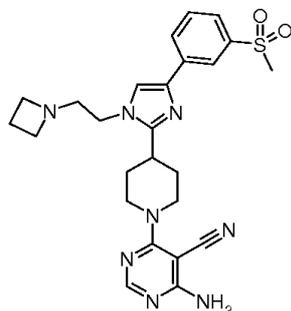
3-[2-[1-(6-Amino-5-ciano-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-1-(2-azetidin-1-il-etil)-1H-imidazol-4-il]-bencenosulfonamida (“354”)



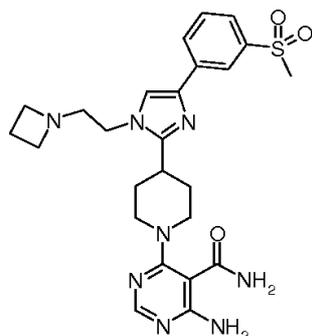
15

Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando trifluoroacetato de 3-[1-(2-azetidin-1-il-etil)-2-piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il]-bencenosulfonamida en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =508, observado = 508).

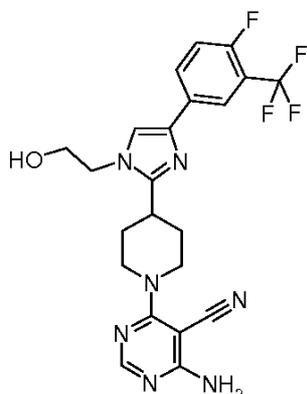
4-Amino-6-{4-[1-(2-azetidin-1-il-etil)-4-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-

carbonitrilo ("355")

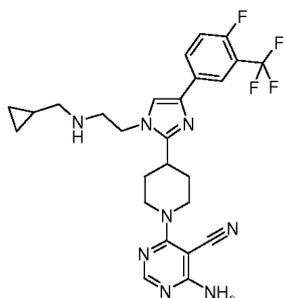
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando trifluoroacetato de 4-[1-(2-azetidin-1-il-etil)-4-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =507, observado = 507).

Amida del ácido 4-amino-6-{4-[1-(2-azetidin-1-il-etil)-4-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxílico ("356")

- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxamida usando 4-amino-6-{4-[1-(2-azetidin-1-il-etil)-4-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 =525, observado = 525).

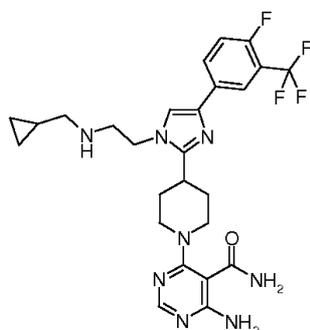
4-Amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo ("357")

- 20 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando trifluoroacetato de 2-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-etanol en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =476, observado = 476).

4-Amino-6-{4-[1-[2-(ciclopropilmetil-amino)-etil]-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carbonitrilo ("358")

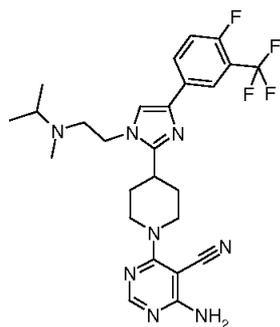
5 Se disolvió 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carbonitrilo (22,8 mg; 0,47 mmol; 1,00 eq) en diclorometano (10,00 ml) y se enfrió hasta -78°C. Se cargó la disolución con trietilamina (0,20 ml; 1,41 mmol; 3,00 eq) y cloruro de metanosulfonilo (0,05 ml; 0,70 mmol; 1,50 eq). Se agitó la reacción, se enfrió, durante 1 hora, entonces se dejó que se calentara a temperatura ambiente. Se extinguió la mezcla de reacción mediante adición gota a gota de bicarbonato de sodio (saturado ac.; 10 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para producir éster 2-[2-[1-(6-amino-5-ciano-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-imidazol-1-il]-etílico del ácido metanosulfónico (259 mg; 0,47 mmol; 99,8%). CL-EM: (M+1 =554, observado = 554).

15 Se preparó el compuesto del título agitando éster 2-[2-[1-(6-amino-5-ciano-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-imidazol-1-il]-etílico del ácido metanosulfónico (85,0 mg; 0,15 mmol; 1,00 eq) en ciclopropilmetilamina (54,6 mg, 0,77 mmol; 5,0 eq) a temperatura ambiente. Se purificó la mezcla de reacción a través de cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de metanol al 0-10% en diclorometano para proporcionar 4-amino-6-{4-[1-[2-(ciclopropilmetil-amino)-etil]-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carbonitrilo (32,7 mg; 0,06 mmol; 40,3%). CL-EM: (M+1 =529, observado = 529).

Amida del ácido 4-amino-6-{4-[1-[2-(ciclopropilmetil-amino)-etil]-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carboxílico ("359")

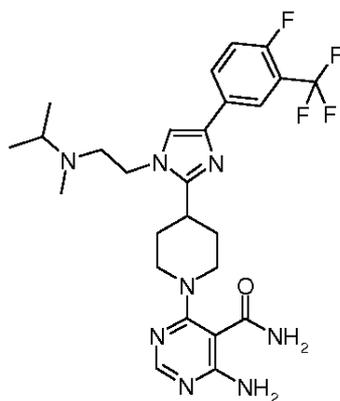
20 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carboxamida usando 4-amino-6-{4-[1-[2-(ciclopropilmetil-amino)-etil]-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-amino-6-(4-{4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-il}piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 =547, observado = 547).

4-Amino-6-(4-{4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carbonitrilo ("360")



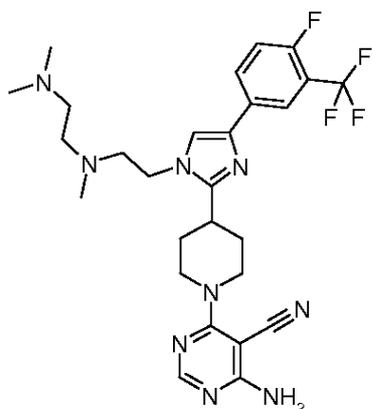
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-[1-[2-(ciclopropilmetil-amino)-etil]-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carbonitrilo usando N-isopropil-N-metilamina en lugar de ciclopropilmetilamina. CL-EM: (M+1 =531, observado = 531).

5 **Amida del ácido 4-amino-6-(4-(4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carboxílico ("361")**



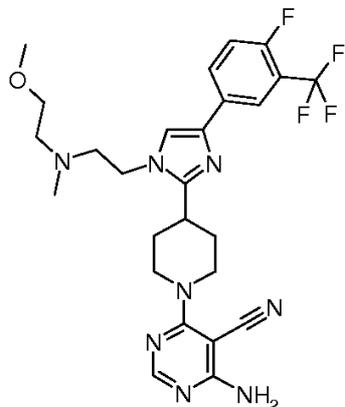
10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carboxamida usando 4-amino-6-(4-(4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-amino-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 =549, observado = 549).

4-Amino-6-(4-[1-{2-[(2-dimetil-amino)-etil]-metil-amino}-etil]-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carbonitrilo ("362")



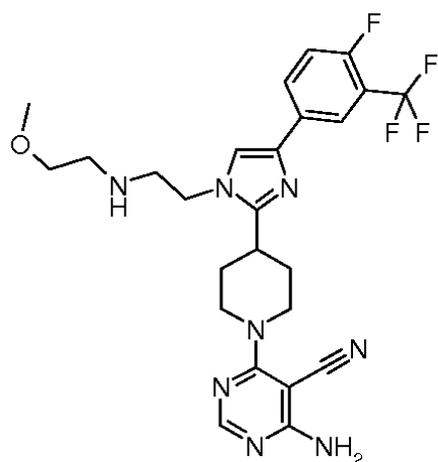
15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-[1-[2-(ciclopropilmetil-amino)-etil]-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carbonitrilo usando N,N,N'-trimetiletildiamina en lugar de ciclopropilmetilamina. CL-EM: (M+1 =560, observado = 560).

