

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 656 218**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.04.2012 PCT/US2012/035583**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **01.11.2012 WO12149413**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2012 E 12718554 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 2702052**

(54) Título: **Inhibidores de 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa**

(30) Prioridad:

28.04.2011 IN 1256DE2011

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.02.2018

(73) Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

(72) Inventor/es:

**BOCK, MARK GARY;
GAUL, CHRISTOPH;
GUMMADI, VENKATESHWAR RAO y
SENGUPTA, SAUMITRA**

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 656 218 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa

Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados de urea cílicos y dichos compuestos para su uso en el 5 tratamiento de diferentes condiciones de enfermedad mediadas por la regulación de 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa.

Antecedentes

El número de personas diagnosticadas con cáncer en todo el mundo ha aumentado de una manera 10 significativa, y continúa elevándose a una velocidad alarmante. El cáncer se caracteriza por un aumento en el número de células anormales derivadas a partir de un tejido normal dado, de la invasión de los tejidos adyacentes por estas células anormales, o de la extensión linfática o sanguínea de las células malignas hacia los ganglios linfáticos regionales y hasta sitios distantes (es decir, metástasis).

Son de un interés especial los individuos diagnosticados con trastornos dependientes de los andrógenos, 15 tales como cáncer de próstata, con trastornos dependientes de los estrógenos (tales como cáncer de mama, uterino, y de ovarios), síndrome de Cushing, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), y adenoma productor de aldosterona (APA).

El cáncer de próstata es actualmente el cáncer no de piel más común, y la segunda causa de muerte 20 relacionada con cáncer en los hombres después del cáncer de pulmón. El curso de tratamiento primario para los pacientes diagnosticados con cáncer de próstata confinado al órgano es usualmente la prostactomía o la radioterapia. Estos tratamientos para cáncer de próstata y de mama son altamente invasivos, y se caracterizan por efectos secundarios indeseables y graves. Adicionalmente, un gran porcentaje de individuos 25 que reciben tratamientos localizados, tales como cirugía o radioterapia, pueden sufrir de cáncer recurrente y de metástasis ampliamente extendidas. Como con las terapias de cirugía y radiación, existen varios inconvenientes con la quimioterapia, incluyendo el hecho de que casi todos los agentes quimioterapéuticos son tóxicos, y la quimioterapia provoca efectos secundarios significativos y con frecuencia peligrosos, tales 30 como náusea severa, depresión de la médula ósea, e inmunosupresión. Adicionalmente, muchas células tumorales son resistentes o llegan a ser resistentes a los agentes quimioterapéuticos a través de la resistencia a múltiples fármacos.

Los tratamientos tales como terapia hormonal son otra opción para los individuos diagnosticados con 35 cánceres dependientes de hormonas, que responden a hormonas, o sensibles a hormonas, tales como cáncer de próstata o de mama. Sin embargo, algunos individuos a los que se han administrado los tratamientos hormonales de la terapia actual pueden no mostrar una respuesta significativa a estos tratamientos, y algunos pueden sufrir de recurrencia del cáncer.

Actualmente, los pacientes de cáncer quimio-refractarios y hormono-refractarios tienen muy pocas opciones 35 de tratamiento, y sigue quedando una necesidad insatisfecha de formas más efectivas para tratar el cáncer, tal como, pero no limitándose a, cáncer de próstata y cáncer de mama.

La demostración de Huggins y Hodges C.V., (*Cancer Res.*, 1941, 1, 293), y de Huggins y colaboradores en 40 *Arch. Surg.*, 1941, 43, 209, conduce a que se considere la ablación de andrógenos como un posible planteamiento de tratamiento. Se ha demostrado que los niveles de testosterona se reducen mediante la orquidectomía o mediante la administración de análogos de GnRH (hormonas de liberación gonadotrópica). Los análogos de GnRH pueden tener efectos secundarios, tales como degeneración cardiovascular y osteoporosis, que son las dos condiciones potencialmente más graves inducidas por la presencia continua de GnRH. Más aún, estas opciones de tratamiento solamente eliminan la producción de testosterona a partir de los testículos y no aquélla producida por las glándulas suprarrenales.

45 En las glándulas suprarrenales, la cascada biosintética también conduce a la formación de gluco- y mineralocorticoides.

Debido a que el andrógeno y el estrógeno son hormonas que tienen diversas actividades fisiológicas, tales 50 como la diferenciación y proliferación de las células, y similares, se pensó que los compuestos potentes y específicos que inhibían la síntesis de andrógeno en los testículos, en las glándulas suprarrenales, y en otros tejidos, pueden ser más efectivos para el tratamiento de PCa (Njar, V. C. O.; Brodie, A. M. H., "Inhibitors of 17 α -hidroxilase-C_{17,20}-lyase (CYP17): Potential agents for treatment of prostate cancer", *Current Pharm. Design*, 1999, 5: 163-180).

Con el objeto de evitar los efectos secundarios indeseados, los inhibidores de la biosíntesis de andrógeno 55 tienen que ser suficientemente específicos para no tener influencia sobre la biosíntesis de corticosteroides. Una estrategia novedosa prometedora para el tratamiento de cáncer de próstata es el desarrollo de

inhibidores fuertes y selectivos de CYP 17, debido a que esto daría como resultado una eliminación completa y exclusiva de la biosíntesis de andrógeno, como se sugiere en Current Medicinal Chemistry, 2005, 12, 1623-1629.

Los compuestos de tipo esteroideo y los compuestos de tipo no esteroideo ya son conocidos como inhibidores del esteroide de liasa- C_{17,20}. Los compuestos de tipo esteroideo se dan a conocer, por ejemplo, en la Publicación Internacional Número WO 92/15404, en la Publicación Internacional Número WO 93/20097, en la Patente Europea Número EP-A 288053, en la Patente Europea Número EP-A 413270, y similares. Los compuestos de tipo no esteroideo se dan a conocer, por ejemplo, en las Publicaciones Internacionales Números WO94/27989, WO96/14090 y WO97/00257; los derivados de azol se describen en la Publicación Internacional Número WO95/09157; los derivados de 1H-bencimidazol se describen en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,491,161; los derivados de dihidro-naftaleno se describen en la Publicación Internacional Número WO99/18075; y los derivados de naftaleno se muestran en la Publicación Internacional Número WO99/54309.

Se ha reportado una variedad de potentes inhibidores esteroideos y no esteroideos de CYP17, y se ha demostrado que algunos son potentes inhibidores de la producción de testosterona en modelos de roedores (Njar y Brodie, anteriormente). Jarman y colaboradores han descrito el impacto hormonal de su inhibidor de CYP17 más potente, abiraterona, en los pacientes con cáncer de próstata (O'Donnell y colaboradores, "Hormonal impact of the 17 α -hidroxilase/C_{17,20}-liasa inhibitors abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer", *Br. J. Cancer*, 2004, 90: 2317-2325). La abiraterona se ha discutido en patentes tales como la Publicación Internacional Número WO 200900132, la Publicación Internacional Número WO 2008024485, la Publicación Internacional Número WO 2006021776, la Publicación Internacional Número WO 09509178, y la Publicación Internacional Número WO 09320097.

Los inhibidores de molécula pequeña no esteroideos se han descrito, por ejemplo en *BMC* 2004, 12, (4313), YM116; el 2-(1H-imidazol-4-il-metil)-9H-carbazol y sus efectos en la disminución de la síntesis de andrógeno suprarrenal mediante la inhibición de la actividad de la liasa C17-20 en células de carcinoma adrenocortical humano NCI-H295 han sido descritos por Ideyama Y, Kudoh M, Tanimoto K, Susaki Y, Nanya T, Nakahara T, Ishikawa H, Fujikura T, Akaza H, y Shikama H en "*Jpn. J. Pharmacol.*", 1999, 79: No. 2(213-20)". Un novedoso inhibidor no esteroideo del citocromo P450 (17 alfa-hidroxilasa/liasa C17-20), YM116, y su función en la disminución de los pesos prostáticos reducidos mediante la reducción de las concentraciones en suero de la testosterona y de los andrógenos suprarrenales en ratas ha sido reportado por Ideyama Y, Kudoh M, Tanimoto K, Susaki Y, Nanya T, Nakahara T, Ishikawa H, Yoden T, Okada M, Fujikura T, y Shikama H, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 1998, 39: 89 Meet. (384).

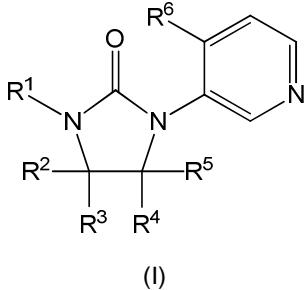
La síntesis y la evaluación biológica de inhibidores no esteroideos novedosos del esteroide de 17,20-liasa, han sido descritas por Yoden T, Okada M, Kawaminami E, Kinoyama I, Ideyama Y, Isomura y en *Abstr .Pap. Am. Chem. Soc.*, 1997, 213 Meet.:Pt. 2 (MEDI206).

Otros antecedentes ilustrativos de la invención son las Solicitudes de Patente tales como US20080280864A1 o WO28154382A1.

Resumen

Se ha demostrado que los compuestos descritos en la presente son inhibidores de 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa.

Una realización de la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula (I):



en donde:

R¹ es:

(i) fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, -CN, -OH, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono) sustituido por halógeno, alcoxilo

(de 1 a 6 átomos de carbono), -NH₂, -NHalquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -N(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))₂, -NHC(O)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -C(O)NH₂, -C(O)-NHalquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -C(O)-N(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))₂, cicloalquilo (de 3 a 5 átomos de carbono), o un heterociclo de 5 a 6 miembros,

- 5 (ii) fenilo fusionado con un fenilo adicional, un heteroarilo de 5 a 6 miembros, un cicloalquilo de 5 a 6 miembros parcialmente o completamente saturado, o un heterociclo de 5 a 6 miembros parcialmente o completamente saturado, en donde el fenilo fusionado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de halógeno, -CN, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por hidroxilo, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por halógeno, cicloalquilo (de 3 a 5 átomos de carbono), oxo, -NH₂, -NHalquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -N(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))₂, -NHC(O)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o =N-OH,
- 10 (iii) heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de halógeno, -CN, -OH, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono) sustituido por halógeno, alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -NH₂, -NHalquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -N(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))₂, -NHC(O)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -C(O)NH₂, -C(O)-NHalquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -C(O)-N(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))₂, cicloalquilo (de 3 a 5 átomos de carbono), o un heterociclo de 5 a 6 miembros, o
- 15 (iv) heteroarilo de 5 a 6 miembros fusionado con otro heteroarilo de 5 a 6 miembros, fenilo, cicloalquilo de 5 a 6 miembros parcialmente o completamente saturado, o un heterociclo de 5 a 6 miembros parcialmente o completamente saturado, en donde el heteroarilo fusionado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de halógeno, -CN, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por hidroxilo, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por halógeno, cicloalquilo (de 3 a 5 átomos de carbono), oxo, -NH₂, -NHalquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -N(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))₂, -NHC(O)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o =N-OH;
- 20 R² y R⁵ son cada uno independientemente CH₃ o H;
- 25 R³ y R⁴ son cada uno independientemente CH₃ o H, o tomados junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un ciclopropilo; y

30 R⁶ es cicloalquilo (de 3 a 5 átomos de carbono), en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde:

R¹ es:

- 35 (i) fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, -CN, -OH, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono) sustituido por halógeno, alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -NH₂, -NHalquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -N(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))₂, -NHC(O)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -C(O)NH₂, -C(O)-NHalquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -C(O)-N(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))₂, o un heterociclo de 5 a 6 miembros,
- 40 (ii) fenilo fusionado con un fenilo adicional, un heteroarilo de 5 a 6 miembros, un cicloalquilo de 5 a 6 miembros parcialmente o completamente saturado, o un heterociclo de 5 a 6 miembros parcialmente o completamente saturado, en donde el fenilo fusionado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de halógeno, -CN, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por hidroxilo, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por halógeno, ciclopropilo, oxo, -NH₂, -NHalquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -N(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))₂, -NHC(O)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o =N-OH,
- 45 (iii) heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de halógeno, -CN, -OH, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono) sustituido por halógeno, ciclopropilo, alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -NH₂, -NHalquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -N(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))₂, -NHC(O)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -C(O)NH₂, -C(O)-NHalquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -C(O)-N(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))₂, o un heterociclo de 5 a 6 miembros, o
- 50 (iv) heteroarilo de 5 a 6 miembros fusionado con otro heteroarilo de 5 a 6 miembros, fenilo, cicloalquilo de 5 a 6 miembros parcialmente o completamente saturado, o un heterociclo de 5 a 6 miembros parcialmente o completamente saturado, en donde el heteroarilo fusionado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de halógeno, -CN, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por hidroxilo, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por halógeno, cicloalquilo (de 3 a 5 átomos de carbono), oxo, -NH₂, -NHalquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -N(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))₂, -NHC(O)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o =N-OH,

55 R² y R⁵ son cada uno independientemente CH₃ o H, o tomados junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un ciclopropilo; y

hidroxilo, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por halógeno, ciclopropilo, oxo, -NH₂, -NHalquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -N(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))₂, -NHC(O)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o =N-OH;

R² y R⁵ son cada uno independientemente CH₃ o H;

5 R³ y R⁴ son cada uno independientemente CH₃ o H, o tomados junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un ciclopropilo; y

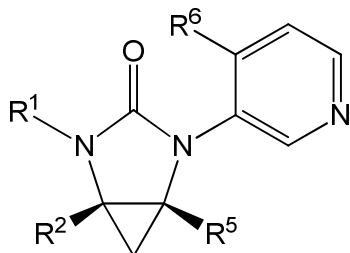
R⁶ es cicloalquilo (de 3 a 5 átomos de carbono), en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización particular, R², R³, R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente CH₃ o H.

10 En otra realización particular, R², R³, R⁴ y R⁵ son cada uno H.

En todavía otra realización particular, R² y R⁵ son cada uno H, y R³ y R⁴ se toman juntos para formar un anillo de ciclopropilo.

Otra realización proporciona los compuestos de la fórmula (II):



15

(II)

en donde:

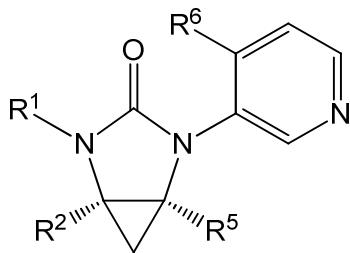
R¹ es como se define anteriormente para el compuesto de la fórmula (I);

R² y R⁵ son cada uno independientemente CH₃ o H (de una manera alternativa, tanto R² como R⁵ son H); y

20 R⁶ es cicloalquilo (de 3 a 5 átomos de carbono), en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo (por ejemplo, 1-hidroxi-ciclopropilo, 1-hidroxi-ciclobutilo, o 1-hidroxi-ciclopentilo);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En todavía otra realización, se proporcionan los compuestos de la fórmula (III):



(III)

25 en donde R¹, R², R⁵ y R⁶ son como se definen anteriormente para el compuesto de la fórmula (II); o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

R⁶ es de preferencia (para los compuestos de las fórmulas (I), (II) o (III)) ciclopropilo, en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo (por ejemplo, 1-hidroxi-ciclopropilo). En una realización particular, R⁶ es un ciclopropilo insustituido.

30 R¹ es de preferencia (para cualquiera de los compuestos o realizaciones descritas anteriormente):

(i) un fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de flúor, cloro, ciano, metilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, ciclo-propilo, metoxilo, o -C(O)NHCH₃;

5 (ii) un fenilo fusionado seleccionado a partir de naftalen-2-ilo, naftalen-1-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, benzotiazol-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-ilo, benzo-[b]-tiofen-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo, indan-5-ilo, 1,2-dihidro-quinolin-6-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, benzo-furan-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-benzo-furan-5-ilo, benzo-[1,3]-dioxol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilo, quinoxalin-6-ilo, benzo-oxazol-5-ilo, benzo-[d]-isoxazol-5-ilo, benzo-[d]-isoxazol-6-ilo, 1H-benzimidazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-indazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, indolin-5-ilo, o 1H-benzotriazol-5-ilo, en donde el fenilo fusionado está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de flúor, cloro, metilo, etilo, trifluoro-metilo, metoxilo, oxo, -NH₂, =N-OH o ciclo-propilo;

10 15 (iii) un heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado a partir de tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, tiazol-2-ilo, o isotiazol-4-ilo, en donde el heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de flúor, cloro, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, hidroxilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, metoxilo, -NH₂, -NHC(O)CH₃, -C(O)NHCH₃, o pirrolidin-1-ilo; o

20 (iv) un heteroarilo fusionado seleccionado a partir de benzo-[b]-tiofen-2-ilo, benzo-[b]-tiofen-3-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, benzo-oxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno-[2,3-c]-piridin-2-ilo, imidazo-[1,2-a]-piridin-3-ilo, imidazo-[1,2-a]-piridin-6-ilo, imidazo-[1,2-a]-piridin-7-ilo, 3H-imidazo-[4,5-b]-piridin-6-ilo, tieno-[3,2-c]-piridin-2-ilo, tieno-[3,2-c]-piridin-3-ilo, o 1H-indol-3-ilo, en donde el heteroarilo fusionado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de flúor, cloro, ciano, metilo, ciclopropilo, o metoxilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización (para cualquiera de los compuestos o realizaciones descritas anteriormente), R¹ es:

25 (i) un fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de flúor, cloro, metilo, metoxilo, trifluoro-metilo, difluoro-metilo, o ciano;

30 (ii) un fenilo fusionado seleccionado a partir de naftalen-2-ilo, quinolin-6-ilo, 3,4-dihidro-2-oxo-quinolin-6-ilo, benzo-[b]-tiofen-5-ilo, benzo-[b]-tiofen-6-ilo, benzo-[d]-isoxazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 1H-indazol-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, 1,2-dihidro-3-oxo-indazol-6-ilo, indan-5-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, benzo-furan-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-benzo-furan-5-ilo, o benzo-[1,3]-dioxol-5-ilo, en donde el fenilo fusionado está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de cloro, flúor, metilo, etilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, ciclopropilo, ciano, o amino;

35 (iii) un heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado a partir de isotiazol-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-4-ilo, o pirimidin-2-ilo, en donde el isotiazol-4-ilo, el tiofen-2-ilo, el tiofen-3-ilo, y el piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, el pirimidin-4-ilo, y el pirimidin-2-ilo están opcionalmente sustituidos con flúor, cloro, metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metilo, ciclopropilo, o metoxilo; o

40 (iv) un heteroarilo fusionado seleccionado a partir de tieno-[3,2-c]-piridin-2-ilo, tieno-[3,2-c]-piridin-3-ilo, tieno-[3,2-c]-piridin-2-ilo, imidazo-[1,2-a]-piridin-7-ilo, o benzo-[b]-tiofen-2-ilo, en donde el heteroarilo fusionado está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de flúor, cloro, metilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, ciclopropilo, o amino; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45 En una realización particular (para cualquiera de los compuestos o realizaciones descritas anteriormente), R¹ es fenilo, 4-cloro-3-fluoro-fenilo, m-tolilo, 3-metoxi-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, 3-trifluoro-metil-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenilo, 3-difluoro-metil-4-fluoro-fenilo, 3-ciano-4-fluoro-fenilo, 3-ciano-fenilo, 3-cloro-4-ciano-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 4-trifluoro-metil-fenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

50 En otra realización particular (para cualquiera de los compuestos o realizaciones descritas anteriormente), R¹ es naftalen-2-ilo, benzo-[b]-tiofen-5-ilo, 3-metil-benzo-[b]-tiofen-5-ilo, 2-fluoro-3-metil-benzo-[b]-tiofen-5-ilo, 3-trifluoro-metil-benzo-[b]-tiofen-5-ilo, 2-fluoro-benzo-[b]-tiofen-5-ilo, 2-cloro-benzo-[b]-tiofen-5-ilo, benzo-[b]-tiofen-6-ilo, 2-fluoro-benzo-[b]-tiofen-6-ilo, 3-metil-benzo-[b]-tiofen-6-ilo, 4-fluoro-benzo-[b]-tiofen-6-ilo, 5-fluoro-3-metil-benzo-[b]-tiofen-6-ilo, 3-metil-benzo-[d]-isoxazol-5-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 3-amino-1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 3-amino-1H-indazol-6-ilo, 3-metil-1H-indazol-6-ilo, 3-trifluoro-metil-1H-indazol-6-ilo, benzotiazol-6-ilo, 1,2-dihidro-3-oxo-indazol-6-ilo, indan-5-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 3-metil-benzo-furan-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-benzo-furan-5-ilo, o 2,2-difluoro-benzo-[1,3]-dioxol-5-ilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

55 En todavía otra realización particular (para cualquiera de los compuestos o realizaciones descritas anteriormente), R¹ es benzotiazol-6-ilo, 3-metil-benzo-furan-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 3-metil-1H-indazol-6-ilo, o

3-trifluoro-metil-1H-indazol-6-ilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En todavía otra realización particular (para cualquiera de los compuestos o realizaciones descritas anteriormente), R¹ es 5-metil-tiofen-2-ilo, 5-cloro-tiofen-2-ilo, 5-fluoro-benzo-[b]-tiofen-2-ilo, 5-trifluoro-metil-tiofen-2-ilo, 5-difluoro-metil-tiofen-3-ilo, 5-metil-tiofen-3-ilo, 2-metil-piridin-4-ilo, 2-trifluoro-metil-piridin-4-ilo, 4-

5 trifluoro-metil-piridin-2-ilo, 2-cloro-piridin-4-ilo, 2-metoxi-piridin-4-ilo, 6-cloro-pirimidin-4-ilo, 6-cloro-2-metil-pirimidin-4-ilo, 2-trifluoro-metil-pirimidin-4-ilo, 4-trifluoro-metil-pirimidin-2-ilo, 2-cloro-6-(trifluoro-metil)-piridin-4-ilo, 6-ciclopropil-pirimidin-4-ilo, 2-ciclopropil-pirimidin-4-ilo, 5-fluoro-4-metil-piridin-2-ilo, 2-ciclopropil-pirimidin-4-ilo, 6-cloro-2-(trifluoro-metil)-pirimidin-4-ilo, 2,6-dicloro-piridin-4-ilo, 2-cloro-6-ciclopropil-pirimidin-4-ilo, 2-ciclopropil-6-(trifluoro-metil)-piridin-4-ilo, o 2,6-bis-(trifluoro-metil)-piridin-4-ilo.

10 En todavía otra realización particular (para cualquiera de los compuestos o realizaciones descritas anteriormente), R¹ es 5-metil-tiofen-2-ilo, 5-cloro-tiofen-2-ilo, 5-fluoro-benzo-[b]-tiofen-2-ilo, 5-trifluoro-metil-tiofen-2-ilo, 5-difluoro-metil-tiofen-3-ilo, 5-metil-tiofen-3-ilo, 2-metil-piridin-4-ilo, 2-trifluoro-metil-piridin-4-ilo, 4-

15 trifluoro-metil-piridin-2-ilo, 2-cloro-piridin-4-ilo, 2-metoxi-piridin-4-ilo, 6-cloro-pirimidin-4-ilo, 6-cloro-2-metil-pirimidin-4-ilo, 2-trifluoro-metil-pirimidin-4-ilo, 4-trifluoro-metil-pirimidin-2-ilo; o 2-cloro-6-(trifluoro-metil)-piridin-4-ilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En todavía otra realización particular, R¹ es 4-cloro-tieno-[3,2-c]-piridin-2-ilo, 4-cloro-tieno-[3,2-c]-piridin-3-ilo, tieno-[3,2-c]-piridin-2-ilo, 3-cloro-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-ilo, benzo-[b]-tiofen-2-ilo, o 4-metil-tieno-[3,2-c]-piridin-2-ilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos representativos de la fórmula (I), en donde R², R³, R⁴ y R⁵ son cada uno H, incluyen:

- 20 1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(4-ciclopropil-pirimidin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-ciclopropil-pirimidin-3-il)-3-(2-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-ciclopropil-pirimidin-3-il)-3-(naftalen-2-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(benzo-[b]-tiofen-5-il)-3-(4-ciclopropil-pirimidin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-ciclopropil-pirimidin-3-il)-3-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-imidazolidin-2-ona;
- 25 1-(benzo-[b]-tiofen-2-il)-3-(4-ciclopropil-pirimidin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(6-cloro-2-metil-pirimidin-4-il)-3-(4-ciclopropil-pirimidin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-ciclopropil-pirimidin-3-il)-3-(4-(trifluoro-metil)-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-ciclopropil-pirimidin-3-il)-3-(2-metoxi-pirimidin-4-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(6-cloro-pirimidin-4-il)-3-(4-ciclopropil-pirimidin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 30 1-(4-ciclopropil-pirimidin-3-il)-3-(4-(trifluoro-metil)-pirimidin-2-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-ciclopropil-pirimidin-3-il)-3-(2-(trifluoro-metil)-pirimidin-4-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-ciclopropil-pirimidin-3-il)-3-(3-(trifluoro-metil)-benzo-[b]-tiofen-5-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-ciclopropil-pirimidin-3-il)-3-(2-fluoro-benzo-[b]-tiofen-5-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-ciclopropil-pirimidin-3-il)-3-(3-metil-benzo-[b]-tiofen-5-il)-imidazolidin-2-ona;
- 35 1-(benzo-[b]-tiofen-6-il)-3-(4-ciclopropil-pirimidin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-ciclopropil-pirimidin-3-il)-3-(2,2-difluoro-benzo-[d][1,3]-dioxol-5-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-ciclopropil-pirimidin-3-il)-3-(3-metil-benzo-[b]-tiofen-6-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-ciclopropil-pirimidin-3-il)-3-(3-metil-benzo-furan-5-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(2-cloro-benzo-[b]-tiofen-5-il)-3-(4-ciclopropil-pirimidin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
- 40 1-(4-ciclopropil-pirimidin-3-il)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-ciclopropil-pirimidin-3-il)-3-(5-fluoro-benzo-[b]-tiofen-2-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-ciclopropil-pirimidin-3-il)-3-(3-(trifluoro-metil)-benzo-[b]-tiofen-6-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-ciclopropil-pirimidin-3-il)-3-(2-fluoro-3-metil-benzo-[b]-tiofen-5-il)-imidazolidin-2-ona;

- 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2-fluoro-benzo-(b)-tiofen-6-il)-imidazolidin-2-onas;
- 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(4-fluoro-benzo-[b]-tiofen-6-il)-imidazolidin-2-onas;
- 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(5-fluoro-benzo-[b]-tiofen-6-il)-imidazolidin-2-onas;
- 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(6-fluoro-benzo-[b]-tiofen-5-il)-imidazolidin-2-onas;
- 5 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(5-fluoro-3-metil-benzo-[b]-tiofen-6-il)-imidazolidin-2-onas;
- 1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-onas;
- 1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(4-ciclopentil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-onas;
- 1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-ciclopentil)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-onas;
- 1-[4-(1-hidroxi-ciclopropil)-piridin-3-il]-3-(3-trifluoro-metil-fenil)-imidazolidin-2-onas;
- 10 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(6-ciclopropil-pirimidin-4-il)-imidazolidin-2-onas;
- 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-imidazolidin-2-onas;
- 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(5-fluoro-4-metil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-onas;
- 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-imidazolidin-2-onas;
- 1-(6-cloro-2-(trifluoro-metil)-pirimidin-4-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-onas;
- 15 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2,6-dicloro-piridin-4-il)-imidazolidin-2-onas;
- 1-(2-cloro-6-ciclopropil-piridin-4-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-onas;
- 1-(2-ciclopropil-6-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-onas; y
- 1-(2,6-bis-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-onas;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.
- 20 Los compuestos representativos de la fórmula (II) o (III) incluyen:
- (1S,5R)-2-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-4-(2-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-3-onas;
- (1R,5S)-2-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-4-(2-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-3-onas;
- (1S,5R)-2-(2-cloro-piridin-4-il)-4-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-3-onas;
- (1R,5S)-2-(2-cloro-piridin-4-il)-4-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-3-onas;
- 25 (1S,5R)-2-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-4-(2-metoxi-piridin-4-il)-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-3-onas; y
- (1R,5S)-2-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-4-(2-metoxi-piridin-4-il)-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-3-onas; o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.
- Los compuestos de un interés particular incluyen: 1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-onas;
- 30 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-imidazolidin-2-onas;
- 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-imidazolidin-2-onas;
- 1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-onas;
- 1-(6-cloro-2-metil-pirimidin-4-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-onas;
- 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2-metoxi-piridin-4-il)-imidazolidin-2-onas;
- 35 (1R,5S)-2-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-4-(2-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-3-onas;
- (1S,5R)-2-(2-cloro-piridin-4-il)-4-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-3-onas;
- (1R,5S)-2-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-4-(2-metoxi-piridin-4-il)-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-3-onas;

1-(2-cloro-6-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(6-cloro-2-(trifluoro-metil)-pirimidin-4-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2,6-dicloro-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(2-cloro-6-ciclopropil-piridin-4-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 5 1-(2-ciclopropil-6-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona; y
 1-(2,6-bis-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

Otros compuestos incluyen aquéllos descritos en la sección de Ejemplos más adelante, en particular, los compuestos que tienen una IC₅₀ menor de 1 μM (o de 1,000 nM), de preferencia, menor de 500 nM, más preferiblemente, menor de 100 nM.
 10

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica opcionalmente comprende al menos un agente farmacéutico adicional (los agentes farmacéuticos adecuados se describen en la presente más adelante).
 15

También se describe un método para el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o síndrome mediado por la inhibición de Cyp17 (tal como aquéllos descritos más adelante en la presente) en donde el método comprende administrar un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), (II), o (III), o una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de la fórmula (I), (II), o (III), y excipientes farmacéuticamente aceptables, a un sujeto que lo necesite.
 20

Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), (II) o (III), para utilizarse en terapia (por ejemplo, el uso de un compuesto para el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o síndrome mediado por la inhibición de Cyp17).
 25

También se describe método para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o síndrome mediado por la inhibición de Cyp17, el cual comprende el paso de administrar:
 30

(i) una primera composición, que comprende un compuesto de acuerdo con las fórmulas (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable; y

(ii) una segunda composición, que comprende al menos un agente farmacéutico adicional, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable;

35 en donde el al menos un agente farmacéutico adicional es un agente contra el cáncer, un agente de quimioterapia, o un compuesto anti-proliferativo. Las primera y segunda composiciones se pueden administrar ya sea de una manera simultánea o bien en secuencia en cualquier orden.

En una realización particular para cada uno de los métodos y usos descritos anteriormente, la enfermedad, el trastorno, o el síndrome se selecciona a partir del grupo que consiste en cáncer (en particular, cáncer de próstata), e inflamación.
 40

Definiciones

Como se utilizan en la presente, el término "alquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo de la fórmula general: C_nH_{2n+1}. El radical de alcano puede ser de cadena recta o ramificada. Por ejemplo, el término "alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)" se refiere a un grupo alifático monovalente de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo normal, 1-metil-butilo, 2-metil-butilo, 3-metil-butilo, neopentilo, 3,3-dimetil-propilo, hexilo, 2-metil-pentilo, y similares). De una manera similar, la porción de alquilo (es decir, la fracción de alquilo) de un grupo alcoxilo, acilo (por ejemplo, alcanoílo), alquil-amino, dialquil-amino, y tioalquilo tiene la misma definición que anteriormente.
 45

"Alquilo sustituido por halógeno" se refiere a un grupo alquilo, como se define anteriormente, sustituido con al menos un átomo de halógeno. Por ejemplo, cuando el átomo de halógeno es flúor, los grupos halo-alquilo comunes incluyen fluoro-metilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, 2,2,2-trifluoro-etilo, 2,2,2,1,1-penta-fluoro-etilo, y similares. También se incluye la sustitución de halógeno mixto (por ejemplo, cloro-fluoro-metilo).

50 El término "alquenilo" se refiere a un grupo monovalente derivado a partir de un hidrocarburo que tiene al menos un doble enlace de carbono-carbono. El término "alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono" se refiere a un grupo monovalente derivado a partir de un hidrocarburo que tiene de dos a seis átomos de carbono, y el cual

comprende al menos un doble enlace de carbono-carbono. El grupo alquenilo puede ser no ramificado o ramificado. Los ejemplos representativos de alquenilo incluyen vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, y así sucesivamente.

- 5 El término "alquinilo" se refiere a un grupo monovalente derivado a partir de un hidrocarburo que tiene al menos un triple enlace de carbono-carbono. El término "alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono" se refiere a un grupo monovalente derivado a partir de un hidrocarburo que tiene de dos a seis átomos de carbono, y el cual comprende al menos un triple enlace de carbono-carbono. El grupo alquinilo puede ser no ramificado o ramificado. Los ejemplos representativos incluyen etinilo, propinilo, butin-1-ilo, butin-2-ilo, y así sucesivamente.

10 El término "alquilo sustituido por hidroxilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define anteriormente, sustituido con uno o más grupos hidroxilo (-OH) (por ejemplo, -CH₂OH, -CH(OH)₂, -CH(OH)-CH₂OH, -CH(OH)-CH₃, y así sucesivamente). De preferencia, el grupo alquilo está sustituido con 1 a 2 grupos hidroxilo, más preferiblemente un grupo hidroxilo.

- 15 "Halógeno" o "halo" puede ser flúor, cloro, bromo o yodo (los halógenos preferidos como sustituyentes son flúor y cloro).

El término "oxo" o -C(O)- se refiere a un grupo carbonilo. Por ejemplo, una cetona, un aldehído, o parte de un grupo de ácido, éster, amida, lactona, o lactama.

- 20 El término "anillo carbocíclico parcialmente o completamente saturado" (también referido como "cicloalquilo parcialmente o completamente saturado") se refiere a los anillos no aromáticos que son ya sea parcial o completamente hidrogenados, y que pueden existir como un solo anillo, un anillo bicíclico, o un anillo espiral. A menos que se especifique de otra manera, el anillo carbocíclico es en general un anillo de 3 a 8 miembros. Por ejemplo, los anillos carbocíclicos (o cicloalquilo) parcialmente o completamente saturados incluyen los grupos tales como ciclopropilo, ciclopropenilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclopenta-dienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, norbornil-(biciclo-[2.2.1]-heptilo), norbornenilo, biciclo-[2.2.2]-octilo, y similares. Cuando está opcionalmente sustituido, el grupo se une por medio del anillo carbocíclico y no del sustituyente.

- 25 El término "anillo heterocíclico parcialmente saturado o completamente saturado" (también referido como "heterociclo parcialmente saturado o completamente saturado") se refiere a anillos no aromáticos que son ya sea parcial o completamente hidrogenados, y que pueden existir como un solo anillo, un anillo bicíclico, o un anillo espiral. A menos que se especifique de otra manera, el anillo heterocíclico es en general un anillo de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos (de preferencia 1 ó 2 heteroátomos), cada uno independientemente seleccionado a partir de azufre, oxígeno y/o nitrógeno. Los anillos heterocíclicos parcialmente saturados o completamente saturados incluyen los grupos tales como epoxilo, aziridinilo, tetrahidro-furanilo, dihidro-furanilo, dihidro-piridinilo, pirrolidinilo, N-metil-pirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazolidinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, 2H-cromenilo, oxazinilo, morfolino, tiomorfolino, tetrahidro-tienilo, 1,1-dióxido de tetrahidro-tienilo, y similares. Cuando está opcionalmente sustituido, el grupo se une por medio del anillo heterocíclico y no del sustituyente. A menos que se especifique de otra manera, el anillo heterocíclico se puede unir por medio de un miembro del anillo disponible de cualquier valencia (por ejemplo, el reemplazo de un H unido al anillo heterocíclico).

- 30 El término "fenilo fusionado" se refiere a un grupo fenilo fusionado con otro anillo, tal como otro fenilo, es decir, naftaleno (por ejemplo, naftalen-2-ilo, naftalen-1-ilo), un cicloalquilo parcialmente o completamente saturado (por ejemplo, indan-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, o tetrahidro-naftalenilo, etc.), un heteroarilo (por ejemplo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, benzotiazol-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, benzo-[b]-tiofen-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-6-ilo-isoquinolin-7-ilo, isoquinolin-8-ilo, indazol-4-ilo, indazol-5-ilo, indazol-6-ilo, indazol-7-ilo, benzo-furan-4-ilo, benzo-furan-5-ilo, benzo-furan-6-ilo, benzo-furan-7-ilo, bencimidazol-4-ilo, o quinoxalin-6-ilo, benzo-oxazol-5-ilo, benzo-[d]-isoxazol-5-ilo, benzo-[d]-isoxazol-6-ilo, 1H-benzo-imidazol-4-ilo, 1H-benzo-imidazol-5-ilo, 1H-benzo-imidazol-6-ilo, 1H-benzo-imidazol-7-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, etc.) o un heterociclo parcialmente saturado o completamente saturado (por ejemplo, indolin-4-ilo, indolin-5-ilo, indolin-6-ilo, indolin-7-ilo, 1,2-dihidro-quinolin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilo, 2,3-dihidro-1H-benzo-[d]-imidazolilo, 2,3-dihidro-1H-indazolilo, 2,3-dihidro-benzo-[d]-oxazolilo, 2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-benzo-furan-5-ilo, benzo-[1,3]-dioxol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-indazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, etc.), en donde el grupo está unido por medio de uno de los átomos de carbono del fenilo. Cuando está sustituido, el grupo fenilo fusionado está unido por medio del fenilo y no del sustituyente. Cuando está sustituido, el fenilo fusionado puede estar sustituido sobre un átomo del anillo disponible de cualquier valencia (por ejemplo, el reemplazo de un átomo de H unido al fenilo fusionado) dentro del sistema fusionado. Por ejemplo, un grupo benzo-furanilo puede estar sustituido sobre la porción de fenilo o furanilo del grupo benzo-furanilo.

35 El término "heteroarilo" o "anillo heteroaromático" se refiere a las fracciones aromáticas que contienen al

menos un heteroátomo (por ejemplo, oxígeno, azufre, nitrógeno o combinaciones de los mismos) dentro de un sistema de anillo aromático de 5 a 6 miembros (por ejemplo, pirrolilo, piridilo, pirazolilo, tienilo, furanilo, oxazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, triazinilo, pirimidilo, pirazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, etc.). Un anillo de heteroarilo individual típico es en general un anillo de 5 a 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado a partir de oxígeno, azufre y nitrógeno. Cuando está opcionalmente sustituido, el grupo se une por medio del anillo de heteroarilo y no del sustituyente.

El término "heteroarilo fusionado" se refiere a un grupo heteroarilo fusionado con otro anillo, tal como otro heteroarilo (por ejemplo, purinilo, tieno-[3,2-c]-piridinilo (por ejemplo, tieno-[3,2-c]-piridin-2-ilo y tieno-[3,2-c]-piridin-3-ilo), imidazo-[1,2-a]-piridinilo (por ejemplo, imidazo-[1,2-a]-piridin-3-ilo, imidazo-[1,2-a]-piridin-6-ilo, imidazo-[1,2-a]-piridin-7-ilo y 3H-imidazo-[4,5-b]-piridin-6-ilo), o benzo-[b]-tiofenilo, etc.), fenilo (por ejemplo, benzo-[b]-tiofen-2-ilo, benzo-[b]-tiofen-3-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, benzo-oxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-3-ilo, isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo, isoquinolin-4-ilo, benzo-furan-2-ilo, benzo-furan-3-ilo, indazol-3-ilo, bencimidazol-2-ilo, etc.), un cicloalquilo parcialmente o completamente saturado (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo-[d]-oxazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indolilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo-[b]-tiofenilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo-furanilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo-[d]-imidazolilo, o 4,5,6,7-tetrahidro-benzo-[d]-oxazolilo, etc.), o un heterociclo parcialmente saturado o completamente saturado (por ejemplo, 8,9-dihidro-7H-purinilo, 2,3-dihidrotieno-[3,2-c]-piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno-[2,3-c]-piridin-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno-[3,2-c]-piridinilo, o 5,6,7,8-tetrahidroimidazo-[1,2-a]-piridinilo, etc.), en donde el grupo heteroarilo está unido por medio de uno de los átomos del anillo de heteroarilo disponibles de la valencia. Cuando está sustituido, el grupo heteroarilo está unido por medio del heteroarilo fusionado, y no del sustituyente. Cuando está sustituido, el heteroarilo fusionado puede estar sustituido sobre un átomo del anillo disponible de cualquier valencia (por ejemplo, el reemplazo de un átomo de H unido al heteroarilo fusionado) dentro del sistema fusionado. Por ejemplo, un grupo imidazo-[1,2-a]-piridinilo puede estar sustituido sobre la porción de imidazol o piridina del sistema fusionado.

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, la condición, o el trastorno particular, (ii) atenúa, mitiga, o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, la condición, o el trastorno particular, o (iii) previene o retarda el establecimiento de uno o más síntomas de la enfermedad, la condición, o el trastorno particular descrito en la presente. El término "animal" se refiere a seres humanos (hombres o mujeres), animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos y caballos), animales de zoológico, animales marinos, aves, y otras especies de animales similares. Los animales preferidos son mamíferos, en particular un ser humano.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o una composición debe ser compatible químicamente y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprenda una formulación, y/o con el mamífero que se esté tratando con la misma.

El término "compuestos de la presente invención" (a menos que se identifiquen específicamente de otra manera) se refiere a los compuestos de las fórmulas (I), (II), o (III), o a las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, así como a todos los estereoisómeros (incluyendo los diaestereoisómeros y los enantiómeros), tautómeros, y compuestos isotópicamente marcados.

40 Descripción detallada

La presente invención proporciona compuestos y formulaciones farmacéuticas de los mismos que son útiles en el tratamiento de las enfermedades, las condiciones y/o los trastornos modulados por la inhibición de la 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-lasiá.

Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar por medio de las rutas sintéticas que incluyen procesos análogos a aquéllos bien conocidos en la técnica química, en particular a la luz de la descripción contenida en la presente. Los materiales de partida están en general disponibles en las fuentes comerciales, tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wis.) o se preparan fácilmente utilizando los métodos bien conocidos por los expertos en este campo (por ejemplo, se preparan mediante los métodos generalmente descritos en Louis F. Fieser y Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-19, Wiley, Nueva York (1967-1999 ed.), o en Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo los suplementos (también disponible por medio de la base de datos en línea de Beilstein)).