4-Amino-6-[4-(4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-{2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-etil}-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carbonitrilo ("363")



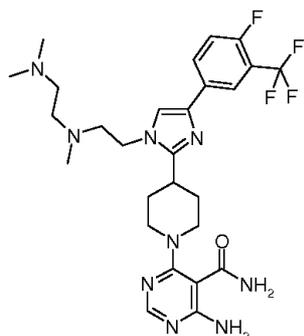
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-[4-[1-[2-(ciclopropilmetil-amino)-etil]-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carbonitrilo usando N-(2-metoxietil)metilamina en lugar de ciclopropilmetilamina. CL-EM: (M+1 =547, observado = 547).

4-Amino-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-[2-(2-metoxi-etilamino)-etil]-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carbonitrilo ("364")



- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-[4-[1-[2-(ciclopropilmetil-amino)-etil]-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carbonitrilo usando 2-metoxietilamina en lugar de ciclopropilmetilamina. CL-EM: (M+1 =533, observado = 533).

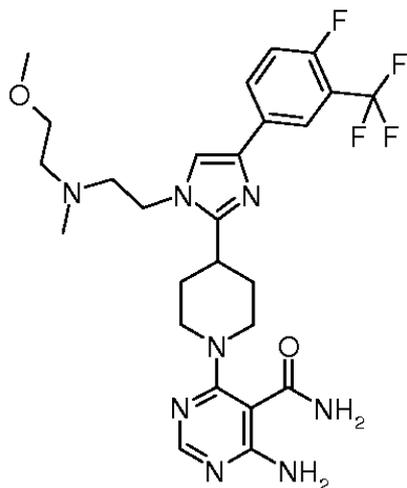
Amida del ácido 4-amino-6-[4-[1-[2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-etil]-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carboxílico ("365")



- 15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-[4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-

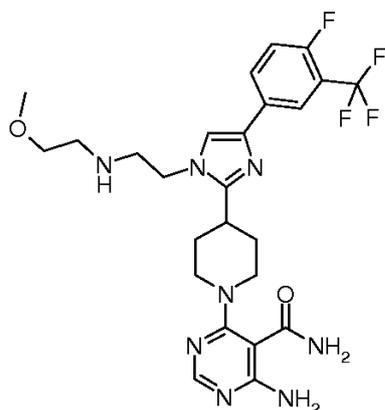
imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carboxamida usando 4-amino-6-(4-{4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-amino-6-(4-{4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-il}piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1=549, observado = 549).

5 **Amida del ácido 4-amino-6-[4-(4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-[2-[(2-metoxi-etil-metil-amino)-etil]-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carboxílico ("366")**



10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carboxamida usando 4-amino-6-[4-(4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-[2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-etil]-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-amino-6-(4-{4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-il}piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 =565, observado = 565).

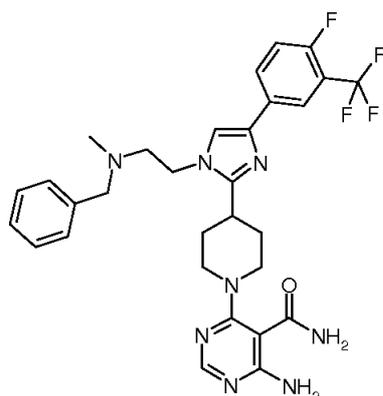
Amida del ácido 4-amino-6-(4-{4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-[2-(2-metoxi-etilamino)-etil]-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carboxílico ("367")



15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carboxamida usando 4-amino-6-(4-{4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-[2-(2-metoxi-etilamino)-etil]-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-amino-6-(4-{4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-il}piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 =551, observado = 551).

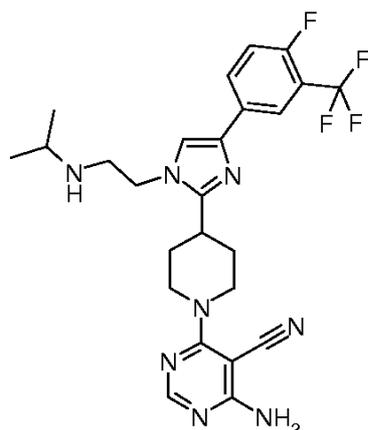
20

Amida del ácido 4-amino-6-{4-[1-[2-(bencil-metil-amino)-etil]-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carboxílico ("368")



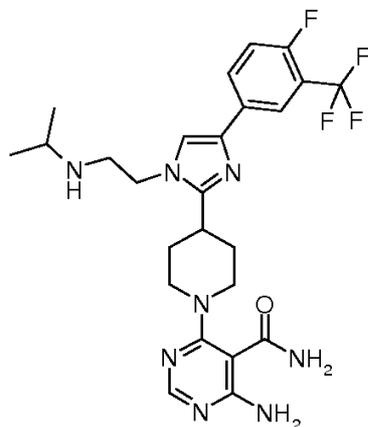
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxamida usando 4-amino-6-{4-[1-[2-(bencil-metil-amino)-etil]-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-amino-6-(4-{4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-il}piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 =597, observado = 597).

4-Amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo ("369")



- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[1-[2-(ciclopropilmetil-amino)-etil]-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo usando isopropilamina en lugar de ciclopropilmetilamina. CL-EM: (M+1 =517, observado = 517).

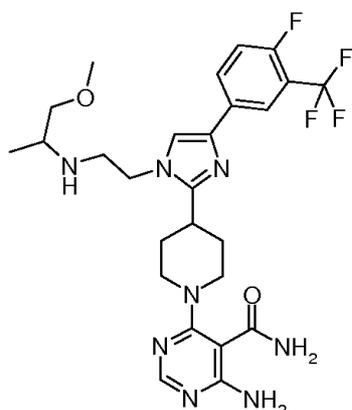
Amida del ácido 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxílico ("370")



15

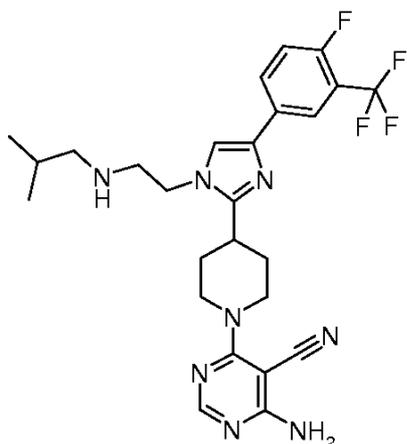
5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxamida usando 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 =535, observado = 535).

Amida del ácido 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-[2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-etil]-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxílico ("371")



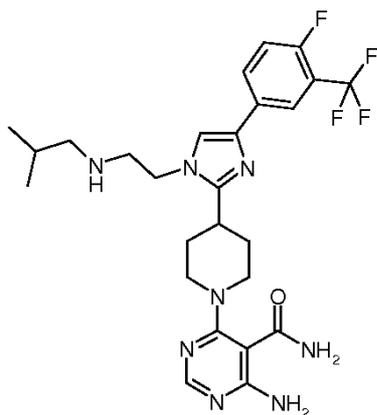
10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxamida usando 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-[2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-etil]-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 =565, observado = 565).

15 **4-Amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-isobutilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo ("372")**



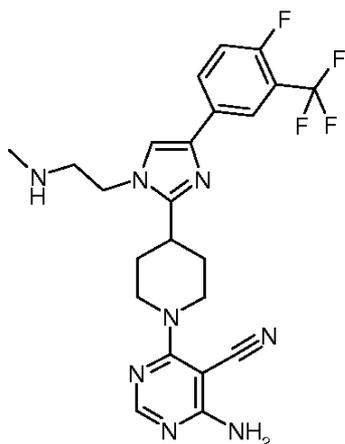
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[1-[2-(ciclopropilmetil-amino)-etil]-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo usando isobutilamina en lugar de ciclopropilmetilamina. CL-EM: (M+1 =531, observado = 531).