Para propósitos ilustrativos, los esquemas de reacción ilustrados más adelante, proporcionan las rutas potenciales para sintetizar los compuestos de la presente invención, así como los intermediarios clave. Para una descripción más detallada de los pasos de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos más adelante. Los expertos en este campo apreciarán que se pueden utilizar otras rutas sintéticas para la síntesis de los compuestos de la invención. Aunque en los esquemas se ilustran materiales de partida y reactivos específicos, y se discuten más adelante, se pueden utilizar fácilmente otros materiales de partida y reactivos para sustituirlos con el fin de proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. En adición, muchos de los compuestos preparados mediante los métodos descritos más adelante se pueden modificar

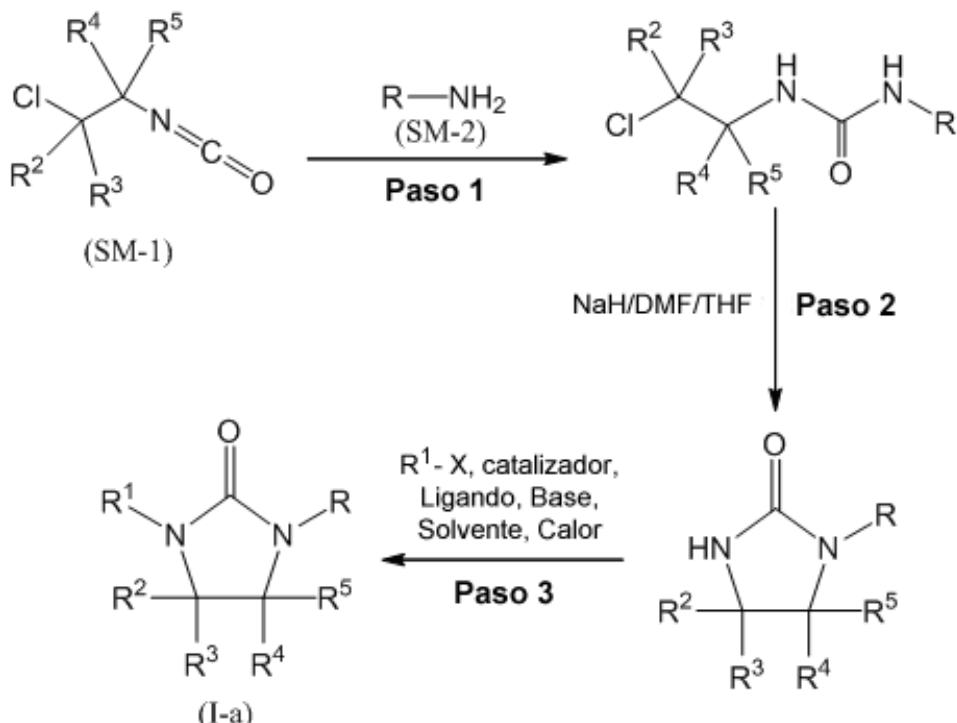
adicionalmente a la luz de esta divulgación, empleando la química convencional bien conocida por los expertos en este campo.

El siguiente esquema I proporciona una ruta potencial para sintetizar los compuestos de la fórmula (I), en donde R², R³, R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente CH₃ o H (referidos en lo sucesivo como un compuesto de la fórmula (I-a)).

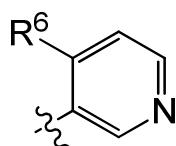
5

ESQUEMAS GENERALES

Esquema 1



10 En el esquema I anterior, R está representado por el siguiente grupo (en donde R⁶ es como se define anteriormente).



Pasos 1 y 2:

15 Los productos intermediarios de los Pasos 1 y 2 se pueden sintetizar empleando métodos análogos a aquéllos descritos por Kak-Shan Shia y colaboradores, en *J. Med. Chem.*, 2002, 45, 1644-1655 utilizando los materiales de partida deseados, los cuales están disponibles comercialmente, o se sintetizan empleando los procedimientos conocidos descritos en la técnica. Por ejemplo, se puede preparar una variedad de isocianatos de 2-cloro-alquilo empleando los métodos descritos por C K Johnson en *J Org Chem* (1967), 32(5), 1508-10. Los tiempos de reacción en ciertos casos se prolongaron para aumentar el porcentaje de rendimiento comparándose con los rendimientos reportados en la referencia J Med Chem anteriormente mencionada.

20

Paso 3:

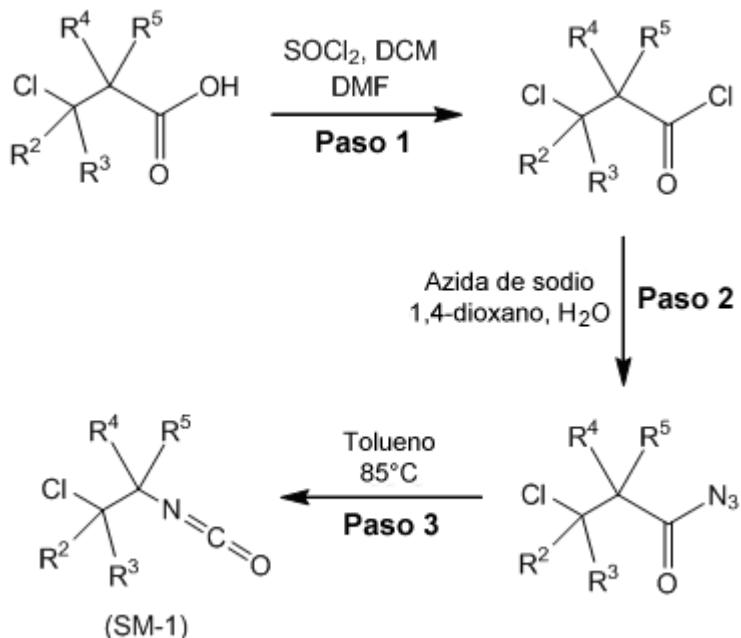
Los productos del Paso 2 obtenidos como se describe anteriormente se pueden convertir en los productos deseados mediante la reacción con los haluros de alquilo o arilo apropiados, de preferencia los derivados de

cloro- / bromo- alquilo o arilo, utilizando las condiciones bien conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo, las condiciones de acoplamiento de C-N de Buchwald-Hartwig o NaH / N,N-dimetil-formamida, y similares. Las condiciones preferidas son aquéllas conocidas como la reacción de 'Buchwald-Hartwig', por ejemplo, en la presencia de (a) un catalizador, tal como yoduro de cobre, (b) una base, tal como fosfato de potasio o carbonato de cesio; y (c) un ligando, tal como trans-1,2-diamino-ciclohexano, en la presencia de solventes adecuados (por ejemplo, 1,4-dioxano), a temperaturas en el intervalo desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta la temperatura de refluxo del solvente. Cuando se utiliza un grupo de protección, entonces el grupo protector se remueve utilizando las condiciones apropiadas para el grupo protector particular utilizado para producir los compuestos de la presente invención. Para una descripción más detallada, véase la sección de Ejemplos más adelante.

De una manera alternativa, los sustituyentes R¹ y R se pueden introducir inversamente. Por ejemplo, en lugar de empezar con R-NH₂, se utiliza R¹-NH₂ como el material de partida. Entonces se introduce el grupo R en el Paso 3 utilizando R-X en lugar de R¹-X.

El esquema 2 describe la manera en que se podría elaborar el material de partida (SM-1) anterior, en donde R², R³, R⁴ y/o R⁵ son diferentes de hidrógeno.

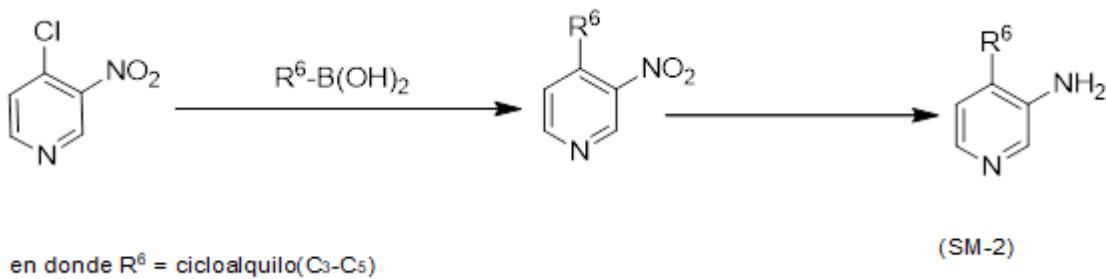
Esquema 2



El ácido cloro-carboxílico deseado se convierte primero hasta su derivado de cloruro de ácido correspondiente empleando los procedimientos bien conocidos por los expertos en este campo. Por ejemplo, el derivado de ácido carboxílico se puede tratar con cloruro de tionilo en la presencia de dimetil-formamida (DMF), y un solvente (por ejemplo, dicloro-metano (DCM)). Se pueden utilizar otros agentes cloradores, por ejemplo, tricloruro de fósforo o pentacloruro de fósforo. Entonces el cloruro de ácido se puede convertir hasta su azida correspondiente mediante el tratamiento con azida de sodio. La azida se convierte entonces hasta el isocianato deseado (SM-1) mediante la reconfiguración de Curtius, por ejemplo, calentando la azida a una temperatura elevada.

El esquema 3 describe una ruta potencial para hacer el SM-2, en donde R⁶ es cicloalquilo (de 3 a 5 átomos de carbono).

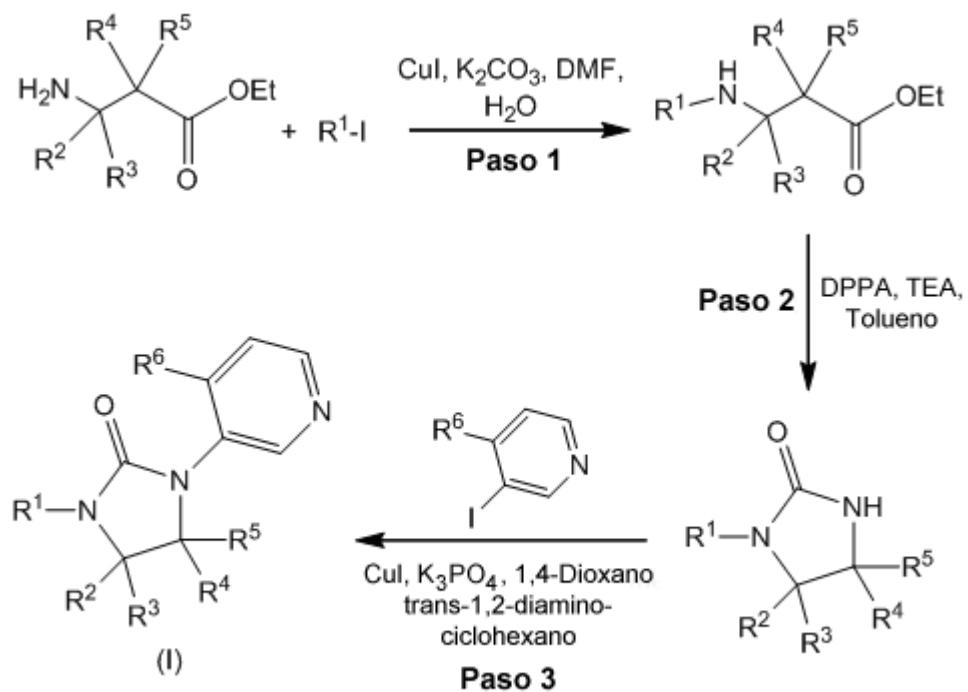
Esquema 3



5 R^6 se puede introducir en el SM-2 utilizando el ácido cicloalquilo (de 3 a 5 átomos de carbono)-borónico deseado en la presencia de tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0), seguido por la reducción del grupo nitrógeno utilizando los procedimientos de reducción convencionales bien conocidos por aquéllos con experiencia en la materia (por ejemplo, el tratamiento con cloruro de amonio en la presencia de polvo de zinc).

El esquema 4 proporciona una síntesis alternativa para la preparación de los compuestos de las fórmulas (I), (II) o (III).

Esquema 4

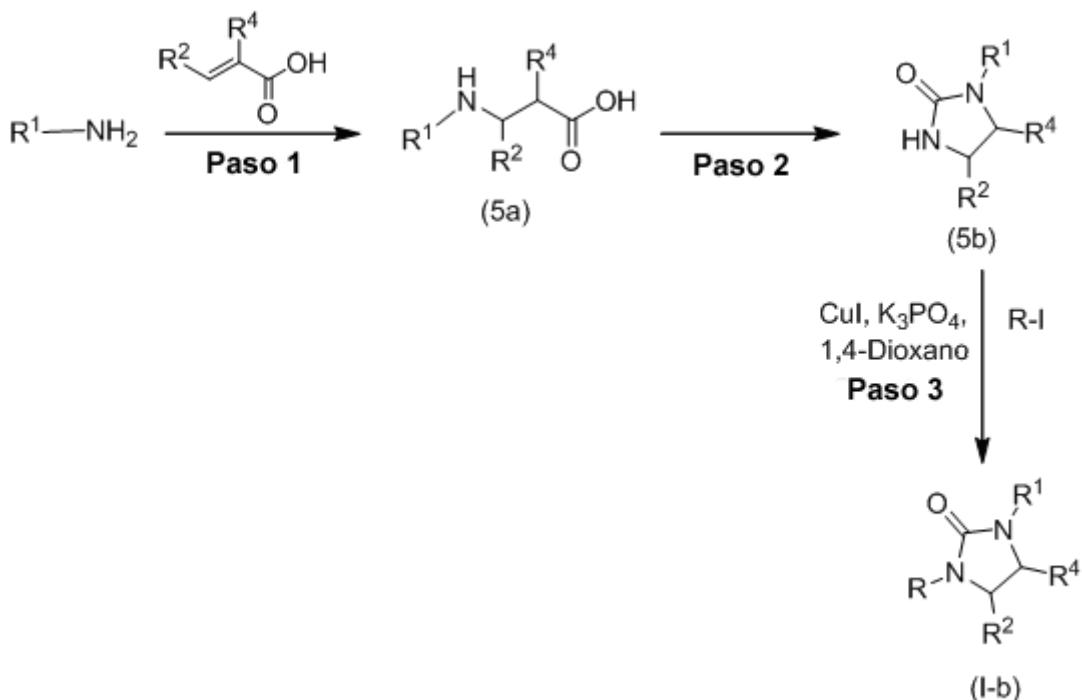


10 El grupo R^1 deseado se puede unir al compuesto de amino-carboxilato deseado por medio de condiciones de acoplamiento de C-N de Buchwald-Hartwig o NaH / N,N-dimetil-formamida, y similares. Entonces se forma la urea cíclica empleando métodos análogos a aquéllos descritos por Kak-Shan Shia y colaboradores, en *J. Med. Chem.*, 2002, 45, 1644-1655. El derivado de piridina se puede acoplar entonces a la imidazolina por medio de una reacción de acoplamiento de C-N de Buchwald-Hartwig descrita anteriormente.

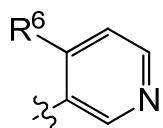
15 De una manera alternativa, las 1*H*-imidazolin-2(3*H*)-onas disustituidas asimétricas se pueden preparar mediante otros métodos discutidos por T. Hafner y colaboradores, en *Synthesis* (2007) 9, 1403-1411 (por ejemplo, Brazier, S. A. y colaboradores, *J Chem Soc* (1912), 101, 2352 y Schonherr, H. J. y colaboradores, *Chem Ber* (1970), 103, 1037).

20 El esquema 5 proporciona otra síntesis alternativa para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), en donde R^2 (o R^3), y R^4 (o R^5) son H (referida más adelante como la fórmula (I-b)).

Esquema 5



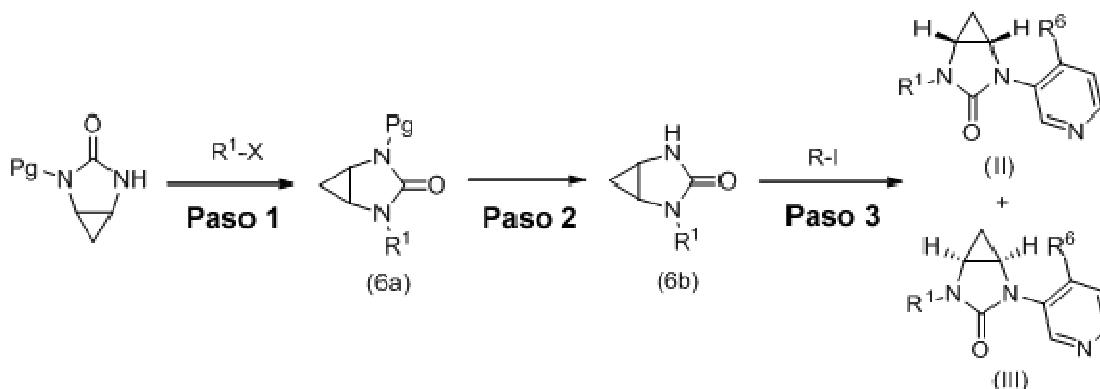
En el esquema 5 anterior, R está representado por el siguiente grupo:



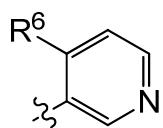
- 5 El intermediario (5a) se puede formar por medio de una adición de Michael de la amina deseada (R^1-NH_2) al ácido acrílico deseado, empleando los procedimientos bien conocidos por los expertos en este campo. Por ejemplo, la amina y el ácido acrílico en un solvente adecuado (por ejemplo, tolueno) se calientan a una temperatura elevada (por ejemplo, de aproximadamente 70°C a aproximadamente 100°C) bajo una atmósfera inerte. Entonces el intermediario de aminoácido (5a) se puede ciclar para formar el intermediario de urea cíclico (5b). Por ejemplo, el intermediario de urea cíclico (5b) se puede formar mediante el tratamiento del intermediario de aminoácido (5a) con un agente activador (por ejemplo, difenil-fosforil-azida (DPPA)) en la presencia de una amina (por ejemplo, triethyl-amina), y un solvente apropiado (por ejemplo, tolueno), a una temperatura elevada. El grupo deseado se puede acoplar con el intermediario de urea cíclico (5b) empleando las condiciones de acoplamiento convencionales descritas anteriormente para formar el compuesto de la fórmula (I-b).
- 10
- 15

El esquema 6 proporciona una ruta potencial para la síntesis de los compuestos de la fórmula (II) o (III).

Esquema 6



El 3-oxo-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexano protegido por amino está en general disponible en las fuentes comerciales (por ejemplo, 3-oxo-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-2-carboxilato de bencilo, el cual está disponible en Rare Chemicals Screening Compounds, Maybridge Screening Collection, Interchim Screening Library, Ambinter Stock Screening Collection o Aurora Screening Library; o se prepara empleando los procedimientos descritos por Witiak, D.T., en J. Med Chem, 1978, 21(12) 1194-1197). El grupo R^1 se puede introducir utilizando la reacción de Buchwald-Hartwig. Por ejemplo, el tratamiento del 3-oxo-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-2-carboxilato de bencilo con el grupo arilo o heteroarilo sustituido por halógeno deseado (R^1-X , en donde X es Br o I), en la presencia de Xantphos, y un catalizador de paladio (por ejemplo, tris-(dibencilideno-acetona)-(dipaladio(0)), a temperaturas elevadas (por ejemplo, a aproximadamente 100°C). El grupo protector de amino (Pg) se remueve luego utilizando las condiciones apropiadas para el grupo protector particular. Una vez que se remueve el grupo protector, entonces se puede acoplar el grupo 3-piridinilo sustituido R^6 deseado con el derivado de 3-oxo-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexano (6b) por medio de una reacción de acoplamiento de Buchwald-Hartwig C-N descrito anteriormente. En el esquema 6 anterior, R está representado por el siguiente grupo:



La sección de Ejemplos que se encuentra más adelante proporciona una descripción más detallada de los esquemas sintéticos, así como otros procesos alternativos para la elaboración de los compuestos de la presente invención, los cuales podrían ser modificados fácilmente (por ejemplo, sustituyendo diferentes materiales de partida) por los expertos en este campo.

Los compuestos e intermediarios descritos en la presente, se pueden aislar y utilizar como el compuesto por sí mismo o su sal. Muchos de los compuestos representados por las fórmulas (I), (II), (III), (I-a), y (I-b) son capaces de formar sales de adición de ácido, en particular sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las fórmulas (I), (II), (III), (I-a), y (I-b) incluyen aquéllas de los ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos halohídricos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y de los ácidos orgánicos, por ejemplo los ácidos monocarboxílicos alifáticos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico y ácido butírico, los hidroxi-ácidos alifáticos, tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido mállico, los ácidos dicarboxílicos, tales como ácido maleico o ácido succínico, los ácidos carboxílicos aromáticos, tales como ácido benzoico, ácido p-cloro-benzoico, ácido difenil-acético o ácido trifenil-acético, los hidroxi-ácidos aromáticos, tales como ácido o-hidroxi-benzoico, ácido p-hidroxi-benzoico, ácido 1-hidroxi-naftalen-2-carboxílico ó ácido 3-hidroxi-naftalen-2-carboxílico, y los ácidos sulfónicos, tales como ácido metan-sulfónico o ácido bencen-sulfónico. Estas sales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (I), (II), (III), (I-a), y (I-b) mediante los procedimientos de formación de sales conocidos.

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos, por ejemplo carboxilo, también son capaces de formar sales con bases, en particular bases farmacéuticamente aceptables, tales como aquéllas bien conocidas en la materia; las sales adecuadas incluyen sales de metales, en particular sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, tales como las sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales con

amoníaco o con aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables o bases heterocíclicas, tales como etanolaminas, bencil-aminas o piridina. Estas sales se pueden preparar a partir de los compuestos de las fórmulas (I), (II), (III), (I-a), y (I-b) mediante los procedimientos de formación de sales conocidos.

En estos compuestos en donde haya un átomo de carbono asimétrico, los compuestos existen en formas isoméricas ópticamente activas individuales, o como mezclas de las mismas, por ejemplo, como mezclas racémicas o diaestereoméricas. La presente invención abarca tanto los isómeros R y S ópticamente activos individuales así como mezclas, por ejemplo, mezclas racémicas o diaestereoméricas, de los mismos.

La presente invención incluye todos los compuestos isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables de la presente invención en donde uno o más átomos son reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa usualmente encontrado en la naturaleza.

Los ejemplos de los isótopos adecuados para incluirse en los compuestos de la invención comprenden los isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , de carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , de cloro, tales como ^{36}Cl , de flúor, tales como ^{18}F , de yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , de nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , de oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , de fósforo, tales como ^{32}P , y de azufre, tales como ^{35}S .

La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida, y, por consiguiente, se puede preferir en algunas circunstancias.

Los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención se pueden preparar en términos generales mediante técnicas convencionales conocidas para los expertos en este campo o mediante procesos análogos a aquéllos descritos en las secciones de Ejemplos y Preparaciones acompañantes, utilizando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables, tal como agua, etanol, y similares, y se pretende que la invención abarque las formas tanto solvatadas como no solvatadas. Para los propósitos de la presente invención, los solvatos (incluyendo hidratos) se consideran composiciones farmacéuticas, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (I-a) o (I-b) (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en combinación con un excipiente, en donde el excipiente es un solvente.

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de las enfermedades, condiciones y trastornos mediados por la regulación de 17α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa (por ejemplo, cáncer (en particular, cáncer de próstata) o inflamación); en consecuencia, los compuestos de la presente invención (incluyendo las composiciones y procesos empleados en los mismos) se pueden utilizar en la fabricación de un medicamento para las aplicaciones terapéuticas descritas en la presente. Por consiguiente, otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una formulación típica se prepara mediante la mezcla de un compuesto de la presente invención y un vehículo, diluyente o excipiente. Los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en este campo, e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles y/o hinchables en agua, materiales hidrofílicos o hidrofóbicos, gelatina, aceites, solventes, agua, y similares. El vehículo, diluyente o excipiente particular utilizado dependerá del medio y propósito para el cual se esté aplicando el compuesto de la presente invención. Los solventes se seleccionan en general basándose en los solventes reconocidos por las personas expertas en la técnica como seguros (GRAS) para administrarse a un mamífero. En general, los solventes seguros son los solventes acuosos no tóxicos, tales como agua y otros solventes no tóxicos que sean solubles o miscibles en agua. Los solventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG400, PEG300), etc. y mezclas de los mismos. Las formulaciones también pueden incluir uno o más reguladores, agentes estabilizantes, tensoactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservadores, antioxidantes, agentes opacificantes, derrapantes, auxiliares de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo), o para ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, el medicamento).

Las formulaciones se pueden preparar empleando procedimientos convencionales de disolución y mezcla. Por ejemplo, la sustancia de fármaco a granel (es decir, el compuesto de la presente invención o la forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, el complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de formación de complejo conocido)) se disuelve en un solvente adecuado en la presencia de uno o más de los excipientes. El compuesto de la presente invención típicamente se formula en formas de dosificación farmacéutica para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco, y para dar al paciente un

producto elegante y fácilmente manejable.

- La composición (o formulación) farmacéutica para la aplicación, se puede empacar en una variedad de formas, dependiendo del método empleado para administrar el fármaco. En términos generales, un artículo para distribución incluye un recipiente que tiene depositado en el mismo la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los recipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en este campo, e incluyen materiales tales como frascos (de plástico y de vidrio), bolsitas, ampolletas, bolsas de plástico, cilindros de metal, y similares. El recipiente también puede incluir un ensamblaje a prueba de forzaduras para impedir el acceso indiscreto al contenido del paquete. En adición, el recipiente tiene depositado sobre el mismo una etiqueta que describe el contenido del recipiente. La etiqueta también puede incluir advertencias apropiadas.
- 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60
- Un inhibidor de Cyp17 de la presente invención se puede combinar útilmente con al menos un compuesto farmacológicamente activo adicional, en particular en el tratamiento de cáncer. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención, como se define anteriormente, se puede administrar de una manera simultánea, en secuencia o por separado en combinación con uno o más agentes seleccionados a partir de agentes de quimioterapia, por ejemplo, inhibidores mitóticos, tales como un taxano (por ejemplo, paclitaxel o docetaxel), un alcaloide vinca (por ejemplo, vincristina, vinblastina, vinorelbina o vinflunina) u otros agentes contra el cáncer, por ejemplo, cisplatina, 5-fluoro-uracilo o 5-fluoro-2-4(1H,3H)-pirimidinadiona (5FU), flutamida o gemcitabina. Estas combinaciones pueden ofrecer ventajas significativas, incluyendo actividad sinérgica, en la terapia.
- Un compuesto de la presente invención también se puede utilizar en combinación con otros compuestos anti-proliferativos. Estos compuestos anti-proliferativos incluyen, pero no se limitan a, los inhibidores de aromatasa; anti-estrógenos; inhibidores de topoisomerasa I; inhibidores de topoisomerasa II; compuestos activos en microtúbulos; compuestos alquilantes; compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular; inhibidores de ciclo-oxigenasa; inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; anti-metabolitos anti-neoplásicos; compuestos de platina; compuestos que dirigen/reducen una actividad de cinasa de proteína o de lípido y otros compuestos anti-angiogénicos; compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de una fosfatasa de proteína o de lípido; agonistas de gonadorelinas; anti-andrógenos; inhibidores de amino-peptidasa de metionina; bisfosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos anti-proliferativos; inhibidores de heparanasa; inhibidores de las isoformas oncogénicas Ras; inhibidores de telomerasa; inhibidores de proteasoma; compuestos utilizados en el tratamiento de malignidades hematológicas; compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de Flt-3; inhibidores de Hsp90, tales como 17-AAG (17-alil-amino-geldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetil-amino-etil-amino-17-desmetoxi-geldanamicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conforma Therapeutics; temozolomida (TEMODAL); inhibidores de proteína de huso de cinesina, tales como SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline, o pentamidina/ clorpromazina de CombinatoRx; inhibidores de PI3K; inhibidores de RAF; aglutinantes de EDG, los compuestos contra la leucemia, los inhibidores de reductasa de ribonucleótido, los inhibidores de descarboxilasa de S-adenosil-metionina, anticuerpos anti-proliferativos, u otros compuestos quimioterapéuticos. Además, de una manera alternativa o en adición, se pueden utilizar en combinación con otros planteamientos de tratamiento de tumores, incluyendo cirugía, radiación ionizante, terapia fotodinámica, implantes, por ejemplo, con corticosteroides, hormonas, o se pueden utilizar como radiosensibilizantes.
- También, en el tratamiento anti-inflamatorio y/o anti-proliferativo, se incluye la combinación con fármacos anti-inflamatorios. También es posible la combinación con sustancias de fármaco antihistamínicas, fármacos broncodilatadores, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID) o antagonistas de los receptores de quimiocina.
- El término "inhibidor de aromatasa", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que inhibe la producción de estrógeno, es decir, la conversión de los sustratos androstenodiona y testosterona hasta estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a, esteroides, en especial atamestano, exemestano y formestano y, en particular, no esteroides, en especial amino-glutetimida, rogletimida, pirido-glutetimida, trilostano, testolactona, quetoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. El exemestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada AROMASIN. El formestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada LENTARON. El fadrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada AFEMA. El anastrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ARIMIDEX. El letrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FEMARA o FEMAR. La amino-glutetimida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ORIMETEN. Una combinación de la invención que comprenda un agente quimioterapéutico que sea un inhibidor de aromatasa, es en particular útil para el tratamiento de los tumores positivos para el receptor de hormonas, por ejemplo, tumores de mama.
- El término "anti-estrógeno", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que antagoniza el efecto de los estrógenos al nivel del receptor de estrógeno. El término incluye, pero no se limita a, tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno. El tamoxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma

como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada NOLVADEX. El clorhidrato de raloxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada EVISTA. El fulvestrant se puede formular como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,659,516 o se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se

5 comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FASLODEX. Una combinación de la invención que comprenda un agente quimioterapéutico que sea un anti-estrógeno es en particular útil para el tratamiento de los tumores positivos para el receptor de estrógeno, por ejemplo, tumores de mama.

El término "anti-andrógeno", como se utiliza en la presente se refiere a cualquier sustancia que sea capaz de inhibir los efectos biológicos de las hormonas androgénicas e incluye, pero no se limita a, bicalutamida (CASODEX), que se puede formular, por ejemplo, como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,636,505.

10 El término "agonista de gonadorelina", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, abarelix, goserelina y acetato de goserelina. La goserelina se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 4,100,274 y se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por 15 ejemplo, bajo la marca comercial registrada ZOLADEX. El abarelix se puede formular, por ejemplo, como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,843,901.

20 El término "inhibidor de topoisomerasa I", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, topotecano, gimatecano, irinotecano, camptotecina y sus análogos, 9-nitro-camptotecina y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (el compuesto A1 de la Publicación Internacional Número WO99/17804). El irinotecano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada CAMPTOSAR. El topotecano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada HYCAMTIN.

25 El término "inhibidor de topoisomerasa II", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, las antraciclinas, tales como doxorrubicina (incluyendo la formulación liposomal, por ejemplo, CAELYX), daunorrubicina, epirrubicina, idarrubicina y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etoposida y teniposida. La etoposida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ETOPOPHOS. La teniposida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada VM 30 26-BRISTOL. La doxorrubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ADRIBLASTIN o ADRIAMYCIN. La epirrubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FARMORUBICIN. La idarrubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ZAVEDOS. La mitoxantrona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada NOVANTRON.

35 El término "compuesto activo en microtúbulos" se refiere a los compuestos estabilizantes de microtúbulos y desestabilizantes de microtúbulos, y a los inhibidores de la polimerización de micro-tubulina, incluyendo, pero no limitándose a, taxanos, por ejemplo, paclitaxel y docetaxel, alcaloides vinca, por ejemplo, vinblastina, en especial sulfato de vinblastina, vincristina, en especial sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodermolidas, colquicina, y epotilonas y derivados de las mismas, por ejemplo, epotilona B o D o derivados de las mismas.

40 El paclitaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, TAXOL. El docetaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada TAXOTERE. El sulfato de vinblastina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada VINBLASTIN R.P. El sulfato de vincristina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FARMISTIN. La discodermolida se puede obtener, por ejemplo, como se da a conocer en la 45 Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,010,099. También se incluyen los derivados de epotilona que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 98/10121, en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 6,194,181, en la Publicación Internacional Número WO 98/25929, en la Publicación Internacional Número WO 98/08849, en la Publicación Internacional Número WO 50 99/43653, en la Publicación Internacional Número WO 98/22461 y en la Publicación Internacional Número WO 00/31247. Se prefieren en especial Epotilona A y/o B.

55 El término "compuesto alquilante", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano o nitrosourea (BCNU o Gliadel). La ciclofosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada CICLOSTIN. La ifosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada HOLOXAN.

60 El término "anti-metabolito anti-neoplásico" incluye, pero no se limita a, 5-fluoro-uracilo o 5-FU, capecitabina, gemcitabina, compuestos desmetilantes del ADN, tales como 5-azacitidina y decitabina, metotrexato y edatrexato, y antagonistas del ácido fólico, tales como pemetrexed. La capecitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada XELODA. La

gemcitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada GEMZAR. El término "compuesto de platina", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, carboplatina, cisplatina, cisplatino y oxaliplatina. La carboplatina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada CARBOPLAT. La oxaliplatina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ELOXATIN.

El término "compuestos que dirigen/reducen una actividad de cinasa de proteína o de lípido"; o una "actividad de fosfatasa de proteína o de lípido"; u "otros compuestos anti-angiogénicos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los inhibidores de cinasa de proteína tirosina y/o de cinasa de serina y/o treonina, o inhibidores de cinasa de lípido, por ejemplo, a) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de PDGFR, en especial los compuestos que inhiben al receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo, imatinib, SU101, SU6668 y GFB-111; b)

compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR); c) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del receptor del factor de crecimiento tipo insulina I (IGF-IR), tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de IGF-IR, en especial los compuestos que inhiben la actividad de cinasa del receptor de IGF-I, tales como los compuestos que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 02/092599, o anticuerpos que se dirigen al dominio extracelular del receptor de IGF-I o sus factores de crecimiento; d) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de la cinasa de tirosina receptora Trk, o los inhibidores de efrina B4; e) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de cinasa de tirosina receptora Axl; f) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la cinasa de tirosina receptora Ret; g) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la cinasa de tirosina receptora Kit/SCFR, es decir, las cinasas de tirosina receptoras C-kit - (parte de la familia de PDGFR), tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de la cinasa de tirosina receptora c-Kit, en especial los compuestos que inhiben al receptor c-Kit, por ejemplo, imatinib; h)

compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl, sus productos de fusión genética (por ejemplo, la cinasa BCR-Abl), y sus mutantes, tales como los compuestos que dirigen la disminución o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión genética, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo, imatinib o nilotinib (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 de ParkeDavis; o dasatinib (BMS-354825); i) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los miembros de la cinasa C de proteína (PKC), y la familia de cinasas de serina/treonina Raf, los miembros de la familia MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, y Ras/MAPK, y/o los miembros de la familia de cinasa dependiente de ciclina (CDK), y son en especial los derivados de

estaurosporina que se dan a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,093,330, por ejemplo, midostaurina; los ejemplos de compuestos adicionales incluyen, por ejemplo, UCN-01, safingol, BAY 43-9006, Briostatina 1, Perifosina; Ilmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Iisis 3521; LY333531/LY379196; compuestos de isoquinolina, tales como aquéllos que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 00/09495; FTIs; BEZ235 (un inhibidor de P13K) o AT7519 (un inhibidor de CDK); j) los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los inhibidores de cinasa de proteína tirosina, tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los inhibidores de cinasa de proteína tirosina incluyen mesilato de Imatinib (GLEEVEC) o tifostina. Una tifostina es de preferencia un compuesto de bajo peso molecular (mw <1,500), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en especial un compuesto seleccionado a partir de la clase de benciliden-malonitrilo o de la clase de

compuestos de S-aryl-bencen-malonitrilo o de quinolina de bisustrato, más especialmente cualquier compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en Tifostina A23/RG-50810; AG 99; Tifostina AG 213; Tifostina AG 1748; Tifostina AG 490; Tifostina B44; enantiómero de Tifostina B44 (+); Tifostina AG 555; AG 494; Tifostina AG 556, AG957 y adafostina (adamantil-éster del ácido 4-{[(2,5-dihidroxi-fenil)-metil]-amino}-benzoico; NSC 680410, adafostina); k) los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de cinasas de tirosina receptoras del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo- o hetero-dímeros), y sus mutantes, tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico, son en especial los compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben a los miembros de la familia de cinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento epidérmico, por ejemplo, los receptores de EGF: ErbB2, ErbB3 y ErbB4, o que se

enlazan con el factor de crecimiento epidérmico o con los ligandos relacionados con el factor de crecimiento epidérmico, y son en particular los compuestos, proteínas, o anticuerpos monoclonales genérica y específicamente dados a conocer en la Publicación Internacional Número WO 97/02266, por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 39, o en la Patente Europea Número EP 0 564 409, en la Publicación Internacional Número WO 99/03854, en las Patentes Europeas Números EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,747,498, en la Publicación Internacional Número WO 98/10767, en la Publicación Internacional Número WO 97/30034, en la Publicación Internacional Número WO 97/49688, Publicación Internacional Número WO 97/38983 y, en especial, en la Publicación Internacional Número WO 96/30347 (por ejemplo, el compuesto conocido como CP 358774), en la Publicación Internacional Número WO 96/33980 (por ejemplo, el compuesto ZD 1839), y en la Publicación Internacional Número WO 95/03283 (por ejemplo, el compuesto ZM105180); por ejemplo, trastuzumab

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

(Herceptin), cetuximab (Erbitux), Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3, y derivados de 7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina, los cuales se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 03/013541; y l) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del receptor c-Met, tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de c-Met, en especial los compuestos que inhiben la actividad de cinasa del receptor c-Met, o anticuerpos que se dirigen al dominio extracelular de c-Met o que se enlazan a HGF.

Otros compuestos anti-angiogénicos incluyen los compuestos que tienen otro mecanismo para su actividad, por ejemplo, no relacionado con la inhibición de la cinasa de proteína o de lípido, por ejemplo, talidomida (THALOMID), y TNP-470.

10 Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de una fosfatasa de proteína o de lípido son, por ejemplo, los inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A, o CDC25, por ejemplo, ácido ocadaico o un derivado del mismo.

Los compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular son, por ejemplo, ácido retinoico, o tocoferol o tocotrienol.

15 El término inhibidor de ciclo-oxigenasa, como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, por ejemplo, inhibidores de Cox-2, ácido 2-aryl-amino-fenil-acético sustituido por 5-alquilo y sus derivados, tales como celecoxib (CELEBREX), rofecoxib (VIOXX), etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alquil-2-aryl-amino-fenil-acético, por ejemplo, ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoro-anilino)-fenil-acético, lumiracoxib.

20 El término "bisfosfonatos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, ácido etridónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico, y zoledrónico. El "ácido etridónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada DIDRONE. El "ácido clodrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada BONEFOS. El "ácido tiludrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada SKELID. El "ácido pamidrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada AREDIA. El "ácido alendrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FOSAMAX. El "ácido ibandrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada BONDTRANAT. El "ácido risedrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ACTONEL. El "ácido zoledrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ZOMETA.

35 El término "inhibidores de mTOR" se refiere a compuestos que inhiben al objetivo de mamífero de rapamicina (mTOR), y que poseen una actividad anti-proliferativa, tales como sirolimus (Rapamune), everolimus (Certican^{MR}), CCI-779 y ABT578.

El término "inhibidor de heparanasa", como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la degradación del sulfato de heparina. El término incluye, pero no se limita a, PI-88.

El término "modificador de la respuesta biológica", como se utiliza en la presente, se refiere a una linfocina o interferones, por ejemplo, interferón.

40 El término "inhibidor de las isoformas oncocénicas Ras", por ejemplo, H-Ras, K-Ras, o N-Ras, como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad oncocénica de Ras por ejemplo, un "inhibidor de farnesil-transferasa" por ejemplo, L-744832, DK8G557 o R115777 (Zarnestra).

45 El término "inhibidor de telomerasa", como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la telomerasa. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la telomerasa son en especial los compuestos que inhiben al receptor de telomerasa, por ejemplo, telomestatina.

50 El término "inhibidor de amino-peptidasa de metionina", como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la amino-peptidasa de metionina. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la amino-peptidasa de metionina son, por ejemplo, bengamida o un derivado de la misma.

El término "inhibidor de proteasoma", como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del proteasoma. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del proteasoma incluyen, por ejemplo, Bortezomid (Velcade), y MLN 341.

55 El término "inhibidor de metaloproteinasa de matriz" o (inhibidor de "MMP") como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, inhibidores peptidomiméticos y no peptidomiméticos de colágeno, derivados de

tetraciclina, por ejemplo, el inhibidor peptidomimético de hidroxamato batimastato y su análogo oralmente biodisponible marimastato (BB-2516), pronomastato (AG3340), metastato (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B o AAJ996.