20 **Amida del ácido 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-isobutilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxílico ("373")**



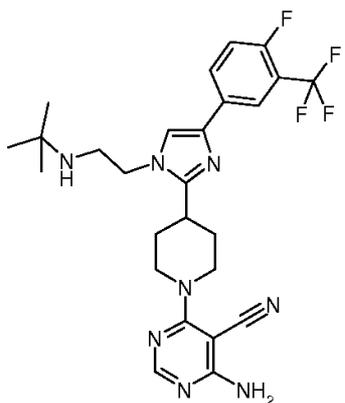
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carboxamida usando 4-amino-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-isobutilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-amino-6-(4-[4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 =549, observado = 549).

4-Amino-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-metilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carbonitrilo ("374")



- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-[1-[2-(ciclopropilmetil-amino)-etil]-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carbonitrilo usando metilamina en lugar de ciclopropilmetilamina. CL-EM: (M+1 =489, observado = 489).

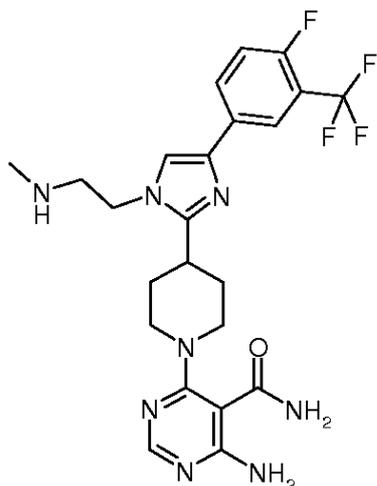
4-Amino-6-(4-[1-(2-terc-butilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carbonitrilo ("375")



15

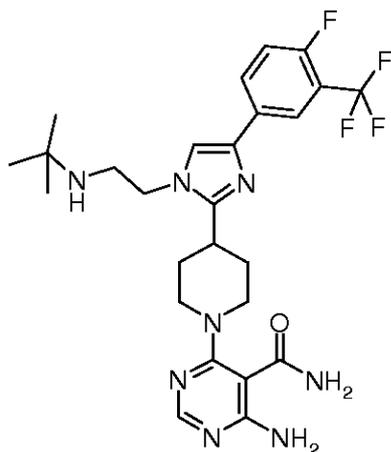
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[1-[2-(ciclopropilmetil-amino)-etil]-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo usando terc-butilamina en lugar de ciclopropilmetilamina. CL-EM: (M+1 =531, observado = 531).

5 **Amida del ácido 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-metilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxílico ("376")**



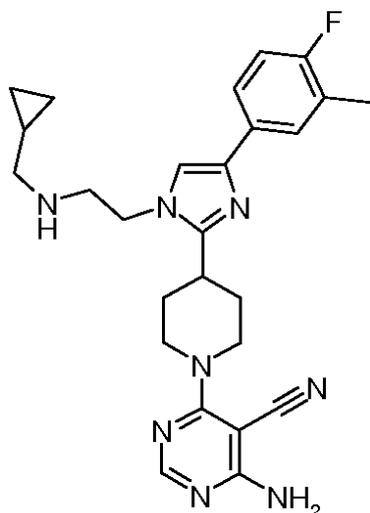
10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxamida usando 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-metilaminoetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-amino-6-(4-{4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-il}piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 =507, observado = 507).

Amida del ácido 4-amino-6-{4-[1-(2-terc-butilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxílico ("377")



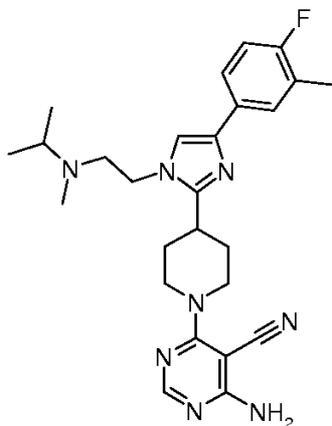
15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxamida usando 4-amino-6-{4-[1-(2-terc-butilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-amino-6-(4-{4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-il}piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 =549, observado = 549).

20 **4-Amino-6-{4-[1-[2-(ciclopropilmetil-amino)-etil]-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo ("378")**



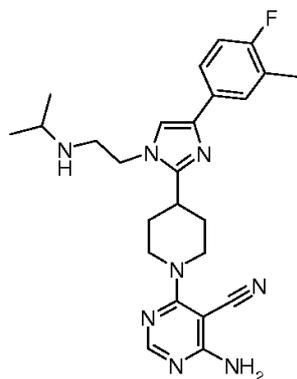
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[1-[2-(ciclopropilmetil-amino)-etil]-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo usando éster 2-[2-[1-(6-amino-5-ciano-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-imidazol-1-il]-etilico del ácido metanosulfónico en lugar de éster 2-[2-[1-(6-amino-5-ciano-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-imidazol-1-il]-etilico del ácido metanosulfónico. CL-EM: (M+1 =475, observado = 475).

4-Amino-6-(4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carbonitrilo ("379")



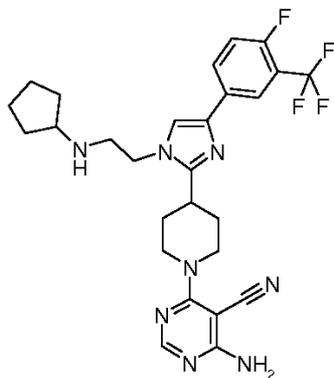
- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[1-[2-(ciclopropilmetil-amino)-etil]-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo usando N-isobutil-N-metilamina en lugar de ciclopropilmetilamina. CL-EM: (M+1 =477, observado = 477).

4-Amino-6-(4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carbonitrilo ("380")



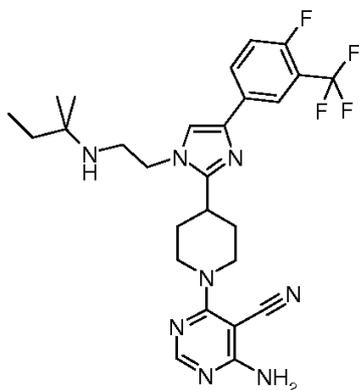
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-[1-[2-(ciclopropilmetil-amino)-etil]-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carbonitrilo usando isopropilamina en lugar de ciclopropilmetilamina. CL-EM: (M+1 =463, observado = 463).

5 **4-Amino-6-(4-[1-(2-ciclopentilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carbonitrilo ("381")**



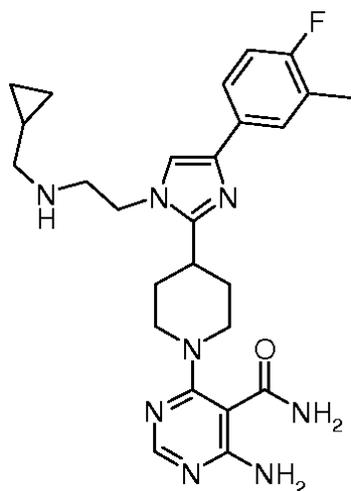
10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-[1-[2-(ciclopropilmetil-amino)-etil]-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carbonitrilo usando ciclopentilamina en lugar de ciclopropilmetilamina. CL-EM: (M+1 =543, observado = 543).

4-Amino-6-(4-[1-[2-(1,1-dimetil-propilamino)-etil]-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carbonitrilo ("382")



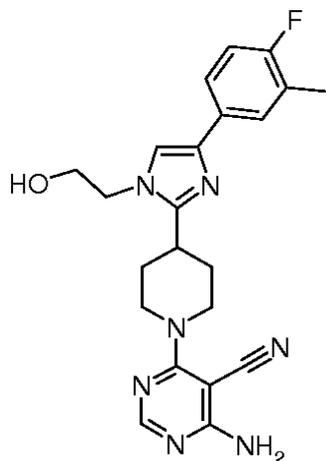
15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-[1-[2-(ciclopropilmetil-amino)-etil]-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carbonitrilo usando terc-amilamina en lugar de ciclopropilmetilamina. CL-EM: (M+1 =545, observado = 545).