- 5 El término "compuestos utilizados en el tratamiento de malignidades hematológicas", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, inhibidores de cinasa de tirosina tipo FMS, por ejemplo, los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores de cinasa de tirosina tipo FMS (Flt-3R); interferón, 1-b-D-arabino-furanosil-citosina (ara-c), y bisulfano; e inhibidores de ALK, por ejemplo, los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la cinasa de linfoma anaplásico.
- 10 Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores de cinasa de tirosina tipo FMS (Flt-3R) son en especial los compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben a los miembros de la familia de la cinasa receptora Flt-3R, por ejemplo, PKC412, TKI258, midostaurina, un derivado de estaurosporina, SU11248 y MLN518.
- 15 El término "inhibidores de HSP90", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad intrínseca de ATPasa de HSP90; que degradan, dirigen, reducen, o inhiben las proteínas clientes de HSP90 por medio de la senda del proteasoma de ubiquitina. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad intrínseca de ATPasa de HSP90 son en especial los compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la actividad de ATPasa de HSP90, por ejemplo, 17-alil-amino,17-desmetoxi-geldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con geldanamicina; radicicol, e inhibidores de desacetilasa de histona. Un inhibidor de HSP90 de ejemplo es 20 AUY922.
- 20 El término "anticuerpos anti-proliferativos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, trastuzumab (Herceptin), Trastuzumab-DM1, erbitux, bevacizumab (Avastin), rituximab (Rituxan), PRO64553 (anti-CD40), y Anticuerpo 2C4. Los anticuerpos significan, por ejemplo, los anticuerpos monoclonales intactos, los anticuerpos policlonales, los anticuerpos multiespecíficos formados a partir de al menos 2 anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos siempre que éstos exhiban la actividad biológica deseada.
- 25 Para el tratamiento de leucemia mieloide aguda (AML), los compuestos de la fórmula (I) se pueden utilizar en combinación con terapias para leucemia convencionales, en especial en combinación con terapias utilizadas para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (AML). En particular, los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar en combinación con, por ejemplo, los inhibidores de farnesil-transferasa y/u otros fármacos útiles para el tratamiento de leucemia mieloide aguda (AML), tales como Daunorrubicina, Adriamicina, Ara-C, VP-16, Teniposida, Mitoxantrona, Idarrubicina, Carboplatino, y PKC412.
- 30 El término "compuestos anti-leucémicos" incluye, por ejemplo, Ara-C, un análogo de pirimidina, el cual es el derivado de 2-alfa-hidroxi-ribosa (arabinosida) de la desoxicitidina. También se incluye el análogo de purina de la hipoxantina, 6-mercaptopurina (6-MP), y fosfato de fludarabina.
- 35 "Antagonistas del receptor de somatostatina" como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, tratan, o inhiben al receptor de somatostatina, tales como octreotida, y SOM230 (pasireotida).
- 40 Los planteamientos que dañan las células tumorales se refieren a planteamientos tales como radiación ionizante. El término "radiación ionizante" referido anteriormente y más adelante en la presente, significa la radiación ionizante que se presenta como rayos electromagnéticos (tales como rayos-X y rayos gamma), o bien partículas (tales como partículas alfa y beta). La radiación ionizante se proporciona en, pero no limitándose a, terapia de radiación, y se conoce en este campo. Véase Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, en *Principles and Practice of Oncology*, DeVita y colaboradores, Editores, 4a. Edición, Volumen 1, páginas 248-275 (1993).
- 45 El término "Aglutinantes de EDG", como se utiliza en la presente, se refiere a una clase de inmunosupresores que modulan la recirculación de los linfocitos, tales como FTY720.
- 50 El término "inhibidores de reductasa de ribonucleótido" se refiere a los análogos de nucleósido de pirimidina o purina, incluyendo, pero no limitándose a, fludarabina y/o citosina-arabinosida (ara-C), 6-tioguanina, 5-fluorouracilo, cladribina, 6-mercaptopurina (en especial en combinación con ara-C contra la leucemia linfocítica aguda (ALL)) y/o pentostatina. Los inhibidores de reductasa de ribonucleótido son en especial hidroxiurea o los derivados de 2-hidroxi-1H-isoindol-1,3-diona, tales como PL-1, PL-2, PL-3, PL-4, PL-5, PL-6, PL-7 o PL-8 mencionados en Nandy y colaboradores, *Acta Oncologica*, Volumen 33, Número 8, páginas 953-961 (1994).
- 55 El término "inhibidores de descarboxilasa de S-adenosil-metionina", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los compuestos que se dan a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,461,076.
- 55 También se incluyen en particular los compuestos, proteínas, o anticuerpos monoclonales del factor de crecimiento endotelial vascular que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 98/35958,

por ejemplo, 1-(4-cloro-anilino)-4-(4-piridil-metil)-ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo, el succinato, o en la Publicación Internacional Número WO 00/09495, en la Publicación Internacional Número WO 00/27820, en la Publicación Internacional Número WO 00/59509, en la Publicación Internacional Número WO 98/11223, en la Publicación Internacional Número WO 00/27819 y en la Patente

- 5 Europea Número EP 0 769 947; aquéllos descritos por Prewett y colaboradores, *Cancer Res*, Volumen 59, páginas 5209-5218 (1999); Yuan y colaboradores, *Proc Natl Acad Sci EUA*, Volumen 93, páginas 14765-14770 (1996); Zhu y colaboradores, *Cancer Res*, Volumen 58, páginas 3209-3214 (1998); y Mordenti y 10 colaboradores, *Toxicol Pathol*, Volumen 27, Número 1, páginas 14-21 (1999); en las Publicaciones Internacionales Números WO 00/37502 y WO 94/10202; ANGIOSTATINA, descrita por O'Reilly y 15 colaboradores, *Cell*, Volumen 79, páginas 315-328 (1994); ENDOSTATINA, descrita por O'Reilly y colaboradores, *Cell*, Volumen 88, páginas 277-285 (1997); amidas del ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; bevacizumab; o anticuerpos contra el factor de crecimiento endotelial vascular o anticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, por ejemplo, rhuMAb y RHUFab, el aptámero del factor de crecimiento endotelial vascular, por ejemplo, Macugon; inhibidores de FLT-4, los inhibidores de FLT-3, anticuerpo IgG1 de VEGFR-2, Angiozima (RPI 4610), y Bevacizumab (Avastin).

La terapia fotodinámica, como se utiliza en la presente, se refiere a la terapia que utiliza ciertos productos químicos conocidos como compuestos fotosensibilizantes para tratar o prevenir cánceres. Los ejemplos de la terapia fotodinámica incluyen el tratamiento con compuestos, tales como, por ejemplo, VISUDYNE y porfímero-sodio.

- 20 Los esteroides angiostáticos, como se utilizan en la presente, se refieren a los compuestos que bloquean o inhiben la angiogénesis, tales como, por ejemplo, anecortave, triamcinolona, hidrocortisona, 11-epihidrocotisol, cortexolona, 17-hidroxi-progesterona, corticosterona, desoxi-corticosterona, testosterona, estrona y dexametasona. "Implantes que contienen corticosteroides" se refieren a compuestos, tales como, por ejemplo, fluocinolona, dexametasona.

- 25 "Otros compuestos quimioterapéuticos" incluyen, pero no se limitan a, alcaloides de plantas, los compuestos y antagonistas hormonales; modificadores de la respuesta biológica, de preferencia linfocinas o interferones; oligonucleótidos anti-sentido o derivados de los oligonucleótidos; shARN o siARN; o compuestos varios, o compuestos con un mecanismo de acción diferente o desconocido.

- 30 La estructura de los compuestos activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales, se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de las bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo, IMS World Publications).

Ejemplos

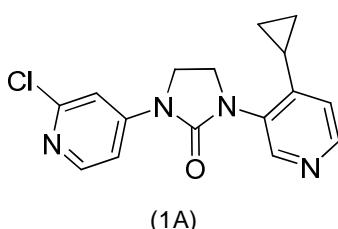
Las siguientes abreviaturas, utilizadas en los Ejemplos que se encuentran más adelante, tienen los significados correspondientes:

35	DBU	1,8-diazabiciclo-[5.4.0]-undec-7-eno
	DIPA	Di-isopropil-amina
	DPPA	Difenil-fosforil-azida
	DCM	Dicloro-metano (DCM)
	DCE	Dicloro-etano
40	DMA	N,N-dimetil-acetamida
	DMF	N,N-dimetil-formamida
	DMSO	Sulfóxido de dimetilo
	TEA	Trietil-amina
	THF	Tetrahidrofurano (THF)
45	NaBH(OAc) ₃	Triacetoxi-borohidruro de sodio
	Pd ₂ (dba) ₃	Tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0)
	Pd(PPh ₃) ₄	Tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0)
	PTSA	Ácido para-toluen-sulfónico
	TES	Trietil-silano

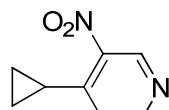
	LDA	Di-isopropil-amida de litio
	LiHMDS	Bis-(trimetil-silil)-amida de litio
	Xantphos	4,5-bis-(difenil-fosfino)-9,9-dimetil-xanteno
	TLC	Cromatografía de capa delgada
5	RMN	Resonancia magnética nuclear
	LCMS	Cromatografía de líquidos con Espectrometría de masas
	HPLC	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento
		El 3-oxo-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-2-carboxilato de bencilo está disponible en Combi-Blocks, Inc. (EUA), Maybridge (Reino Unido), o Interchim (Francia).

10 **Ejemplo 1**

Preparación de 1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (1A):



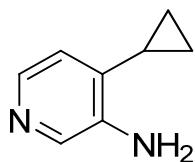
Preparación del Intermediario de 4-ciclopropil-3-nitro-piridina (I-1a):



(I-1a)

15 La 4-cloro-3-nitro-piridina (100 miligramos, 0.630 milímoles), y ácido ciclopropil-borónico (10.0 miligramos, 0.091 milímoles), se agregaron a una solución de xileno (3 mililitros) previamente purgada con argón (10 minutos). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 15 minutos adicionales, seguido por la adición de carbonato de potasio (174.35 miligramos, 1.26 milímoles), y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (34.5 miligramos, 0.063 milímoles).
20 La mezcla resultante se calentó a reflujo a 130°C durante la noche. La reacción se monitoreó mediante TLC (acetato de etilo al 30 % en hexano). La mezcla de reacción se enfrió y se concentró, para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 15 % en hexano) proporcionó 110 miligramos del producto (100 % de rendimiento). LCMS Pureza: 99 %, m/z = 25 165 ($\text{M}+1$).

Preparación del Intermediario de 4-ciclopropil-piridin-3-amina (I-1b):



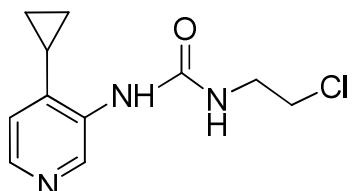
(I-1b)

30 Se agregaron polvo de zinc (223.2 miligramos, 3.41 milímoles), y una solución de cloruro de amonio (365 miligramos, 6.8 milímoles) a una solución agitada de 4-ciclopropil-3-nitro-piridina (I-1a: 70 miligramos, 0.426 milímoles) en tetrahidrofurano (THF) seco (2 mililitros) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 % en CHCl_3). La mezcla de reacción se filtró sobre un cojín de Celite, y se lavó con tetrahidrofurano (THF), y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró, para proporcionar 450 miligramos del producto (100 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.10 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.1 (bs, 2H), 1.75-1.60 (m, 1H), 1.10-0.95

(q, 2H), 0.70-0.60 (q, 2H). LCMS Pureza: 85 %, m/z=135.1 (M+1)

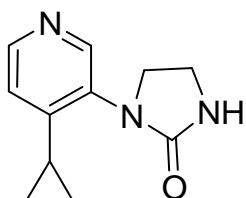
Preparación del Intermediario de 1-(2-cloro-etil)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-urea (I-1c):



(I-1c)

- 5 Se agregó por goteo el 1-cloro-2-isocianato-etano (472 mili-gramos, 4.477 milímoles) a una mezcla agitada de 4-ciclopropil-piridin-3-amina (I-1b: 400 miligramos, 2.78 milímoles) en tolueno (10 mililitros) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 % en CHCl₃). El producto crudo se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 % en CHCl₃) proporcionó 200 miligramos del producto (28 % de rendimiento).
- 10 ¹H RMN (DMSO-D₆, 400 MHz): δ 8.84 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08-8.07 (d, 1H), 6.97-6.94 (t, 1H), 6.88-6.87 (d, 1H), 3.69-3.66 (t, 2H), 3.46-3.42 (dd, 2H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.06-1.01 (q, 2H), 0.73-0.69 (q, 2H). LCMS Pureza: 97 %, m/z=240.1 (M+1).

Preparación del Intermediario de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d):



(I-1d)

- 15 La 1-(2-cloro-etil)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-urea (I-1c: 200 miligramos, 0.836 milímoles) en tetrahidrofurano (THF) seco se agregó por goteo a una mezcla agitada de NaH (40.16 miligramos, 1.67 milímoles) en tetrahidrofurano (THF) seco (5 mililitros) a 0°C durante un período de 10 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 % en CHCl₃). La mezcla de reacción se apagó con metanol, y se concentró, para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 % en CHCl₃) proporcionó 140 miligramos del producto (94 % de rendimiento).

¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.31-8.27 (m, 2H), 6.88-6.83 (m, 2H), 3.81-3.76 (t, 2H), 3.48-3.46 (t, 2H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.07-1.04 (q, 2H), 0.79-0.76 (q, 2H). LCMS Pureza: 97 % m/z=204.1 (M+1)

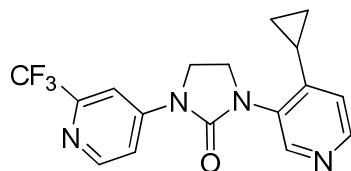
- 25 Preparación del compuesto del título de 1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (1A):

Se agregaron yoduro de cobre (6.5 miligramos, 0.034 mili-moles), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (4.8 miligramos, 0.034 milímoles), y fosfato de potasio (219.3 miligramos, 1.034 mili-moles) a una solución de 1,4-dioxano (5 mililitros) previamente purgada con nitrógeno (10 minutos). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 minutos, seguido por la adición de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 70 miligramos, 0.344 milímoles), y 2-cloro-4-yodo-piridina (99.09 miligramos, 0.413 mili-moles). La mezcla de reacción se calentó a refluo a 120°C durante la noche. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 % en cloroformo). La mezcla de reacción se enfrió y se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se concentró para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 % en CHCl₃) proporcionó 42 miligramos del producto (41 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.70-8.40 (m, 2H), 8.28-8.27 (d, 1H), 7.61-7.59 (dd, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.90 (bs, 1H), 4.09-4.02 (m, 4H), 2.0-1.96 (m, 1H), 1.17-1.12 (m, 2H), 0.87-0.83 (m, 2H). LCMS Pureza: 99 %, m/z=315 (M+1). HPLC Pureza: 95 %

Ejemplo 2

Síntesis de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona (2A):



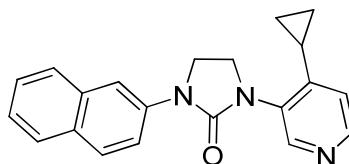
(2A)

Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 70 miligramos, 0.344 milímoles) se hizo reaccionar con la 4-bromo-2-(trifluoro-metil)-piridina (93.5 miligramos, 0.413 milímoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (6.5 miligramos, 0.034 milímoles), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (4.8 miligramos, 0.034 milímoles), y fosfato de potasio (219 miligramos, 1.034 milímoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante HPLC de preparación, proporcionó 40 miligramos del producto (33 % de rendimiento).

10 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.70-8.40 (m, 2H), 8.28-8.27 (d, 1H), 7.61-7.59 (dd, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.90 (bs, 1H), 4.16-4.04 (m, 4H), 2.2-1.95 (m, 1H), 1.17-1.12 (m, 2H), 0.90-0.84 (m, 2H). LCMS Pureza: 97 %, m/z = 349.1 (M+1). HPLC Pureza: 94 %

Ejemplo 3

Preparación de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(naftalen-2-il)-imidazolidin-2-ona (3A):

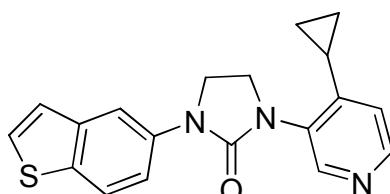


15 Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 70 miligramos, 0.344 milímoles) se hizo reaccionar con 2-bromo-naftaleno (85.68 miligramos, 0.413 milímoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (6.5 milígramos, 0.034 milímoles), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (4.8 milígramos, 0.034 milímoles), y fosfato de potasio (219 milígramos, 1.034 milímoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 % en CHCl_3), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 13 milígramos del producto (12 % de rendimiento).

25 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.70-8.30 (m, 2H), 8.15-8.12 (dd, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84-7.79 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.47-7.45 (t, 1H), 7.42-7.40 (t, 1H), 7.0-6.70 (m, 1H), 4.23-4.19 (t, 2H), 4.06-4.02 (t, 2H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.15-1.13 (m, 2H), 0.85-0.84 (m, 2H). LCMS Pureza: 100 %, m/z = 330.2 (M+1). HPLC Pureza: 98 %

Ejemplo 4

Preparación de 1-(benzo-[b]-tiofen-5-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (4A):



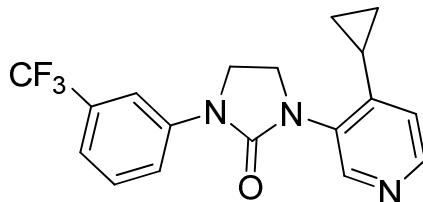
30 Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 70 miligramos, 0.344 milímoles) se hizo reaccionar con 5-bromo-benzo-[b]-tiofeno (88.1 miligramos, 0.413 milímoles) 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (6.5

miligramos, 0.034 milímoles), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (4.8 miligramos, 0.034 milímoles), y fosfato de potasio (219 miligramos, 1.034 milímoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante HPLC de preparación, proporcionó 15 mili-gramos del producto (13 % de rendimiento).

5 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.99-7.98 (d, 1H), 7.87-7.85 (d, 1H), 7.76-7.74 (dd, 1H), 7.47-7.46 (d, 1H), 7.32-7.31 (d, 1H), 6.82-6.80 (d, 1H), 4.17-4.14 (t, 2H), 4.03-3.99 (t, 2H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.15-1.11 (m, 2H), 0.86-0.82 (m, 2H). LCMS Pureza: 95 %, m/z = 336.1 (M+1). HPLC Pureza: 98 %.

Ejemplo 5

Preparación de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-imidazolidin-2-ona (5A):



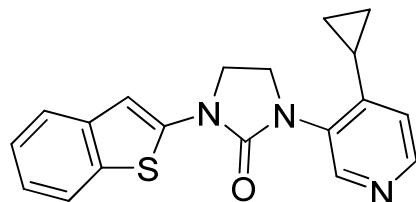
10 (5A)

Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 150 miligramos, 0.738 mili-moles) se hizo reaccionar con 1-bromo-3-(trifluoro-metil)-benceno (831 miligramos, 3.69 milímoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (14.0 miligramos, 0.073 milímoles), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (8.4 miligramos, 0.073 milímoles), y fosfato de potasio (469.9 miligramos, 2.21 milímoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1.5 % en CHCl_3) proporcionó 205 miligramos del producto (80 % de rendimiento).

15 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.70-8.40 (m, 2H), 7.90-7.84 (t, 2H), 7.51-7.47 (t, 1H), 7.35-7.27 (t, 1H), 6.85 (bs, 1H), 4.13-4.08 (t, 2H), 4.03-3.99 (t, 2H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.16-1.11 (m, 2H), 0.86-0.82 (m, 2H). LCMS Pureza: 94 %, m/z = 348.1 (M+1). HPLC Pureza: 96 %.

Ejemplo 6

Preparación de 1-(benzo-[b]-tiofen-2-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (6A):



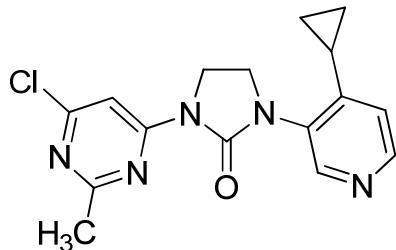
(6A)

20 Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 150 miligramos, 0.738 mili-moles) se hizo reaccionar con 2-bromo-benzo-[b]-tiofeno (188 mili-gramos, 0.886 milímoles), 1,4-dioxano (6 mililitros), yoduro de cobre (14.0 miligramos, 0.0739 milímoles), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (10.5 miligramos, 0.0739 milímoles), y fosfato de potasio (470 miligramos, 2.21 milímoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 0.5 % en CHCl_3) proporcionó 85 miligramos del producto (34 % de rendimiento).

25 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.60-8.30 (m, 2H), 7.74-7.72 (d, 1H), 7.63-7.60 (d, 1H), 7.33-7.19 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.20-4.04 (m, 4H), 2.10 a 2.0 (m, 1H), 1.16-1.10 (m, 2H), 0.85-0.80 (m, 2H). LCMS Pureza: 90 %, m/z = 336.1 (M+1). HPLC Pureza: 95 %.

Ejemplo 7

Preparación de 1-(6-cloro-2-metil-pirimidin-4-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (7A):

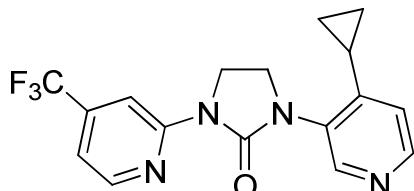


(7A)

- Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 100 miligramos, 0.492 mili-moles) se hizo reaccionar con 4,6-dicloro-2-metil-pirimidina (80.2 miligramos, 0.492 milímoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (9.3 miligramos, 0.049 milímoles), trans-N,N'-dimetil-ciclo-hexan-1,2-diamina (6.9 miligramos, 0.049 milímoles), y fosfato de potasio (313 miligramos, 1.47 milímoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 % en CHCl₃) proporcionó 25 miligramos del producto (15 % de rendimiento).
- 10 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.55-8.40 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.30-4.26 (q, 2H), 3.99-3.95 (q, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.16-1.11 (m, 2H), 0.86-0.81 (m, 2H). LCMS Pureza: 97 %, m/z = 330.1(M+1). HPLC Pureza: 98 %.

Ejemplo 8

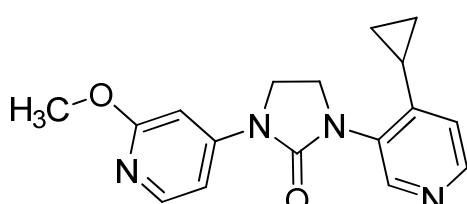
Preparación de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(4-(trifluoro-metil)-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona (8A):



- 15 Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 150 miligramos, 0.738 mili-moles) se hizo reaccionar con 2-bromo-4-(trifluoro-metil)-piridina (200.3 miligramos, 0.88 milímoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (14.03 miligramos, 0.073 milímoles), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (10.49 miligramos, 0.073 milímoles), y fosfato de potasio (469.9 miligramos, 2.21 milímoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 % en CHCl₃) proporcionó 182.5 miligramos del producto (71 % de rendimiento).
- 25 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.64 (s, 1H), 8.48-8.46 (d, 2H), 7.17-7.15 (d, 2H), 6.95-6.75 (bs, 1H), 4.34-4.29 (t, 2H), 4.01-3.96 (t, 2H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.17-1.10 (m, 2H), 0.86-0.81 (m, 2H). LCMS Pureza: 98 %, m/z = 349.0(M+1). HPLC Pureza: 98 %.

Ejemplo 9

Preparación de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2-metoxi-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona (9A):

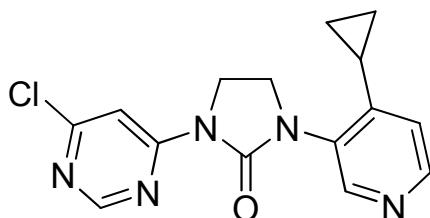


Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 100 miligramos, 0.492 mili-moles) se hizo reaccionar con 4-bromo-2-metoxi-piridina (111.1 miligramos, 0.591 milímoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (9.39 miligramos, 0.049 milímoles), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (6.98 miligramos, 0.049 milímoles), y fosfato de potasio (312.9 miligramos, 1.476 milímoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 % en CHCl₃) proporcionó 80 miligramos del producto (52 % de rendimiento).

5 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.70-8.25 (m, 2H), 8.08-8.06 (d, 1H), 7.46-7.44 (dd, 1H), 6.90-6.80 (bs, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.03-4.0 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.14-1.10 (m, 2H), 0.85-0.81 (m, 2H). LCMS Pureza: 100 %, m/z = 311.3(M+1). HPLC Pureza: 96 %.

Ejemplo 10

Preparación de 1-(6-cloro-pirimidin-4-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (10A):



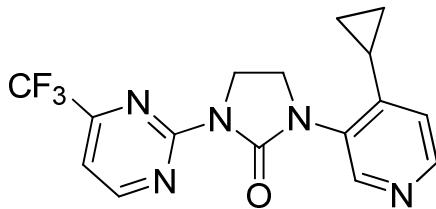
(10A)

15 Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 120 miligramos, 0.591 mili-moles) se hizo reaccionar con 4,6-dicloro-pirimidina (88.07 milígramos, 0.591 milímoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (11.21 milígramos, 0.059 milímoles), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (8.39 milígramos, 0.059 milímoles), y fosfato de potasio (375.96 milígramos, 1.77 milímoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 0.5 % en CHCl₃) proporcionó 15.3 milígramos del producto (9 % de rendimiento).

20 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.67 (s, 1H), 8.60-8.40 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.32-4.26 (t, 2H), 4.0-3.97 (t, 2H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.17-1.11 (m, 2H), 0.87-0.81 (m, 2H). LCMS Pureza: 100 %, m/z = 316.1 (M+1). HPLC Pureza: 95 %.

Ejemplo 11

Preparación de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)-pirimidin-2-il)-imidazolidin-2-ona (11A):



(11A)

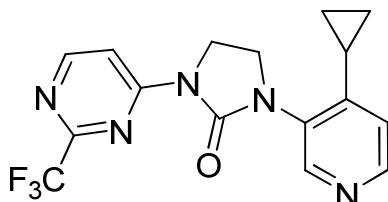
30 Se agregaron Xantphos (23 milígramos, 0.049 milímoles) y Pd₂(dba)₃ (22.5 milígramos, 0.024 milímoles) a una solución de carbonato de cesio (400 milígramos, 1.23 milímoles) en tolueno (5 mililitros) previamente purgada con nitrógeno (20 minutos). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 minutos, seguido por la adición de la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 100 milígramos, 0.492 milímoles), y 2-cloro-4-(trifluorometil)-pirimidina (0.06 mililitros, 0.54 milímoles). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 110°C durante 16 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 % en cloroformo). La mezcla de reacción se enfrió, se filtró, y el filtrado se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se concentró para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1.5 % en cloroformo) proporcionó 60 milígramos del producto (35 % de rendimiento).

35 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.95-8.93 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.44-8.43 (d, 1H), 7.29-7.28 (d, 1H), 6.83-6.82 (d,

1H), 4.36-4.32 (t, 2H), 4.0-3.96 (t, 2H), 2.10 a 2.0 (m, 1H), 1.15-1.11 (m, 2H), 0.84-0.82 (m, 2H). LCMS Pureza: 100 %, m/z = 350.1 (M+1). HPLC Pureza: 97 %.

Ejemplo 12

Preparación de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2-(trifluoro-metil)-pirimidin-4-il)-imidazolidin-2-ona (12A):



5

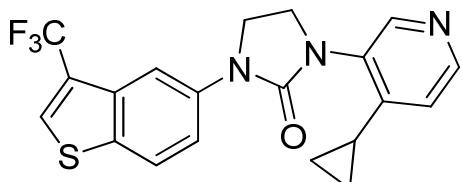
(12A)

Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 100 miligramos, 0.492 mili-moles) se hizo reaccionar con 4-cloro-2-(trifluoro-metil)-pirimidina (108 miligramos, 0.591 milimoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (9.3 miligramos, 0.049 milimoles), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (6.9 miligramos, 0.049 milimoles), y fosfato de potasio (313 miligramos, 1.47 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 % en CHCl₃), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 20 miligramos del producto (12 % de rendimiento).

15 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.64-8.63 (d, 1H), 8.48-8.44 (m, 3H), 6.84-6.83 (d, 1H), 4.38-4.34 (t, 2H), 4.04-4.00 (t, 2H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.17-1.13 (m, 2H), 0.87-0.84 (m, 2H). LCMS Pureza: 98 %, m/z = 350.1 (M+1). HPLC Pureza: 99 %.

Ejemplo 13

Preparación de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(3-(trifluoro-metilo)-benzo-[b]-tiofen-5-il)-imidazolidin-2-ona (13A):



20

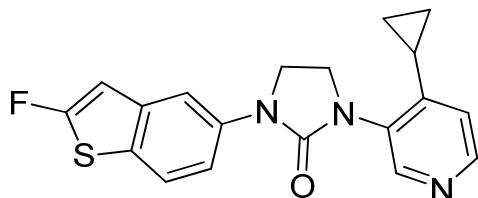
(13A)

Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 100 miligramos, 0.492 mili-moles) se hizo reaccionar con 5-bromo-3-(trifluoro-metilo)-benzo-[b]-tiofeno (151 miligramos, 0.54 milimoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (9.3 miligramos, 0.049 milimoles), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (6.9 miligramos, 0.049 milimoles), y fosfato de potasio (313 miligramos, 1.47 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 0.5 % en CHCl₃), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 15.4 miligramos del producto (8 % de rendimiento).

30 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.43-8.41 (d, 1H), 8.15-8.12 (dd, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.88-7.85 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.81-6.79 (d, 1H), 4.18-4.15 (m, 2H), 4.05-4.02 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.15-1.11 (m, 2H), 0.84-0.82 (m, 2H). LCMS Pureza: 98 %, m/z = 404.1 (M+1). HPLC Pureza: 97 %.

Ejemplo 14

Preparación de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2-fluoro-benzo-[b]-tiofen-5-il)-imidazolidin-2-ona (14A):

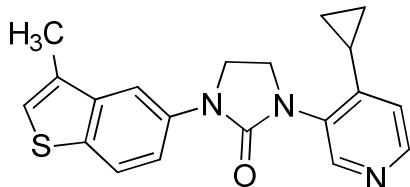


(14A)

- Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el paso 5 del Ejemplo 1, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 145 miligramos, 0.714 mili-moles) se hizo reaccionar con 5-bromo-2-fluoro-benzo-[b]-tiofeno (165 miligramos, 0.714 milímoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (13.6 miligramos, 0.071 milímoles), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (10.1 miligramos, 0.071 milímoles), y fosfato de potasio (454 miligramos, 2.14 milímoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 0.5-1 % en CHCl_3), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 53 miligramos del producto (21 % de rendimiento).
- ⁵ ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.50 (s, 1H), 8.42-8.40 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 6.81-6.79 (d, 1H), 6.69-6.68 (d, 1H), 4.14-4.09 (t, 2H), 4.02-3.96 (t, 2H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.16-1.09 (m, 2H), 0.88-0.82 (m, 2H). LCMS Pureza: 100 %, m/z = 354.3 (M+1). HPLC Pureza: 98 %.
- ¹⁰ ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.50 (s, 1H), 8.42-8.40 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 6.81-6.79 (d, 1H), 6.69-6.68 (d, 1H), 4.14-4.09 (t, 2H), 4.02-3.96 (t, 2H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.16-1.09 (m, 2H), 0.88-0.82 (m, 2H). LCMS Pureza: 100 %, m/z = 354.3 (M+1). HPLC Pureza: 98 %.

Ejemplo 15

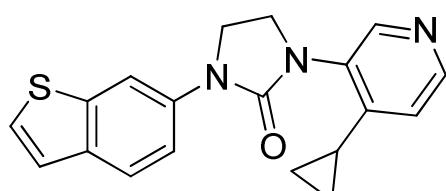
Preparación de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(3-metil-benzo-[b]-tiofen-5-il)-imidazolidin-2-ona (15A):



- ¹⁵ Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 100 miligramos, 0.492 mili-moles) se hizo reaccionar con 5-bromo-3-metil-benzo-[b]-tiofeno (122.4 miligramos, 0.541 milímoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (9.3 miligramos, 0.049 milímoles), trans-N,N'-dimetil-ciclo-hexan-1,2-diamina (5.6 miligramos, 0.049 milímoles), y fosfato de potasio (313 miligramos, 1.477 milímoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 % en CHCl_3) proporcionó 100 miligramos del producto (58 % de rendimiento).
- ²⁰ ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.70-8.30 (m, 2H), 7.94-7.93 (d, 1H), 7.83-7.81 (d, 1H), 7.66-7.64 (dd, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.19-4.15 (m, 2H), 4.03-3.99 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.12-2.08 (m, 1H), 1.15-1.10 (m, 2H), 0.85-0.81 (m, 2H). LCMS Pureza: 93 %, m/z = 458.1 (M+1). HPLC Pureza: 95 %.

Ejemplo 16

Preparación de 1-(benzo-[b]-tiofen-6-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (16A):



- ³⁰ Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 100 miligramos, 0.492 mili-moles) se hizo reaccionar con 6-

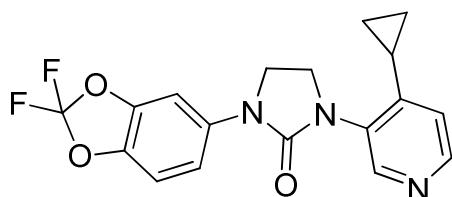
bromo-benzo-[b]-tiofeno (195 mili-gramos, 0.541 milímoles), 1,4-dioxano (6 mililitros), yoduro de cobre (9.3 miligramos, 0.049 milímoles), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (6.9 miligramos, 0.049 milímoles), y fosfato de potasio (260 miligramos, 1.23 milímoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 0.5 % en CHCl₃) proporcionó 120 miligramos del producto (73 % de rendimiento).

5

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 9.20-8.20 (m, 2H), 8.11 (d, 1H), 7.81-7.79 (d, 1H), 7.72-7.69 (dd, 1H), 7.35-7.34 (d, 1H), 7.29-7.27 (d, 1H), 7.15-6.55 (bs, 1H), 4.17-4.13 (m, 2H), 4.03-3.99 (m, 2H), 2.10 a 2.05 (m, 1H), 1.14-1.10 (m, 2H), 0.88-0.81 (m, 2H). LCMS Pureza: 95 %, m/z = 336.1 (M+1). HPLC Pureza: 97 %.

Ejemplo 17

10 Preparación de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2,2-difluoro-benzo-[d][1,3]-dioxol-5-il)-imidazolidin-2-ona (17A):



(17A)

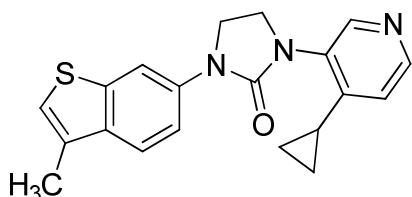
Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 100 miligramos, 0.492 mili-moles) se hizo reaccionar con 5-bromo-2,2-difluoro-benzo-[d][1,3]-dioxol (128.4 miligramos, 0.541 milímoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (9.3 miligramos, 0.049 milímoles), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (5.6 miligramos, 0.049 milímoles), y fosfato de potasio (313.6 miligramos, 1.447 milímoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2.0 % en CHCl₃) proporcionó 105 miligramos del producto (60 % de rendimiento).

15

20 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.60-8.40 (d, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.81-6.80 (d, 1H), 4.06-3.95 (m, 4H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.14-1.09 (m, 2H), 0.84-0.80 (m, 2H). LCMS Pureza: 95 %, m/z = 360.1 (M+1). HPLC Pureza: 98 %.

Ejemplo 18

Preparación de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(3-metil-benzo-[b]-tiofen-6-il)-imidazolidin-2-ona (18A):



25

(18A)

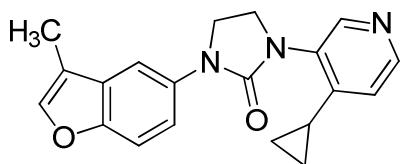
Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 100 miligramos, 0.492 mili-moles) se hizo reaccionar con 6-bromo-3-metil-benzo-[b]-tiofeno (112 miligramos, 0.492 milímoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (9.3 miligramos, 0.049 milímoles), trans-N,N'-dimetil-ciclo-hexan-1,2-diamina (7.0 miligramos, 0.049 milímoles), y fosfato de potasio (313.6 miligramos, 1.447 milímoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2.0 % en CHCl₃) proporcionó 45 miligramos del producto (26 % de rendimiento).

30

35 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.60-8.40 (m, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.69-7.67 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.82 (bs, 1H), 4.20-4.10 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.15-1.10 (m, 2H), 0.85-0.82 (m, 2H). LCMS Pureza: 100 %, m/z = 350.1 (M+1). HPLC Pureza: 98 %.

Ejemplo 19

Preparación de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(3-metil-benzo-furan-5-il)-imidazolidin-2-ona (19A):



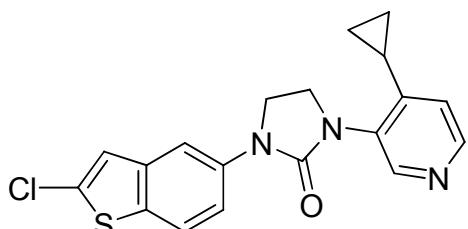
(19A)

Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 100 miligramos, 0.492 mili-moles) se hizo reaccionar con 5-bromo-3-metil-benzo-furan (125 mili-gramos, 0.5904 milímoles), 1,4-dioxano (4 mililitros), yoduro de cobre (10 miligramos, 0.0492 milímoles), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (7.0 miligramos, 0.0492 milímoles), y fosfato de potasio (313 miligramos, 1.476 milímoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1.0 % en CHCl₃) proporcionó 69 miligramos del producto (42 % de rendimiento).

10 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.80-8.30 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.55-7.30 (m, 2H), 6.90-6.70 (bs, 1H), 4.13-4.10 (t, 2H), 4.01-3.96 (t, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.20-1.10 (m, 2H), 0.92-0.80 (m, 2H). LCMS Pureza: 91 %, m/z = 334.1 (M+1). HPLC Pureza: 95 %.

Ejemplo 20

Preparación de 1-(2-cloro-benzo-[b]-tiofen-5-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (20A):



15 (20A)

Preparación del Intermediario de 5-bromo-2-cloro-benzo-[b]-tiofeno (I-20a):

Se agregó por goteo n-butil-litio (0.64 mililitros, 1.2 milímoles) a una solución de di-isopropil-amina (0.25 mililitros, 1.5 milímoles) en tetrahidrofurano (THF) seco a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante un período de 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 30 minutos; a esto se le agregó 5-bromo-benzo-[b]-tiofeno (200 miligramos, 0.938 milímoles) en tetrahidro-furano (THF) seco a -78°C, se continuó agitando durante 30 minutos adicionales a -78°C, seguido por la adición de N-cloro-succinamida (225 miligramos, 1.68 milímoles) en tetrahidrofurano (THF) seco a -78°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (100 % de hexano). La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y cloruro de amonio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró, para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 % de hexano) proporcionó 70 miligramos del producto (30 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.815-7.811 (d, 1H), 7.57-7.55 (d, 1H), 7.44-7.41 (dd, 1H), 7.12 (s, 1H).

30 Preparación del compuesto del título de 1-(2-cloro-benzo-[b]-tiofen-5-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (20A):

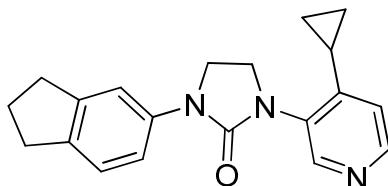
Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 100 miligramos, 0.491 mili-moles) se hizo reaccionar con 5-bromo-2-cloro-benzo-[b]-tiofeno (134.6 miligramos, 0.541 milímoles), yoduro de cobre (9.3 mili-gramos, 0.049 milímoles), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (7.0 miligramos, 0.0491 milímoles), fosfato de potasio (260.9 mili-gramos, 1.23 milímoles), y 1,4-dioxano (5 mililitros), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1.5 % en dicloro-metano (DCM)), proporcionó 60.0 miligramos del producto (33 % de rendimiento).

40 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHZ): δ 8.90 (s, 1H), 8.52-8.51 (d, 1H), 7.82-7.81 (d, 1H), 7.71-7.68 (d, 1H), 7.61-7.58 (dd, 1H), 7.17-7.15 (t, 2H), 4.19-4.08 (m, 4H), 2.34-2.29 (m, 1H), 1.50-1.45 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H). LCMS

Pureza: 92 %, m/z = 370.0 (M+1). HPLC Pureza: 94 %.

Ejemplo 21

Preparación de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-imidazolidin-2-ona (21A):



5

(21A)

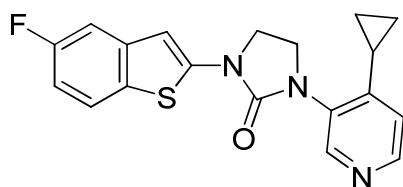
Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 100 miligramos, 0.492 mili-moles) se hizo reaccionar con 5-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno (132 miligramos, 0.5418 milímoles), 1,4-dioxano (4 mililitros), yoduro de cobre (9.5 miligramos, 0.0492 milímoles), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (7.0 miligramos, 0.0492 milímoles), y fosfato de potasio (261 miligramos, 1.231 milímoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1.5 % en CHCl₃) proporcionó 12 miligramos del producto (8 % de rendimiento).

10

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.01-7.97 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.34-6.90 (m, 3H), 6.83-6.81 (d, 1H), 4.10-3.85 (m, 4H), 3.0 a 2.8 (m, 4H), 2.15-1.95 (m, 3H), 1.15-1.05 (m, 2H), 0.85-0.75 (m, 2H). LCMS Pureza: 95 %, m/z = 320.1 (M+1). HPLC Pureza: 97 %.

Ejemplo 22

Preparación de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(5-fluoro-benzo-[b]-tiofen-2-il)-imidazolidin-2-ona (22A):



(22A)

20 Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 100 miligramos, 0.4926 mili-moles) se hizo reaccionar con 2-bromo-5-fluoro-benzo-[b]-tiofeno (125 miligramos, 0.5418 milímoles), 1,4-dioxano (4 mililitros), yoduro de cobre (9.3 miligramos, 0.0492 milímoles), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (7.0 miligramos, 0.0492 milímoles), y fosfato de potasio (261 miligramos, 1.231 milímoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 0.5 % en CHCl₃) proporcionó 85 miligramos del producto (49 % de rendimiento).

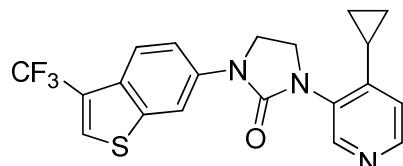
25

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.55-8.40 (m, 2H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.0-6.90 (m, 1H), 6.85-6.75 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.20-4.0 (m, 4H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.20-1.10 (m, 2H), 0.90-0.82 (m, 2H). LCMS Pureza: 98 %, m/z = 354.1 (M+1), HPLC Pureza: 93 %.

30

Ejemplo 23

Preparación de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(3-(trifluorometil)-benzo-[b]-tiofen-6-il)-imidazolidin-2-ona (23A):



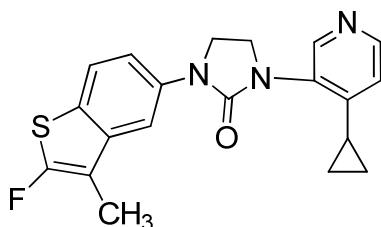
(23A)

Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 170 miligramos, 0.837 mili-moles) se hizo reaccionar con 6-bromo-3-(trifluoro-metil)-benzo-[b]-tiofeno (259 miligramos, 0.921 milimoles), 1,4-dioxano (8 mililitros), yoduro de cobre (15.9 miligramos, 0.083 milimoles), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (11.9 miligramos, 0.083 milimoles), y fosfato de potasio (533 miligramos, 2.51 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 0.4 % en CHCl_3) proporcionó 15 miligramos del producto (4 % de rendimiento).

5 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.70-8.40 (m, 2H), 8.29-8.28 (d, 1H), 7.9-7.89 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70-7.66 (dd, 1H), 6.84-6.80 (bs, 1H), 4.2-4.13 (m, 2H), 4.04-3.99 (m, 2H), 2.10 a 2.05 (m, 1H), 1.16-1.09 (m, 2H), 0.86-0.82 (m, 2H). LCMS Pureza: 95 %, m/z = 404.1 (M+1). HPLC Pureza: 95 %.

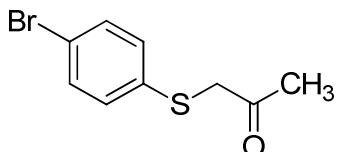
Ejemplo 24

Preparación de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2-fluoro-3-metil-benzo-[b]-tiofen-5-il)-imidazolidin-2-ona (24A):



(24A)

15 Preparación del Intermediario de 1-(4-bromo-fenil-sulfanil)-propan-2-ona (I-24a):

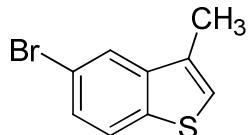


(I-24a)

20 Se agregaron 1-cloro-propan-2-ona (1.0 gramo, 11.63 mili-moles), y carbonato de potasio (2.9 gramos, 21.15 milimoles), a una solución de 4-bromo-bencenotiol (2.0 gramos, 10.58 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (5.0 mililitros) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se monitoreó mediante TLC (100 % de hexano). La mezcla de reacción se apagó con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró, para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 % en cloroformo) proporcionó 2.0 gramos del producto (80 % de rendimiento).