Amida del ácido 4-amino-6-(4-[1-[2-(ciclopropilmetil-amino)-etil]-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carboxílico ("383")



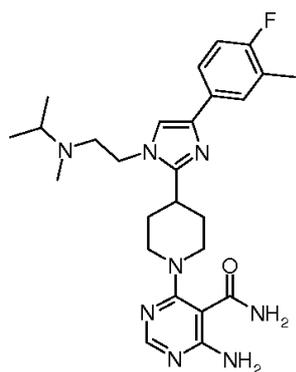
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxamida usando 4-amino-6-{4-[1-[2-(ciclopropilmetil-amino)-etil]-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-amino-6-(4-{4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-il}piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 =493, observado = 493).

4-Amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo ("384")



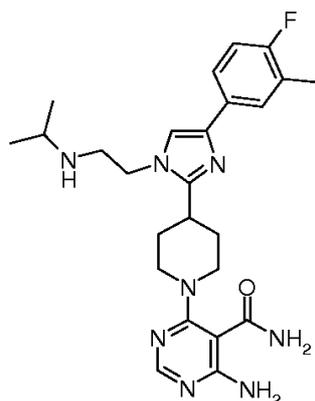
- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina usando 2-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-2-piperidin-4-il-imidazol-1-il]-etanol trifluoroacetato en lugar de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina. CL-EM: (M+1 =422, observado = 422).

- 15 **Amida del ácido 4-amino-6-(4-{4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-1H-imidazol-2-il}-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carboxílico ("385")**



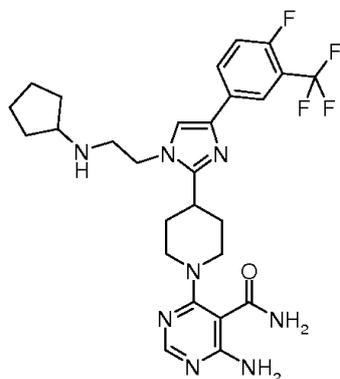
- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carboxamida usando 4-amino-6-(4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-amino-6-(4-[4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 =495, observado = 495).

Amida del ácido 4-amino-6-(4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carboxílico ("386")



- 10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carboxamida usando 4-amino-6-(4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-amino-6-(4-[4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 =481, observado = 481).

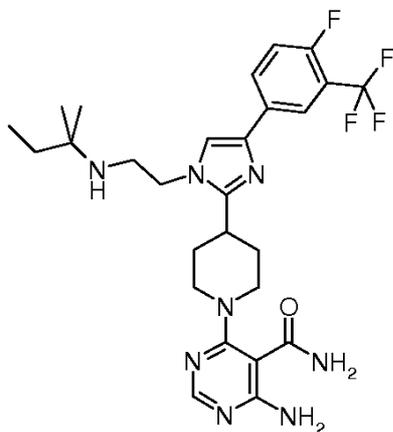
- 15 **Amida del ácido 4-amino-6-(4-[1-(2-ciclopentilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carboxílico ("387")**



Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carboxamida usando 4-amino-6-(4-[1-(2-ciclopentilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-

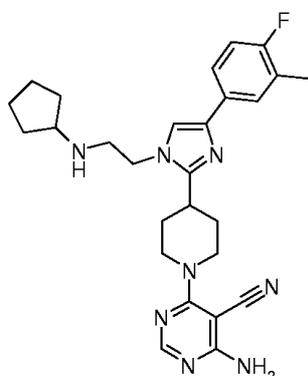
trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-amino-6-(4-{4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 =561, observado = 561).

5 **Amida del ácido 4-amino-6-{4-[1-[2-(1,1-dimetil-propilamino)-etil]-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carboxílico ("388")**



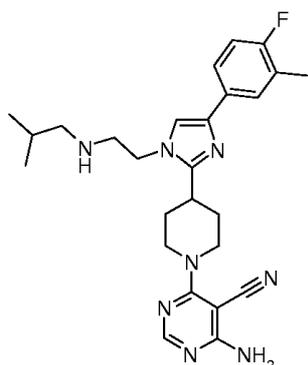
10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carboxamida usando 4-amino-6-{4-[1-[2-(1,1-dimetil-propilamino)-etil]-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-amino-6-(4-{4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 =563, observado = 563).

4-Amino-6-{4-[1-(2-ciclopentilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carbonitrilo ("389")



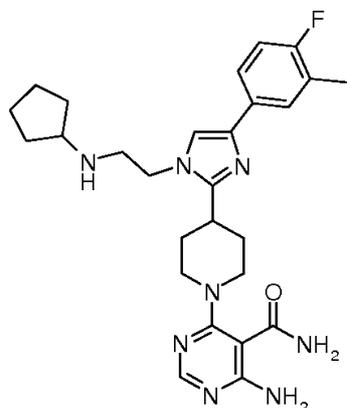
15 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[1-[2-(ciclopropilmetil-amino)-etil]-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carbonitrilo usando ciclopentilamina en lugar de ciclopropilmetilamina. CL-EM: (M+1 =489, observado = 489).

4-Amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-(2-isobutilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carbonitrilo ("390")



Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-[1-[2-(ciclopropilmetil-amino)-etil]-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carbonitrilo usando isobutilamina en lugar de ciclopropilmetilamina. CL-EM: (M+1 =477, observado = 477).

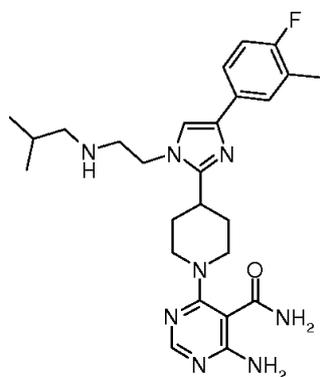
5 **Amida del ácido 4-amino-6-(4-[1-(2-ciclopentilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carboxílico ("391")**



Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carboxamida usando 4-amino-6-(4-[1-(2-ciclopentilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-amino-6-(4-[4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 =507, observado = 507).

10

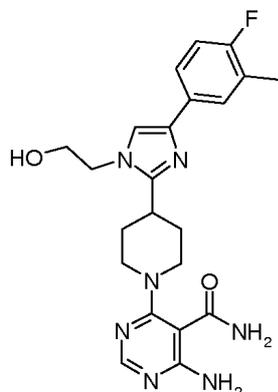
Amida del ácido 4-amino-6-(4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-(2-isobutilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carboxílico ("392")



15

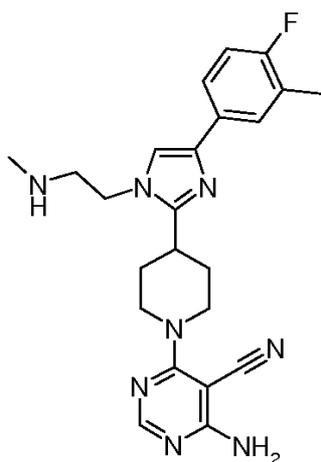
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carboxamida usando 4-amino-6-(4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-(2-isobutilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-amino-6-(4-[4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 =495, observado = 495).

Amida del ácido 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxílico ("393")



- 5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxamida usando 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 =440, observado = 440).

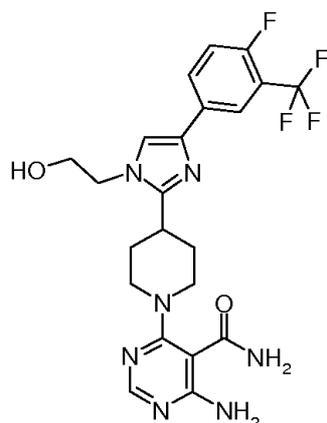
4-Amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-(2-metilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo ("394")



10

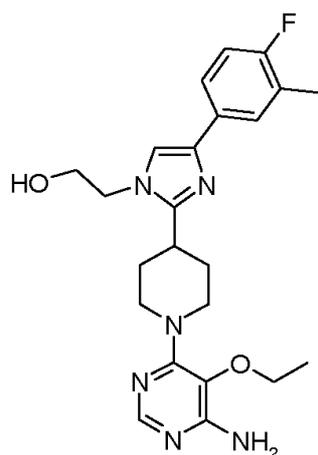
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[1-[2-(ciclopropilmetil-amino)-etil]-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo usando metilamina en lugar de ciclopropilmetilamina. CL-EM: (M+1 =435, observado = 435).

- 15 **Amida del ácido 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxílico ("395")**



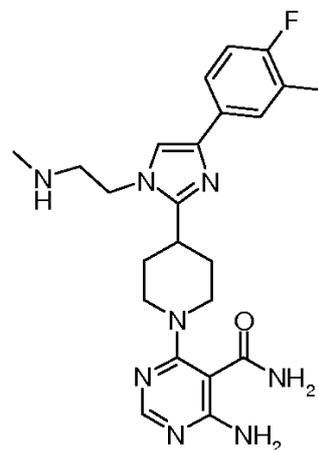
5 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carboxamida usando 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-amino-6-(4-{4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-il}piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 =494, observado = 494).

2-[2-[1-(6-Amino-5-etoxi-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-imidazol-1-il]-etanol ("396")



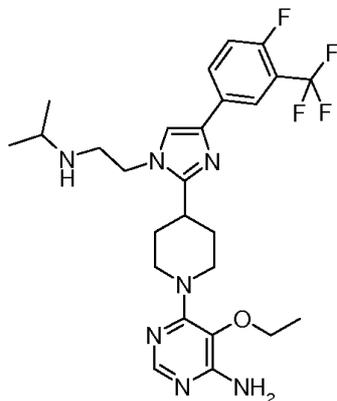
10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 5-bromo-6-(4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-4-ilamina usando 6-cloro-5-etoxi-pirimidin-4-ilamina en lugar de 6-cloro-5-bromo-pirimidin-4-ilamina. CL-EM: (M+1 =441, observado = 441).

Amida del ácido 4-amino-6-(4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-(2-metilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-pirimidin-5-carboxílico ("397")



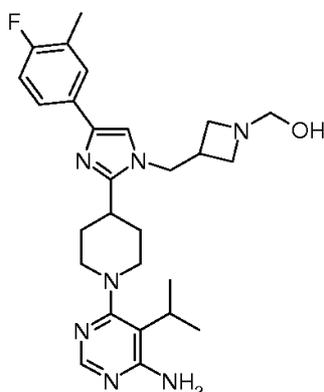
Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxamida usando 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-(2-metilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo en lugar de 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM: (M+1 =453, observado = 453).

5 **5-Etoxi-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina (“398”)**



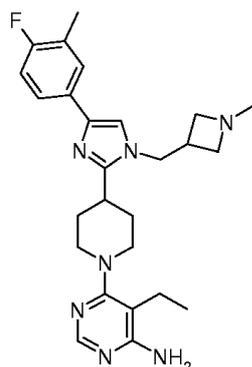
10 Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 4-amino-6-{4-[1-[2-(ciclopropilmetil-amino)-etil]-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo usando isopropilamina y éster 2-[2-[1-(6-amino-5-etoxi-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-imidazol-1-il]-etilico del ácido metanosulfónico en lugar de ciclopropilmetilamina y éster 2-[2-[1-(6-amino-5-ciano-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-imidazol-1-il]-etilico del ácido metanosulfónico. CL-EM: (M+1 =536, observado = 536).

15 **{3-[2-[1-(6-Amino-5-isopropil-pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-imidazol-1-ilmetil]-azetidín-1-il}-metanol (“399”)**



Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-etilpirimidin-4-amina. CL-EM: (M+1 = 494, observado = 494).

5-Etil-6-{4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-(1-metil-azetidín-3-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina (“400”)



Se preparó el compuesto del título de manera análoga a 6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)-5-etilpirimidín-4-amina. CL-EM: (M+1 = 464, observado = 464).

Actividad biológica

5 Ensayo enzimático de P70S6K

Se diluyen compuestos inhibidores de P70S6K y se siembran en placas de 96 pocillos. Se añade luego una mezcla de reacción que incluye los siguientes componentes a la placa con compuesto para iniciar la reacción enzimática; se mezcla P70S6K (3 nM, mutante T412E, Millipore) con ATP 24 μ M en un tampón de ensayo que contiene HEPES 100 mM (pH 7,5), MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, Brij al 0,015% y 1 mM del péptido sustrato FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH (derivado de la secuencia de proteína ribosómica S6, FITC = isotiocianato de fluoresceína, AHA = ácido 6-aminoheptanoico). Se incuba la reacción durante 90 min a 25°C, antes de la adición de EDTA 10 mM para detener la reacción. Se analiza la proporción de sustrato y péptido producto (fosforilado) en un instrumento Caliper Life Sciences Lab Chip 3000, usando una presión de -96,5 kPa y voltajes aguas arriba y aguas abajo de -3.000 y -700, respectivamente. Los picos de producto están resueltos antes de los picos de sustrato en los cromatogramas resultantes.

Ensayo enzimático de AKT

Se usa un instrumento de manipulación de líquidos TTP Mosquito para poner 125 nl de la concentración apropiada de inhibidor en DMSO al 100% (para un cálculo de la curva de dosis-respuesta) en cada pocillo de placa de 384 pocillos. A esto se le añaden los componentes de reacción hasta un volumen final de 12,5 μ l:

His-AKT (de longitud completa) 0,1 ng/ μ l, (Invitrogen, n.º de artículo P2999, n.º de lote 641228C).

ATP 160 μ M (Fluka, 02055)

DTT 1 mM (Sigma, D0632)

MgCl₂ 1 mM (Sigma, M1028)

25 Péptido sustrato 1 μ M (secuencia FITC-AHA-GRPRTSSFAEG-NH₂), sintetizado por servicio de síntesis de péptidos de Tufts.

HEPES 100 mM pH 7,5 (Calbiochem, 391338)

Brij-35 al 0,015% (Sigma, B4184)

30 Se incuba la reacción durante 90 min a 25°C, y entonces se detiene mediante la adición de 70 μ l de tampón de detención (HEPES 100 mM pH 7,5, Brij-35 al 0,015%, EDTA 10 mM (Sigma, E7889)). Se lee la placa en un instrumento Caliper LC 3000 en formato de ensayo de cambio de movilidad fuera de chip, usando los siguientes parámetros para un chip de 12 capilares: presión de examen -158,5 kPa, voltaje aguas arriba - 500 y voltaje aguas abajo -3.000. Estas condiciones hacen que se resuelvan el sustrato no fosforilado y el péptido producto fosforilado como picos independientes, permitiendo la medición directa del porcentaje de conversión del sustrato en producto.

35 Puede representarse gráficamente el porcentaje de conversión frente a la concentración de inhibidor para producir una curva sigmoidea de dosis-respuesta, a partir de la que puede calcularse una CI₅₀.

Los valores para el ensayo de inhibición enzimática de p70S6K y AKT para los compuestos expuestos en la sección experimental se presentan en la tabla 4.