25 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.44-7.4 (d, 2H), 7.22-7.16 (d, 2H), 3.6 (s, 2H), 2.25 (s, 3H).

Preparación del Intermediario de 5-bromo-3-metil-benzo-[b]-tiofeno (I-24b):



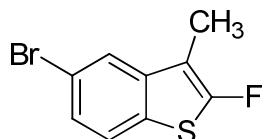
(I-24b)

30 Se agregó poli-ácido fosfórico (7 gramos) a una solución de 1-(4-bromo-fenil-sulfanil)-propan-2-ona (I-24a: 2.0 gramos, 8.163 mili-moles) en tolueno (10 mililitros), y la mezcla resultante se calentó a 100°C durante 5 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (100 % de hexano). La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se apagó con hielo, se basificó con carbonato de potasio (pH de aproximadamente 8), y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 % de hexano) proporcionó 1.2 gramos del producto (66 % de rendimiento).

35 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.856-7.85 (d, 1H), 7.72-7.69 (d, 1H), 7.45-7.41 (dd, 1H), 7.11 (s, 1H), 2.4 (s,

3H).

Preparación del Intermediario de 5-bromo-2-fluoro-3-metil-benzo-[b]-tiofeno (I-24c):



(I-24c)

- 5 Empleando condiciones de reacción y un procesamiento análogo a como se describen en el Ejemplo 20 anterior para la preparación del I-20a, el 5-bromo-3-metil-benzo-[b]-tiofeno (I-24b: 500 miligramos, 2.192 milímoles) en tetrahidrofurano (THF) seco se hizo reaccionar con N-fluoro-bencen-sulfonimida (1.2 gramos, 3.94 milímoles), di-isopropil-amina (266.2 miligramos, 2.6315 milímoles), y n-butil-litio (1.3 mililitros, 2.6315 milímoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano) proporcionó 120 miligramos del producto (22 % de rendimiento).
- 10

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.72-7.68(d, 1H), 7.54-7.5(d, 1H), 7.44-7.39 (dd, 1H), 2.11 (s, 3H).

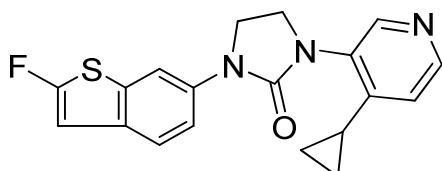
Preparación del compuesto del título de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2-fluoro-3-metil-benzo-[b]-tiofen-5-il)-imidazolidin-2-ona (24A):

- 15 Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 100 miligramos, 0.4926 mili-moles) se hizo reaccionar con 5-bromo-2-fluoro-3-metil-benzo-[b]-tiofeno (I-24c: 120 miligramos, 0.4926 milímoles), yoduro de cobre (9.3 miligramos, 0.04926 milímoles), trans-N, N'-dimetil-ciclohexan-1, 2-diamina (7.0 miligramos, 0.04926 milímoles), fosfato de potasio (313 miligramos, 1.4778 milímoles), y 1,4-dioxano (5 mililitros), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 % en cloroformo) proporcionó 120 miligramos del producto (66 % de rendimiento).
- 20

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.70-8.30 (m, 2H), 7.88-7.87 (d, 1H), 7.63-7.61 (d, 1H), 7.54-7.52 (dd, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.16-4.12 (m, 2H), 4.02-3.98 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.13-1.10 (m, 2H), 0.85-0.81 (m, 2H). LCMS Pureza: 96 %, m/z = 368.1 (M+1). HPLC Pureza: 97 %.

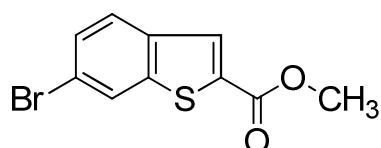
Ejemplo 25

- 25 Preparación de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2-fluoro-benzo-(b)tiofen-6-il)-imidazolidin-2-ona (25A):



(25A)

Preparación del Intermediario de metil-éster del ácido 6-bromo-benzo-[b]-tiofen-2-carboxílico (I-25a):



30

(I-25a)

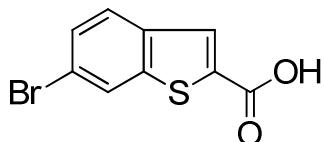
Se agregaron TEA (1.29 gramos, 12.85 milímoles) y metil-éster de ácido mercapto-acético (1.14 gramos, 10.83 milímoles) al acetonitrilo (50 mililitros) previamente purgado con argón (10 minutos). Esto fue seguido por la adición de 4-bromo-2-fluoro-benzaldehído (2 gramos, 9.852 milímoles), y la mezcla resultante se

calentó a reflujo a 85°C durante la noche. La reacción se monitoreó mediante TLC (acetato de etilo al 20 % en hexano). La mezcla de reacción se enfrió, se concentró, se basificó con una solución de NaOH al 10 %, y se extrajo con acetato de etilo, para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5 % en hexano) proporcionó 2.4 gramos del producto (90 % de rendimiento).

5

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.18-8.0 (dd, 2H), 7.8-7.7 (d, 1H), 7.65-7.59 (dd, 1H), 4.1-4.0 (s, 3H).

Preparación del Intermediario de ácido 6-bromo-benzo-[b]-tiofen-2-carboxílico (I-25b):



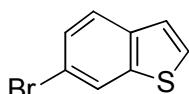
(I-25b)

10 Se agregaron LiOH.H₂O (1.85 gramos, 44 milimoles) y agua (20 mililitros) a una solución agitada del metil-éster del ácido 6-bromo-benzo-[b]-tiofen-2-carboxílico (I-25a: 2.4 gramos, 8.85 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (25 mililitros), a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (100 % de acetato de etilo). La mezcla de reacción se concentró, se acidificó con HCl 2N, se filtró, y el residuo se lavó con n-hexano, para proporcionar 1.9 gramos del producto (84 % de rendimiento).

15

¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 14.0-14.03 (b, 1H), 8.4-8.39 (d, 1H), 8.28-8.1 (d, 1H), 8.18-8.0 (d, 1H), 7.78-7.62 (dd, 1H). LCMS Pureza: 99 %, m/z = 255.9 (M+1).

Preparación del Intermediario de 6-bromo-benzo-[b]-tiofeno (I-25c):



20

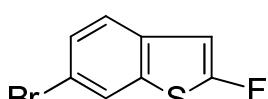
(I-25c)

Se agregó DBU (1.21 gramos, 8.00 milimoles) a una solución agitada del ácido 6-bromo-benzo-[b]-tiofen-2-carboxílico (I-25b: 2.4 gramos, 8.85 milimoles) en N,N-dimetil-acetamida (4 mililitros), a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se calentó en microondas a 200°C durante 1 hora. La reacción se monitoreó mediante TLC (acetato de etilo al 50 % en hexano). La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 % de hexano), para proporcionar 320 miligramos del producto (78 % de rendimiento).

25

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.18-8.0 (d, 1H), 7.7-7.6 (d, 1H), 7.5-7.59 (d, 1H), 7.59-7.42 (d, 1H), 7.3-7.29 (d, 1H).

Preparación del Intermediario de 6-bromo-2-fluoro-benzo-[b]-tiofeno (I-25d):



30

(I-25d)

Utilizando condiciones de reacción y reactivos análogos a como se describen en el Ejemplo 20, para la preparación del I-20a, el 6-bromo-benzo-[b]-tiofeno (I-25c: 0.5 gramos, 2.347 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) seco se hizo reaccionar con N-fluoro-bencen-sulfonimida (1.33 gramos, 4.22 milimoles), n-butil-litio (1.76 mililitros, 3.52 milimoles), y di-isopropil-amina (0.57 mililitros, 3.99 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 % de hexano)

35

proporcionó 176 miligramos del producto (33 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.97-7.82 (d, 1H), 7.56-7.52 (dd, 2H), 6.5-6.3 (d, 1H).

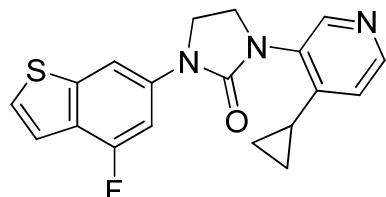
Preparación del compuesto del título de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2-fluoro-benzo-[b]tiofen-6-il)-imidazolidin-2-ona (25A):

- 5 Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 150 miligramos, 0.738 milimoles) se hizo reaccionar con 6-bromo-2-fluoro-benzo-[b]-tiofeno (I-25d: 170.6 miligramos, 0.738 milimoles), yoduro de cobre (14.2, 0.071 milimoles), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (10.2 miligramos, 0.071 milimoles), fosfato de potasio (469.9 miligramos, 2.21 milimoles), y 1,4-dioxano (5 mililitros), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 % en CHCl₃), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 11.6 miligramos del producto (4 % de rendimiento).
- 10

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.51 (s, 1H), 8.42-8.41 (d, 1H), 8.04-8.03 (d, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 6.81-6.80 (d, 1H), 6.66-6.65 (d, 1H), 4.14-4.10 (m, 2H), 4.02-3.97 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.21-1.10 (m, 2H), 0.88-0.81 (m, 2H). LCMS Pureza: 99 %, m/z = 354.1 (M+1). HPLC Pureza: 91 %.

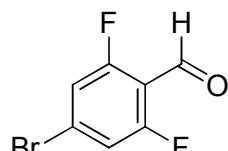
15 Ejemplo 26

Preparación de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(4-fluoro-benzo-[b]-tiofen-6-il)-imidazolidin-2-ona (26A):



(26A)

Preparación del Intermediario 4-bromo-2,6-difluoro-benzaldehído (I-26a):



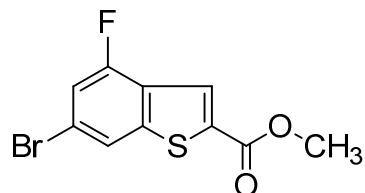
20

(I-26a)

- Utilizando condiciones de reacción y reactivos análogos a como se describen en el Ejemplo 20, para la preparación del I-20a anterior, el 1-bromo-3,5-difluoro-benceno (2 gramos, 2.10.36 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) se hizo reaccionar con N,N-dimetil-formamida (DMF) (1.43 gramos, 19.68 milimoles), n-butil-litio (1.56 mililitros, 12.4 milimoles), y di-isopropil-amina (0.57 mililitros, 15.5 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 2 % en hexano) proporcionó 1.35 gramos del producto (61 % de rendimiento).
- 25

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 11.5-11.0 (s, 1H), 7.4-7.2 (dd, 2H).

Preparación del Intermediario de metil-éster del ácido 6-bromo-4-fluoro-benzo-[b]-tiofen-2-carboxílico (I-26b):



30

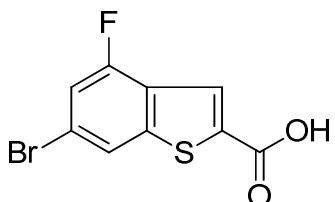
(I-26b)

Utilizando condiciones de reacción y reactivos análogos a como se describen en el Ejemplo 25 para la

5 preparación del I-25a, el 4-bromo-2,6-difluoro-benzaldehído (I-26a: 2.8 gramos, 12.8 mili-moles) se hizo reaccionar con trietil-amina (1.66 gramos, 16.47 mili-moles), metil-éster de ácido mercapto-acético (1.47 gramos, 13.83 milímoles), y acetonitrilo (50 mililitros), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 2 % en hexano) proporcionó 2.3 gramos del producto (64 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.098 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 3.96 (s, 3H).

Preparación del Intermediario de ácido 6-bromo-4-fluoro-benzo-[b]-tiofen-2-carboxílico (I-26c):

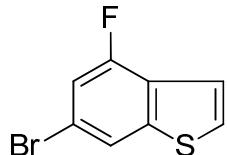


(I-26c)

10 Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 25 para la preparación del I-25b anterior, el metil-éster del ácido 6-bromo-4-fluoro-benzo-[b]-tiofen-2-carboxílico (I-26b: 2.3 gramos, 7.85 milímoles) en tetrahidrofurano (THF) (25 mililitros) se hidrolizó con LiOH (1.65 gramos, 39.38 mili-moles) y agua (20 mililitros), para proporcionar 1.9 gramos del producto (83 % de rendimiento).

¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 14.0-14.03 (b, 1H), 8.38-8.32 (d, 1H), 8.18-8.0 (s, 1H), 7.7-7.6 (dd, 1H).

15 Preparación del Intermediario de 6-bromo-4-fluoro-benzo-[b]-tiofeno (I-26d):



(I-26d)

20 Utilizando condiciones de reacción y reactivos análogos a como se describen en el Ejemplo 25 para la preparación del I-25c anterior, el ácido 6-bromo-4-fluoro-benzo-[b]-tiofen-2-carboxílico (I-26c: 1.8 gramos, 6.47 milímoles) en N,N-dimetil-acetamida (4 mili-litros), y DBU (4.0 gramos, 26.54 milímoles), se calentaron en microondas para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 % de hexano) proporcionó 1.45 gramos del producto (97 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.9-7.8 (d, 1H), 7.5-7.48 (dd, 2H), 7.3-7.22 (d, 1H).

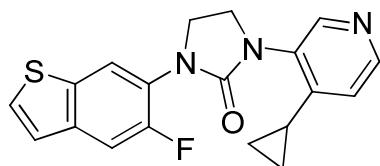
25 Preparación del compuesto del título de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(4-fluoro-benzo-[b]-tiofen-6-il)-imidazolidin-2-ona (26A):

30 Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 120 miligramos, 0.591 mili-moles) se hizo reaccionar con 6-bromo-4-fluoro-benzo-[b]-tiofeno (I-26d: 163.6 miligramos, 0.738 milímoles), yoduro de cobre (11.2 miligramos, 0.059 milímoles), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (8.9 miligramos, 0.0591 milímoles), fosfato de potasio (375.9 miligramos, 1.7 milímoles), y 1,4-dioxano (5 mililitros). La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 0.3 % en CHCl₃) proporcionó 51.2 miligramos del producto (26 % de rendimiento).

35 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 9.20-8.20 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.61-7.57 (dd, 1H), 7.40-7.37 (d, 1H), 7.35-7.32 (d, 1H), 6.83-6.81 (d, 1H), 4.15-4.10 (m, 2H), 4.03-4.00 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.15-1.10 (m, 2H), 0.88-0.82 (m, 2H). LCMS Pureza: 93 %, m/z = 354.1 (M+1). HPLC Pureza: 94 %.

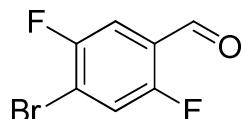
Ejemplo 27

Preparación de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(5-fluoro-benzo-[b]-tiofen-6-il)-imidazolidin-2-ona (27A):



(27A)

Preparación del Intermediario de 4-bromo-2, 5-difluoro-benzaldehído (I-27a):

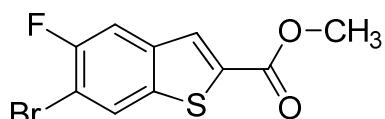


(I-27a)

Se agregó por goteo n-butil-litio (3.6 mililitros, 7.7 milímoles) a una solución de 1,4-dibromo-2,5-difluorobenceno (2 gramos, 7.35 milímoles) en éter seco a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos. Esto fue seguido por la adición de N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.85 mililitros, 11.03 milímoles) en tetrahidrofurano (THF) seco. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se monitoreó mediante TLC (acetato de etilo al 5 % en hexano). La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y cloruro de amonio saturado. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 2 % en hexano), para proporcionar 600 miligramos del producto (37 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 10.27-10.26 (d, 1H), 7.61-7.57 (t, 1H), 7.49-7.44 (q, 1H).

15 Preparación del Intermediario de metil-éster del ácido 6-bromo-5-fluoro-benzo-[b]-tiofen-2-carboxílico (I-27b):

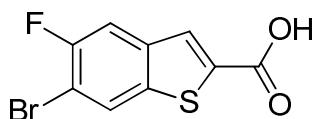


(I-27b)

Utilizando condiciones de reacción y reactivos análogos a como se describen en el Ejemplo 25 para la preparación del I-25a anterior, el 4-bromo-2,5-difluoro-benzaldehído (I-27a: 1.71 gramos, 7.73 milímoles) se hizo reaccionar con trietil-amina (1.4 mililitros, 10.05 milímoles), metil-éster de ácido mercapto-acético (920 mili-gramos, 8.51 milímoles), y acetonitrilo (50 mililitros), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5 % en hexano) proporcionó 2.3 gramos del producto (rendimiento del 64 %).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.1-7.95 (m, 2H), 7.65-7.55 (d, 1H), 3.95 (s, 3H).

25 Preparación del Intermediario de ácido 6-bromo-5-fluoro-benzo-[b]-tiofen-2-carboxílico (I-27c):

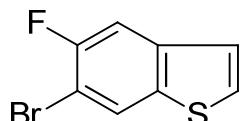


(I-27c)

Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 25 para la preparación del I-25b anterior, el metil-éster del ácido 6-bromo-5-fluoro-benzo-[b]-tiofen-2-carboxílico (I-27b: 0.3 gramos, 1.0 milímoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros) se hidrolizó con LiOH (87 miligramos, 2.04 milí-moles), y agua (2 millilitros), para proporcionar 250 miligramos del producto (rendimiento del 88 %).

¹H RMN (DMSO-D6, 300 MHz): δ 8.54-8.48 (d, 1H), 8.06-7.94 (m, 2H).

Preparación del Intermediario de 6-bromo-5-fluoro-benzo-[b]-tiofeno (I-27d):



(I-27d)

- 5 Utilizando condiciones de reacción y reactivos análogos a como se describen en el Ejemplo 25 para la preparación del I-25c anterior, el ácido 6-bromo-5-fluoro-benzo-[b]-tiofen-2-carboxílico (I-27c: 250 miligramos 0.89 milimoles) en N,N-dimetil-acetamida (4 mililitros), y DBU (550 mililitros, 3.6 milimoles) se calentaron en microondas para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 % de hexano) proporcionó 180 miligramos del producto (86 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.06-8.0 (d, 1H), 7.58-7.48 (t, 2H), 7.28-7.24 (d, 1H).

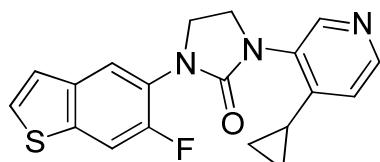
- 10 Preparación del compuesto del título de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(5-fluoro-benzo-[b]-tiofen-6-il)-imidazolidin-2-ona (27A):

Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 100 miligramos, 0.491 mili-moles) se hizo reaccionar con 6-bromo-5-fluoro-benzo-[b]-tiofeno (I-27d: 136 miligramos, 0.5901 milimoles), yoduro de cobre (28 mili-gramos, 0.147 milimoles), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (21 miligramos, 0.147 milimoles), fosfato de potasio (313.9 mili-gramos, 1.7 milimoles), y 1,4-dioxano (5 mililitros), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 % en CHCl₃) proporcionó 80 miligramos del producto (46 % de rendimiento).

20 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.85-8.20 (m, 2H), 8.10-8.0 (d, 1H), 7.60-7.48 (m, 2H), 7.32-7.20 (s, 1H), 7.0-6.8 (bs, 1H), 4.20-4.10 (m, 4H), 2.20 a 2.05 (m, 1H), 1.20-1.10 (m, 2H), 0.88-0.82 (m, 2H). LCMS Pureza: 99 %, m/z = 354.0 (M+1). HPLC Pureza: 96 %.

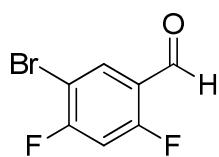
Ejemplo 28

Preparación de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(6-fluoro-benzo-[b]-tiofen-5-il)-imidazolidin-2-ona (28A):



- 25 (28A)

Preparación del Intermediario de 5-bromo-2,4-difluoro-benzaldehído (I-28a):

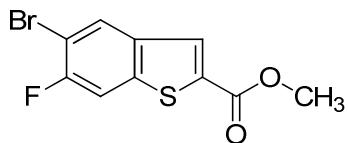


(I-28a)

- 30 Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 27, para la preparación del I-27a anterior, el 1,5-dibromo-2,4-difluoro-benceno (3 gramos, 11.07 mili-moles) en éter seco, se hizo reaccionar con N,N-dimetil-formamida (DMF) (1.05 mililitros, 14.39 milimoles), y n-butil-litio (6.08 mililitros, 11.56 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 2 % en hexano) proporcionó 1.5 gramos del producto (61 % de rendimiento).

35 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 10.2 (s, 1H), 8.14-8.06 (t, 1H), 7.06-6.98 (t, 1H).

Preparación del Intermediario de 5-bromo-6-fluoro-benzo-[b]-tiofen-2-carboxilato de metilo (I-28b):

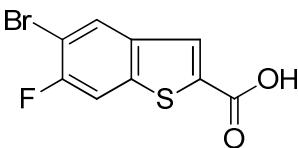


(I-28b)

Utilizando condiciones de reacción y reactivos análogos a como se describen en el Ejemplo 25 para la preparación del I-25a anterior, el 5-bromo-2,4-difluoro-benzaldehído (I-28a: 475 mili-gramos, 2.149 milímoles) se hizo reaccionar con trietil-amina (0.748 mililitros, 5.372 milímoles), metil-éster de ácido mercapto-acético (0.211 mililitros, 2.36 milímoles) y sulfóxido de dimetilo (DMSO) (4 mililitros), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 1.5 % en hexano) proporcionó 30 miligramos del producto (5 % de rendimiento).