Tabla 4: Inhibición enzimática de p70S6K y AKT mediante el compuesto descrito por la fórmula (I) y fórmula (II)

N.º de compuesto	Cl ₅₀ p70S6K (nM)	Cl ₅₀ AKT (nM)
1	2,1	66
2	57,0	---
3	6,2	1700
4	31,9	6100
5	315	---
6	0,6	160
7	1,5	110
8	1,8	9,1
9	2,1	440
10	3,4	2200
11	4,7	520
12	87	---
13	7,3	8300
14	1,9	250
15	11	150
16	21	---
17	2,7	2,7
18	250	---
19	2,2	1700
20	7,1	2700
21	3,7	---
22	1,6	---
23	3,0	---
24	5,3	---
25	190	---
26	1000	---
27	3,0	---
28	4,4	---
29	9,8	---
30	6,3	---
31	7,5	---
32	4,2	---
33	2,7	---
34	12	---
35	9	---
36	2,2	1100
37	2,6	1600
38	3,5	84
39	1,4	860
40	2,3	2700
41	3	1400
42	5,4	---
43	1,7	600
44	2,4	9500
45	3,5	---
46	14	---
47	4,3	---
48	2,7	440
49	18,0	---
50	4,5	---
51	22,0	---
52	5,0	---
53	2,3	880
54	2,5	740
55	2,1	850
56	3,5	14

ES 2 644 536 T3

N.º de compuesto	Cl ₅₀ p70S6K (nM)	Cl ₅₀ AKT (nM)
57	8,2	140
58	3,7	75
59	9,6	110
60	2,5	6,8
61	2,8	9
62	18,0	350
63	5,1	130
64	8,7	85
65	5,5	12
66	110	410
67	2,2	9,3
68	7,3	230
69	3,0	43
70	3,5	180
71	5,6	450
72	5,0	15
73	2,7	7,9
74	1,2	2,6
75	1,0	1,9
76	2,1	479
77	6,0	76
78	2,0	14
79	0,9	7,5
80	95	1400
81	98	15000
82	3,7	12
83	20	190
84	5,2	340
85	12	43
86	1,9	4
87	9,3	190
88	8,1	95
89	7,3	33
90	3,1	31
91	3,2	4,8
92	4,2	71
93	3,0	7,7
94	13	1600
95	47	520
96	5,3	7,9
97	2,2	6,1
98	3	6,9
99	4,5	18
100	2,3	16
101	7,6	31
102	2,4	4,1
103	4,2	6,6
104	3,1	16,5
105	2,7	13
106	21	49
107	98	160
108	2,2	4,8
109	0,9	1,6
110	0,7	1,9
111	8,7	106
112	64,5	940
113	84	465
114	3,6	6,6
115	2,8	21
116	2,4	8,2
117	4,9	9,1

ES 2 644 536 T3

N.º de compuesto	Cl ₅₀ p70S6K (nM)	Cl ₅₀ AKT (nM)
118	9,7	21
119	25	420
120	1,0	2,4
121	1,0	2,4
122	0,7	2,0
123	58	780
124	2	14
125	1,5	9,7
126	0,5	2,2
127	1	2,8
128	5,5	90
129	11	250
130	2,6	91
131	5,7	165
132	23	220
133	46	3600
134	6	1900
135	860	760
136	8,4	1900
137	2,7	11
138	1,7	100
139	1,1	6,6
140	2,2	27
141	13	64,5
142	6,4	240
143	16	670
144	1,1	2,5
145	53	2200
146	3,8	31
147	1,8	2,9
148	4,8	16,5
149	4,8	38
150	10	220
151	2,2	19
152	5,2	280
153	10	220
154	3	480
155	0,9	160
156	4,9	81
157	2	190
158	1,5	3,6
159	1,5	15
160	6,7	670
161	12,9	150
162	5,9	21
163	.73	4,8
164	4,4	5,5
165	2,8	5,5
166	1,3	1,5
167	130	>1000
168	2,9	2,7
169	1,3	1,7
170	170	120
171	0,6	2,1
172	2,0	1,4
173	2,8	3,6
174	0,44	0,52
175	5,9	4,5
176	5,5	5
177	1,2	2,1
178	3,9	2,7

ES 2 644 536 T3

N.º de compuesto	Cl ₅₀ p70S6K (nM)	Cl ₅₀ AKT (nM)
179	1,9	4,2
180	1,1	2,4
181	0,11	0,15
182	0,7	2,2
183	12	74
184	0,26	2,3
185	2,2	6,6
186	2,0	7,1
187	3,4	6,4
188	2,1	2,3
189	1,1	4,5
190	0,1	0,1
191	7,4	15
192	2700	7200
193	1300	5700
194	3,4	16
195	16	>1000
196	5,5	370
197	6,3	130
198	11	255
199	12	385
200	21	640
201	16	>1000
202	9	89
203	30	2500
204	37	3600
205	0,8	1,3
206	2,4	13
207	22	105
208	3,2	7,6
209	3,1	2,2
210	3,7	3,0
211	23	23
212	6,7	16
213	7,9	20
214	50	180
215	6,1	10
216	3,8	9
217	1,5	2,3
218	0,6	1
219	2,4	2,3
220	2,6	4,2
221	21	71
222	11	43
223	21	78
224	5,7	12
225	5,8	12
226	1,3	1,7
227	1,4	2,9
228	1,4	5,9
229	6,3	71
230	2,1	4,1
231	3,6	46
232	2,3	20
233	1,1	8,2
234	13	470
235	10	1000
236	0,5	8,1
237	0,8	3,3
238	0,9	3,2
239	4,4	210

ES 2 644 536 T3

N.º de compuesto	Cl ₅₀ p70S6K (nM)	Cl ₅₀ AKT (nM)
240	0,9	21
241	2,9	16
242	1,4	9,7
243	18	63
244	25	210
245	5,3	64
246	1,7	25
247	5,5	520
248	16	1000
249	10	86
250	5,7	210
251	2,6	76
252	0,2	0,4
253	19	28
254	8,1	9,1
255	6,9	9,4
256	6,5	11
257	4	20
258	36	380
259	37	430
260	21	67
261	6,3	8,1
262	4	4,9
263	25	79
264	4,1	6,2
265	6,2	110
266	3,3	16
267	2,2	4,2
268	1,4	1,8
269	10	190
270	360	1000
271	12	180
272	3,5	9,6
273	7,4	190
274	1,5	12
275	2,8	430
276	2,8	9,3
277	3,2	18
278	4,6	79,5
279	2,4	16
280	6	7,3
281	3,9	9,2
282	3,8	24
283	1,4	2,7
284	10,6	51,5
285	1	1,4
286	135	730
287	0,6	1
288	21	190
289	0,8	2,1
290	1,3	2
291	2,6	8
292	3,4	7,6
293	1	1,7
294	1,3	1,9
295	4,1	23
296	1,6	2,6
297	3,9	6,6
298	6,8	6,6
299	10	8,9
300	3,1	8,9

ES 2 644 536 T3

N.º de compuesto	Cl ₅₀ p70S6K (nM)	Cl ₅₀ AKT (nM)
301	8,6	7,3
302	12	6,3
303	2,4	0,8
304	4,6	2,6
305	1,9	3,2
306	2	7,6
307	0,8	1,5
308	2,6	13
309	2,6	21
310	2,3	7,6
311	2,3	8,4
312	1,9	2,3
313	1,6	9,3
314	1,8	4,1
315	99	500
316	0,8	24
317	1,7	11
318	1,4	15
319	1,7	23
320	1,6	48
321	2,6	59
322	1,3	13
323	8,3	31
324	2,8	3,5
325	0,5	0,9
326	2,7	2,5
327	5,2	2,8
328	8,1	140
329	14	120
330	3,6	14
331	4,6	15
332	3,8	37
333	21	380
334	26	620
335	13	92
336	7,6	76
337	3,5	11
338	2	29
339	2700	5800
340	4	420
341	11	450
342	3,7	61
343	5,5	170
344	25	2400
345	100	13000
346	3,9	220
347	87	990
348	4	32
349	25	55
350	2,3	10
351	27	48
352	310	5700
353	14	140
354	>10000	>10000
355	17	80
356	80	560
357	0,8	130
358	1,1	1,6
359	2,7	12
360	2,2	2,7
361	6,4	11

ES 2 644 536 T3

N.º de compuesto	Cl ₅₀ p70S6K (nM)	Cl ₅₀ AKT (nM)
362	4,1	76
363	3,4	26
364	1,4	2,5
365	6,3	730
366	9,2	440
367	4	67
368	21	760
369	3,6	5,4
370	0,9	2,5
371	18	85
372	0,2	0,7
373	2,9	12
374	0,4	1,5
375	1,3	1,9
376	3,4	33
377	2	9,7
378	0,8	2,3
379	0,8	2,7
380	1,3	2,9
381	1,1	0,8
382	1,7	4,3
383	3,3	8,4
384	1,8	440
385	6,2	42
386	2,4	15
387	1,4	8,4
388	2	13
389	0,9	0,7
390	1,9	1,4
391	4	5,6
392	5,5	13
393	2,8	47
394	0,9	1,7
395	1,6	180
396	3,5	340
397	2,5	16
398	2,1	1,5
399	2,5	56
400	0,06	--0,3

Lista de secuencias

<110> Merck Patent GmbH

<120> IMIDAZOL-AMINAS NOVEDOSAS COMO MODULADORES DE LA ACTIVIDAD CINASA

5 <130> P 11/150 WO

<150> 61/533.601

<151> 12-09-2011

<160> 2

<170> PatentIn versión 3.5

10 <210> 1

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> sustrato

5 <400> 1

Ala Lys Arg Arg Arg Leu Ser Ser Leu Arg Ala
1 5 10

<210> 2

<211> 11

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> sustrato

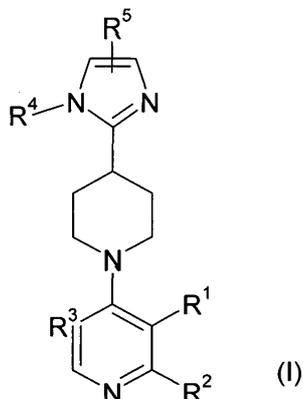
<400> 2

Gly Arg Pro Arg Thr Ser Ser Phe Ala Glu Gly
1 5 10

15

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de sales, del mismo, en la que:

- 5 R¹ es Hal, LA, OH, O(LA), NH₂ y/o NH(LA), N(LA)₂, NO₂, CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), CONH₂, CONH(LA), CON(LA)₂, NHCO(LA), NHCONH(LA), NHCONH₂, NHSO₂(LA), CHO, CO(LA), SO₂NH₂, SO₂(LA), o un homo o heterociclo aromático o alifático, mono o bicíclico que tiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos de N, S y/u O y 4, 5 ó 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de esqueleto que puede no estar sustituido o, independientemente entre sí, mono-, di- o trisustituido con Hal, LA, OH, O(LA), NH₂ y/o NH(LA), N(LA)₂, NO₂, CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), CONH₂, CONH(LA), CON(LA)₂, NHCO(LA), NHCONH(LA), NHCONH₂, NHSO₂(LA), CHO, CO(LA), SO₂NH₂, SO₂(LA) y/o SO₂Hal o un alquilo cíclico o lineal ramificado o no ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH₂ pueden reemplazarse por un átomo de O y/o por un grupo -NH-, NH(LA), -CO-, -NHCO- o -CH=CH-, y/o en el que un grupo CH pueden reemplazarse por -N-;

R² es H, NH₂, NH(LA), N(LA)₂ o NHCO(LA);

- 15 R³ es N o CH;

R⁴ es H, un grupo alquilo mono o bicíclico o lineal ramificado o no ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH₂ pueden reemplazarse por un grupo -O-, -NH-, y/o en el que uno o dos grupos CH pueden reemplazarse por -N-;

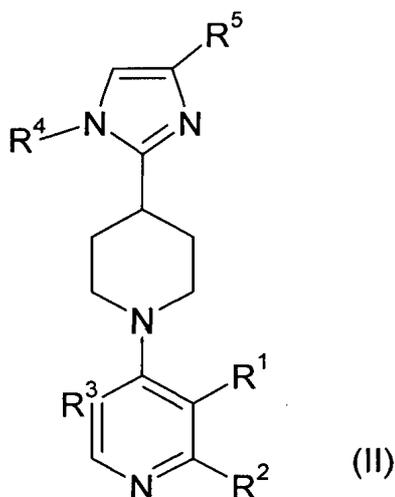
y/o en el que 1, 2 ó 3 átomos de H pueden reemplazarse por Hal u OH,

- 20 R⁵ es un homo o heterociclo alifático o aromático monocíclico que tiene 0, 1 ó 2 átomos de N, S y/u O y 5 ó 6 átomos de esqueleto que puede no estar sustituido o, independientemente entre sí, mono-, di- o trisustituido con Hal, LA, OH, O(LA), NH₂ y/o NH(LA), N(LA)₂, NO₂, CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), CONH₂, CONH(LA), CON(LA)₂, NHCO(LA), NHCONH(LA), NHCONH₂, NHSO₂(LA), CHO, CO(LA), SO₂NH₂, SO₂(LA);

Hal es F, Cl, Br o I, y

- 25 LA es una cadena de hidrocarburo lineal, saturada o parcialmente insaturada, ramificada o no ramificada que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, en el que 1, 2 ó 3 átomos de H pueden reemplazarse por Hal.

2. Compuestos según la reivindicación 1, que se ajustan a la fórmula (II):



y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de sales, de los mismos en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen el significado indicado para la fórmula (I).

5 3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que los residuos no designados en mayor detalle tienen el significado indicado para la fórmula (I), según la reivindicación 1, pero en el que

en la subfórmula 1

R¹ es Hal, LA, O(LA), CN, CONH₂, o un homo o heterociclo aromático o alifático monocíclico que tiene 0, 1 ó 2 átomos de N u O y 5 ó 6 átomos de esqueleto,

en la subfórmula 2

10 R² es NH₂,

en la subfórmula 3

R³ es N,

en la subfórmula 4

15 R⁴ es alquilo monocíclico o lineal, ramificado o no ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH₂ pueden reemplazarse por -O- o -NH-, y/o en el que uno o dos grupos CH pueden reemplazarse por -N-,

en la subfórmula 5

R⁵ es ciclohexilo, fenilo o piridilo, que está mono o disustituido o no sustituido con Hal o LA,

en la subfórmula 6

20 R¹ es Hal, LA, O(LA), CN, CONH₂, o un homo o heterociclo aromático o alifático monocíclico que tiene 0, 1 ó 2 átomos de N u O y 5 ó 6 átomos de esqueleto,

R² es NH₂,

R³ es N,

en la subfórmula 7

25 R² es NH₂,

R³ es N,

R⁴ es alquilo monocíclico o lineal, ramificado o no ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH₂ pueden reemplazarse por un grupo -O-, -NH-, y/o en el que uno o dos grupos CH pueden reemplazarse por -N-,

en la subfórmula 8

5 R² es NH₂,

R³ es N,

R⁵ es ciclohexilo, fenilo o piridilo, que está mono o disustituido o no sustituido con Hal o LA,

en la subfórmula 9

10 R¹ es Hal, LA, O(LA), CN, CONH₂, o un homo o heterociclo aromático o alifático monocíclico que tiene 0, 1 ó 2 átomos de N u O y 5 ó 6 átomos de esqueleto,

R² es NH₂,

R³ es N,

R⁵ es ciclohexilo, fenilo o piridilo, que está mono o disustituido o no sustituido con Hal o LA,

en la subfórmula 10

15 R¹ es Hal, LA, O(LA), CN, CONH₂, o un homo o heterociclo aromático o alifático monocíclico que tiene 0, 1 ó 2 átomos de N u O y 5 ó 6 átomos de esqueleto,

R² es NH₂,

R³ es N,

20 R⁴ es alquilo monocíclico o lineal, ramificado o no ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH₂ pueden reemplazarse por -O- o -NH-, y/o en el que uno o dos grupos CH pueden reemplazarse por -N-,

en la subfórmula 11

R² es NH₂,

R³ es N,

25 R⁴ es alquilo monocíclico o lineal, ramificado o no ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH₂ pueden reemplazarse por -O- o -NH-, y/o en el que uno o dos grupos CH pueden reemplazarse por -N-,

R⁵ es ciclohexilo, fenilo o piridilo, que está mono o disustituido o no sustituido con Hal o LA,

en la subfórmula 12

30 R¹ es Hal, LA, O(LA), CN, CONH₂, o un homo o heterociclo aromático o alifático monocíclico que tiene 0, 1 ó 2 átomos de N u O y 5 ó 6 átomos de esqueleto,

R² es NH₂,

R³ es N,

35 R⁴ es alquilo monocíclico o lineal, ramificado o no ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH₂ pueden reemplazarse por -O- o -NH-, y/o en el que uno o dos grupos CH pueden reemplazarse por -N-,

R⁵ es ciclohexilo, fenilo o piridilo, que está mono o disustituido o no sustituido con Hal o LA,

en la subfórmula 13

R¹ es Cl, CN, CONH₂, isopropilo, isopropiloxilo, etilo, etenilo, etiloxilo,

R² es NH₂,

R³ es N,

5 en la subfórmula 14

R² es NH₂,

R³ es N,

10 R⁴ es alquilo monocíclico ramificado que tiene 5, 6 ó 7 átomos de C, de los que 3 ó 4 átomos de C son átomos de anillo, y en el que un grupo CH₂ puede reemplazarse por -O- o -NH-, y/o en el que un grupo CH puede reemplazarse por -N-,

o alquilo lineal ramificado o no ramificado que tiene 5, 6 ó 7 átomos de C, en el que un grupo CH₂ puede reemplazarse por -O- o -NH-, y/o en el que un grupo CH puede reemplazarse por -N-,

en la subfórmula 15

R² es NH₂,

15 R³ es N,

R⁵ es fenilo o piridilo, que está para-sustituido con Hal y/o meta-sustituido con Hal o LA,

en la subfórmula 16

R¹ es Cl, CN, CONH₂, isopropilo, isopropiloxilo, etilo, etenilo, etiloxilo,

R² es NH₂,

20 R³ es N,

R⁴ es alquilo monocíclico ramificado que tiene 5, 6 ó 7 átomos de C, de los que 3 ó 4 átomos de C son átomos de anillo, y en el que un grupo CH₂ puede reemplazarse por -O- o -NH-, y/o en el que un grupo CH puede reemplazarse por -N-,

25 o alquilo lineal ramificado o no ramificado que tiene 5, 6 ó 7 átomos de C, en el que un grupo CH₂ puede reemplazarse por -O- o -NH-, y/o en el que un grupo CH puede reemplazarse por -N-,

en la subfórmula 17

R¹ es Cl, CN, CONH₂, isopropilo, isopropiloxilo, etilo, etenilo, etiloxilo,

R² es NH₂,

R³ es N,

30 R⁵ es fenilo o piridilo, que está para-sustituido con Hal y/o meta-sustituido con Hal o LA,

en la subfórmula 18

R² es NH₂,

R³ es N,

R⁴ es alquilo monocíclico ramificado que tiene 5, 6 ó 7 átomos de C, de los que 3 ó 4 átomos de C son átomos de

anillo, y en el que un grupo CH₂ puede reemplazarse por -O- o -NH-, y/o en el que un grupo CH puede reemplazarse por -N-,

o alquilo lineal ramificado o no ramificado que tiene 5, 6 ó 7 átomos de C, en el que un grupo CH₂ puede reemplazarse por -O- o -NH-, y/o en el que un grupo CH puede reemplazarse por -N-,

5 R⁵ es fenilo o piridilo, que está para-sustituido con Hal y/o meta-sustituido con Hal o LA,

en la subfórmula 19

R¹ es Cl, CN, CONH₂, isopropilo, isopropiloxilo, etilo, etenilo, etiloxilo,

R² es NH₂,

R³ es N,

10 R⁴ es alquilo monocíclico ramificado que tiene 5, 6 ó 7 átomos de C, de los que 3 ó 4 átomos de C son átomos de anillo, y en el que un grupo CH₂ puede reemplazarse por -O- o -NH-, y/o en el que un grupo CH puede reemplazarse por -N-,

o alquilo lineal ramificado o no ramificado que tiene 5, 6 ó 7 átomos de C, en el que un grupo CH₂ puede reemplazarse por -O- o -NH-, y/o en el que un grupo CH puede reemplazarse por -N-,

15 R⁵ es fenilo o piridilo, que está para-sustituido con Hal y/o meta-sustituido con Hal o LA,

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

4. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo que consiste en:

amida del ácido 4-amino-6-{4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carboxílico;

20 6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(2-(trifluorometil)piridín-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)-5-cloropirimidín-4-amina;

6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)-5-isopropoxipirimidín-4-amina;

amida del ácido 4-amino-6-{4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carboxílico;

25 6-(4-(1-(2-aminoetil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)-5-etilpirimidín-4-amina;

4-amino-6-(4-{4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-[2-(2-metoxi-etilamino)-etil]-1H-imidazol-2-il}-piperidín-1-il)-pirimidín-5-carbonitrilo;

4-amino-6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)pirimidín-5-carboxamida;

4-amino-6-{4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-ciclohexil-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carbonitrilo;

30 amida del ácido 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carboxílico;

amida del ácido 4-amino-6-{4-[1-[2-(ciclopropilmetil-amino)-etil]-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carboxílico;

35 4-amino-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(pirrolidín-3-il)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)pirimidín-5-carboxamida;

5-etil-6-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(piperidín-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidín-1-il)pirimidín-4-amina;

amida del ácido 4-amino-6-{4-[1-(2-ciclopentilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carboxílico;

amida del ácido 4-amino-6-{4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-(2-metilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxílico;

5-etoxi-6-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-isopropilamino-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina;

5 5-cloro-6-(4-(1-(2-(ciclopropilamino)etil)-4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirimidin-4-amina;

6-(4-(1-(2-(etilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-isopropoxipirimidin-4-amina;

6-(4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina;

10 6-(4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(2-isopropilpiridin-4-il)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-vinilpirimidin-4-amina;

6-(4-(1-(azetidín-3-ilmetil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)ciclohexil)-5-isopropilpirimidin-4-amina;

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos.

15 5. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato del mismo, como principio activo, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato del mismo, para su uso como medicamento.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer.

20 8. Compuesto para su uso según la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato del mismo, en el que el cáncer se selecciona de cáncer de cerebro, de pulmón, de colon, epidermoide, de células escamosas, de vejiga, gástrico, pancreático, de mama, de cabeza, de cuello, renal, de riñón, de hígado, de ovario, de próstata, colorrectal, uterino, rectal, esofágico, testicular, ginecológico, de tiroides, melanoma, leucemia mielógena aguda, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica, leucemia de células mieloides, glioma, sarcoma de Kaposi o glioblastoma.

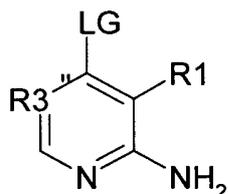
9. Conjunto (kit) que consiste en paquetes independientes de

a) una cantidad eficaz de un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato del mismo, y

b) una cantidad eficaz de un principio activo de medicamentos adicional.

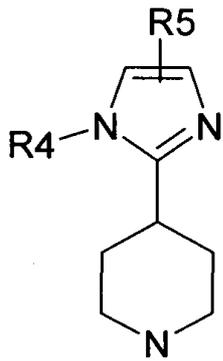
30 10. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente utilizables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, caracterizado porque,

a) un compuesto de la fórmula, en la que, LG es un grupo saliente normalmente usado en sustituciones nucleófilas:

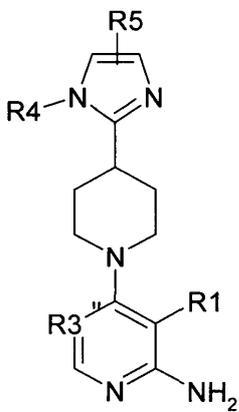


se hace reaccionar en condiciones básicas con un producto intermedio de fórmula:

35 b)



para producir el compuesto de fórmula c)



11. Procedimiento, según la reivindicación 10, en el que LG es Hal.