5 ^1H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.08-8.06 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.62-7.59 (d, 1H), 3.95 (s, 1H).

10 Preparación del Intermediario de ácido 5-bromo-6-fluoro-benzo-[b]-tiofen-2-carboxílico (I-28c):

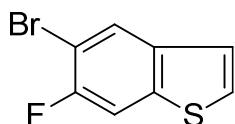


(I-28c)

Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 25 para la preparación del I-25b anterior, el 5-bromo-6-fluoro-benzo-[b]-tiofen-2-carboxilato de metilo (I-28b: 0.3 gramos, 1.038 milímoles) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros) se hidrolizó con LiOH (300 miligramos, 1.038 milímoles) y agua (2 mililitros), para proporcionar 240 miligramos del producto (85 % de rendimiento).

15 ^1H RMN (DMSO D₆, 300 MHz): δ 8.40-8.38 (d, 1H), 8.19-8.16 (m, 1H), 8.09-8.05 (m, 1H).

Preparación del Intermediario de 5-bromo-6-fluoro-benzo-[b]-tiofeno (I-28d):



20 (I-28d)

Utilizando condiciones de reacción y reactivos análogos a como se describen en el Ejemplo 25 para la preparación del I-25c anterior, el ácido 5-bromo-6-fluoro-benzo-[b]-tiofen-2-carboxílico (I-28c: 240 miligramos 0.875 milímoles) en N,N-dimetil-acetamida (4 mililitros), y DBU (0.523 mililitros, 3.503 milímoles), se calentaron en microondas para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 % de hexano) proporcionó 110 miligramos del producto (55 % de rendimiento).

25 ^1H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.00-7.98 (d, 1H), 7.63-7.61 (d, 1H), 7.44-7.43 (d, 1H), 7.26-7.24 (t, 1H).

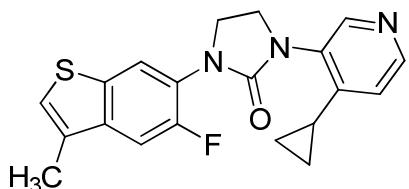
Preparación del compuesto del título de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(6-fluoro-benzo-[b]-tiofen-5-il)-imidazolidin-2-ona (28A):

30 Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 90 gramos, 0.443 milímoles) se hizo reaccionar con 5-bromo-6-fluoro-benzo-[b]-tiofeno (I-28d: 102 miligramos, 0.443 milímoles), 1,4-dioxano (4 mililitros), yoduro de cobre (9 miligramos, 0.044 milímoles), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (19 miligramos, 0.132 milímoles), y fosfato de potasio (282 miligramos, 1.329 milímoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante HPLC de preparación, proporcionó 9 miligramos del producto (6 % de rendimiento).

35 ^1H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.43-8.41 (d, 1H), 8.0-7.97 (d, 1H), 7.66-7.62 (d, 1H), 7.43-7.41 (d, 1H), 7.29-7.26 (d, 1H), 6.83-6.81 (d, 1H), 4.10-4.01 (m, 4H), 2.13-2.10 (m, 1H), 1.18-1.15 (m, 2H), 0.84-0.82 (m, 2H). LCMS Pureza: 98 %, m/z = 354.1 (M+1). HPLC Pureza: 96 %.

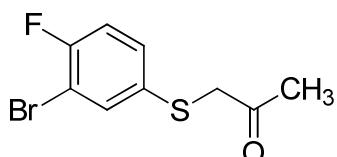
Ejemplo 29

Preparación de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(5-fluoro-3-metil-benzo-[b]-tiofen-6-il)-imidazolidin-2-ona (29A):



(29A)

- 5 Preparación del Intermediario de 1-(3-bromo-4-fluoro-tiofenil)-propan-2-ona (I-29a):

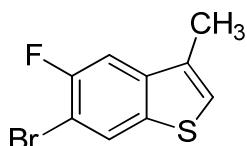


(I-29a)

- 10 Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 24, para la preparación del I-24a anterior, el 3-bromo-4-fluoro-bencenotiol (2.0 gramos, 9.756 mili-moles) se hizo reaccionar con 1-cloro-propan-2-ona (0.86 mililitros, 10.73 milímoles), N,N-dimetil-formamida (DMF) (6.0 mililitros), y carbonato de potasio (2.69 gramos, 19.51 milímoles), para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5 % en hexano), para proporcionar 2.1 gramos del producto (82 % de rendimiento).

15 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.6-7.5 (dd, 1H), 7.3-7.2 (m, 1H), 7.1-7.0 (t, 1H), 3.6 (s, 2H), 2.25 (s, 3H). LCMS Pureza: 94 %, m/z = 320.0 ($M+1$).

Preparación del Intermediario de 6-bromo-5-fluoro-3-metil-benzo-[b]-tiofeno (I-29b):



(I-29b)

- 20 Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 24, para la preparación del I-24b anterior, la 1-(3-bromo-4-fluoro-fenil-sulfanil)-propan-2-ona (I-29a: 2.1 gramos, 8.015 milímoles) en tolueno (10 mililitros) se cicló con poli-ácido fosfórico (8 gramos), para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 % de hexano), para proporcionar 1.4 gramos del producto (72 % de rendimiento).

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.02-7.96 (d, 1H), 7.72-7.64 (q, 1H), 7.44-7.38 (d, 1H), 2.4 (s, 3H).

- 25 Preparación del compuesto del título de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(5-fluoro-3-metil-benzo-[b]-tiofen-6-il)-imidazolidin-2-ona (29A):

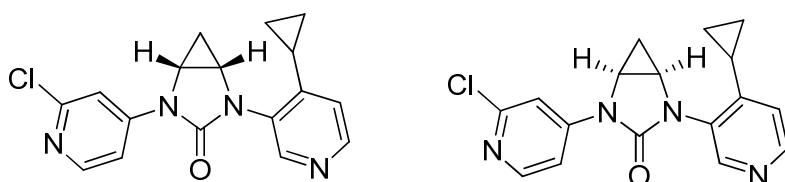
30 Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 4-ciclopropil-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (I-1d: 150 miligramos, 0.7389 milímoles) se hizo reaccionar con 6-bromo-5-fluoro-3-metil-benzo-[b]-tiofeno (I-29b: 216 miligramos, 0.8866 milímoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (14.07 miligramos, 0.0738 milímoles), trans-N,N'-dimetil-ciclo-hexan-1,2-diamina (10.4 miligramos, 0.0.0738 milímoles), y fosfato de potasio (469.9 miligramos, 2.2167 milímoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 % en cloroformo), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 62 miligramos del producto (22 % de

rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.41-8.40 (d, 1H), 8.03-8.01 (d, 1H), 7.46-7.43 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.81-6.80 (d, 1H), 4.20-4.10 (m, 2H), 4.05-3.99 (m, 2H), 2.40 (s, 3H) 2.2-2.1 (m, 1H), 1.17-1.14 (m, 2H), 0.83-0.82 (m, 2H). LCMS Pureza: 100 %, m/z = 368.1 (M+1). HPLC Pureza: 97 %.

5 Ejemplo 30

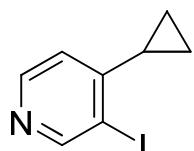
Preparación de la (1R,5S)-2-(2-cloro-piridin-4-il)-4-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona (Enantiómero I: 30A-I) y (1S,5R)-2-(2-cloro-piridin-4-il)-4-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona (Enantiómero II: 30A-II):



10

(30A-I) (30A-II)

Preparación del Intermediario de 4-ciclopropil-3-yodo-piridina (I-30a):



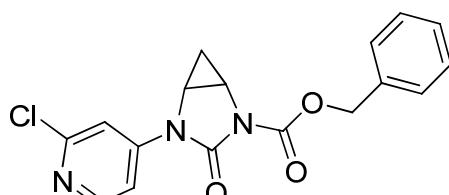
(I-30a)

15 se agregó nitrito de isoamilo (2.62 gramos, 22.38 milímoles), a la solución agitada de 4-ciclopropil-piridin-3-amina (1.0 gramo, 7.46 milímoles) en tetrahidrofurano (THF) seco (15 mililitros), bajo una atmósfera de argón. Esto fue seguido por la adición de diyodo-metano (3.0 mililitros, 22.38 milímoles), y yoduro de cobre (1.42 gramos, 7.46 milímoles). La mezcla resultante se puso a refljo a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró, y el filtrado se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se concentró para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 15 % en hexano) proporcionó 600 miligramos del producto (34 % de rendimiento).

20

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.84 (s, 1H), 8.35-8.34 (d, 1H), 6.73-6.71 (d, 1H) 2.10 a 2.04 (m, 1H), 1.17-1.12 (m, 2H), 0.78-0.74 (m, 2H).

Preparación del Intermediario de 4-(2-cloro-piridin-4-il)-3-oxo-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-2-carboxilato de bencilo (I-30b)



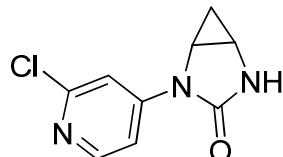
25

(I-30b)

Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, el 3-oxo-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-2-carboxilato de bencilo (200 miligramos, 0.861 milímoles) se hizo reaccionar con 2-cloro-4-yodo-piridina (227 milí-gramos, 0.947 milímoles), Xantphos (45 miligramos, 0.077 milí-moles), Pd₂(dba)₃ (24 miligramos, 0.025 milímoles), carbonato de cesio (421 miligramos, 1.29 milímoles), y 1,4-dioxano (12 mililitros), a 100°C durante 3 horas. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50 % en hexano) proporcionó 220 miligramos del producto (75 % de rendimiento).

LCMS Pureza: 96 %, m/z = 344.0 (M+1).

Preparación del Intermediario de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-2,4-diaza-biciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona (I-30c):



(I-30c)

Una solución del 4-(2-cloro-piridin-4-il)-3-oxo-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-2-carboxilato de bencilo (I-30b: 20.0 miligramos, 0.058 milímoles) en 3.0 mililitros de HCl 6 N, se calentó a 100°C durante 1 hora. La mezcla resultante se basificó con NaOH 1N. La mezcla de reacción se enfrió y se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se concentró y se lavó con hexano, para proporcionar 10 miligramos del producto (83 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.28-8.26 (d, 1H), 7.61-7.60 (t, 2H), 5.7 (s, 1H), 3.6-3.5 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 1H), 1.05-1.02 (q, 1H), 0.62-0.59 (q, 1H). LCMS Pureza: 90 %, m/z = 210.0 (M+1).

Preparación del compuesto del título de 2-(2-cloro-piridin-4-il)-4-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona (mezcla racémica) (30A):

Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 2-(2-cloro-piridin-4-il)-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona (I-30c: 90 miligramos, 0.43 mili-moles) se hizo reaccionar con 4-ciclopropil-3-yodo-piridina (I-30a: 116 miligramos, 0.47 milímoles), yoduro de cobre (8 miligramos, 0.043 milímoles), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (6.1 mili-gramos, 0.043 milímoles), fosfato de potasio (228 miligramos, 1.07 milímoles), y 1,4-dioxano (5 mililitros), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1.5 % en CHCl₃) proporcionó 15 miligramos del producto (11 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.51 (s, 1H), 8.45-8.44 (d, 1H), 8.32-8.31 (d, 1H), 7.71-7.67 (m, 2H), 6.85-6.84 (d, 1H), 3.72-3.61 (m, 2H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.28-1.10 (m, 3H), 0.93-0.78 (m, 3H). LCMS Pureza: 97 %, m/z = 327.1 (M+1). HPLC Pureza: 96 %.

La mezcla racémica de la 2-(2-cloro-piridin-4-il)-4-(4-ciclo-propil-piridin-3-il)-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona (30A) se separó adicionalmente mediante HPLC quiral de preparación (fases móviles: A: n-hexano; B: IPA, columna: CHIRALPAK AD-H (250 x 100 milímetros, 5 micras), flujo: 7 mililitros / minuto, elución: isocrática (80 % de A : 20 % de B), diluyente: IPA, tiempos de retención de picos aproximados: 15.0 minutos (pico I), y 24.0 minutos (pico II) para obtener dos isómeros puros: Enantiómero I (30A-I) y Enantiómero II (30A-II).

Enantiómero I (30A-I):

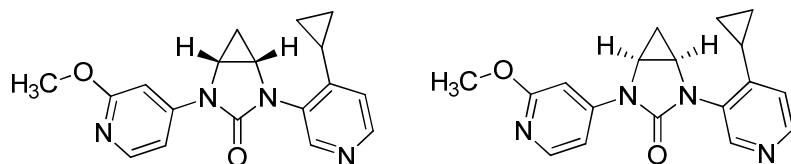
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.60-8.38 (m, 2H), 8.31-8.29 (d, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.64-3.60 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.35-1.10 (m, 3H), 0.95-0.75 (m, 3H). LCMS Pureza: 100 %, m/z = 327.1 (M+1). HPLC Pureza: 99 %.

Enantiómero II (30A-II):

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.60-8.40 (m, 2H), 8.31-8.29 (d, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 3.71-3.59 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.24-1.09 (m, 3H), 0.92-0.77 (m, 3H). LCMS Pureza: 100 %, m/z = 327.1 (M+1). HPLC Pureza: 100 %.

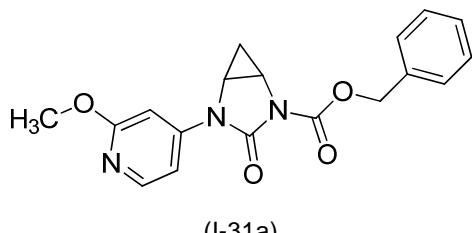
Ejemplo 31

Preparación de (1S,5R)-2-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-4-(2-metoxi-piridin-4-il)-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona (Enantiómero I: 31A-I) y (1R,5S)-2-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-4-(2-metoxi-piridin-4-il)-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona (Enantiómero II: 31A-II):



(31A)

Preparación del Intermediario 4-(2-metoxi-piridin-4-il)-3-oxo-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-2-carboxilato de bencilo (I-31a):

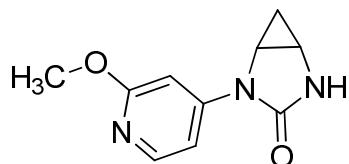


(I-31a)

- 5 Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, el 3-oxo-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-2-carboxilato de bencilo (50 miligramos, 0.215 milimoles) se hizo reaccionar con 4-bromo-2-metoxi-piridina (44.5 miligramos, 0.237 milimoles), Xantphos (11 miligramos, 0.019 milimoles), Pd₂(dba)₃ (6.0 miligramos, 0.006 milimoles), carbonato de cesio (105 miligramos, 0.32 milimoles), y 1,4-dioxano (3.0 mililitros), en un tubo sellado a 100°C durante 2.5 horas. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50 % en hexano) proporcionó (acetato de etilo al 35 % en hexano) proporcionó 30 miligramos del producto (41 % de rendimiento).
- 10

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.12-8.10 (d, 1H), 7.47-7.34 (m, 6H), 6.95-6.94 (d, 1H), 5.4-5.3 (q, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.94-3.82 (m, 1H), 3.48-3.43 (m, 1H), 1.2-1.14 (q, 1H), 0.75-0.70 (m, 1H).

Preparación del Intermediario de 2-(2-metoxi-piridin-4-il)-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona (I-31b):



- 15
- (I-31b)
- Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 30, para la preparación del I-30c anterior, el 4-(2-metoxi-piridin-4-il)-3-oxo-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-2-carboxilato de bencilo (150.0 miligramos, 0.442 milimoles) se trató con 10.0 mililitros de HCl 6 N, para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1.5 % en cloroformo) proporcionó 60 miligramos del producto (67 % de rendimiento).

¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.18 (s, 1H), 8.02-8.00 (d, 1H), 7.38-7.32 (dd, 1H), 6.957-6.951 (d, 1H).

Preparación del compuesto del título de 2-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-4-(2-metoxi-piridin-4-il)-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona (31A):

- 25 Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 2-(2-metoxi-piridin-4-il)-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona (I-31b: 140 miligramos, 0.682 milimoles) se hizo reaccionar con 4-ciclopropil-3-yodo-piridina (I-30a: 200 miligramos, 0.819 milimoles), yoduro de cobre (13 miligramos, 0.0682 milimoles), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (10 miligramos, 0.0682 milimoles), fosfato de potasio (435 miligramos, 2.05 milimoles), y 1,4-dioxano (10 mililitros), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1.5 % en cloroformo) proporcionó 120 miligramos del producto (57 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.51 (s, 1H), 8.42-8.41 (d, 1H), 8.11-8.09 (d, 1H), 7.47-7.46 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.83-6.82 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.68-3.55 (m, 2H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.20-0.9 (m, 3H), 0.91-0.79 (m, 3H). LCMS Pureza: 98 %, m/z = 323.1 (M+1). HPLC Pureza: 99 %.

- 35 La mezcla racémica de la 2-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-4-(2-metoxi-piridin-4-il)-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona (31A) se separó adicionalmente mediante HPLC quiral de preparación (fases móviles: A: n-hexano, B: IPA, columna: CHIRALPAK AD-H (250 x 100 milímetros, 5 micras), flujo: 5 mililitros / minuto, elución: isocrática (75 % de A : 25 % de B), diluyente: etanol, tiempos de retención de picos aproximados: 18.8 minutos (pico I) y 26.5 minutos (pico II)), para obtener dos isómeros puros: Enantiómero I (31A-I) y Enantiómero II (31A-II).

Enantiómero I (31A-I)

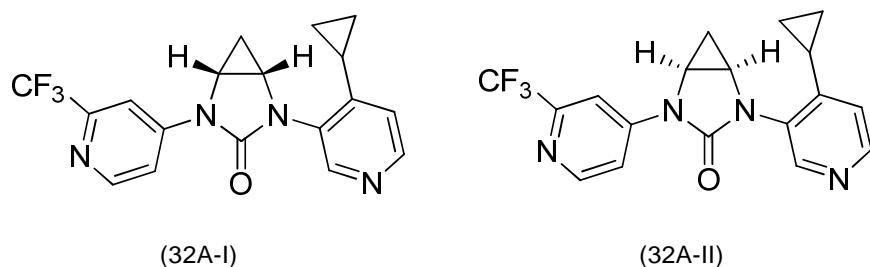
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.51 (s, 1H), 8.42-8.41 (d, 1H), 8.11-8.10 (d, 1H), 7.48-7.46 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.83-6.82 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.68-3.58 (m, 2H), 2.10 a 2.04 (m, 1H), 1.25-1.07 (m, 3H), 0.91-0.79 (m, 3H). LCMS Pureza: 100 %, m/z = 323.2 (M+1). HPLC Pureza: 97 %.

Enantiómero II (31A-II).

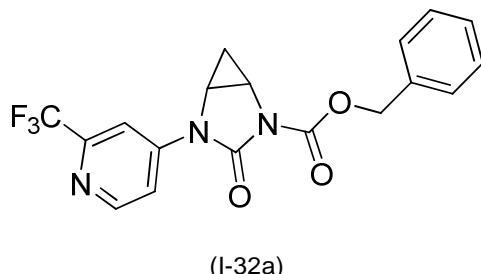
- ⁵ ¹H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.16-8.06 (bs, 1H), 7.48-7.46 (dd, 1H), 7.0-6.4 (bs, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.68-3.57 (m, 2H), 2.06-2.04 (m, 1H), 1.25-1.10 (m, 3H), 0.91-0.77 (m, 3H). LCMS Pureza: 100 %, m/z = 323.3 (M+1) HPLC Pureza: 98 %.

Ejemplo 32

- Preparación de (1S,5R)-2-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-4-(2-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona (Enantiómero I: 32A-I) y (1R,5S)-2-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-4-(2-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona (Enantiómero II: 32A-II):



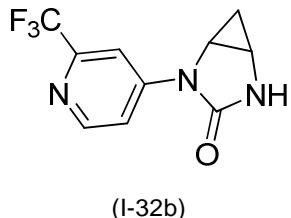
15 Preparación del Intermediario de 3-oxo-4-(2-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-2-carboxilato de bencilo (I-32a):



Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, el 3-oxo-2,4-diaza-biciclo-[3.1.0]-hexan-2-carboxilato de bencilo (100 miligramos, 0.43 milimoles) se calentó con 4-bromo-2-(trifluoro-metil)-piridina (107 miligramos, 0.474 milimoles), Xantphos (22.36 miligramos, 0.038 milimoles), Pd₂(dba)₃ (12 miligramos, 0.012 milimoles), carbonato de cesio (210 miligramos, 0.64 milimoles), y 1,4-dioxano (6.0 mililitros) a 100°C durante 1 hora, para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 35 % en hexano) proporcionó 120 miligramos del producto (74 % de rendimiento).

- 25 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.67-8.65 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85-7.83 (dd, 1H), 7.5-7.34 (m, 5H), 5.42-5.3 (m, 2H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.56-3.51 (m, 1H), 0.81-0.76 (m, 2H). LCMS Pureza: 82 %, m/z = 378.1 (M+1).

Preparación del Intermediario de 2-(2-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona (I-32b):



30 Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 30, para la preparación del I-30c, el 3-oxo-4-(2-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-2-carboxilato de bencilo (I-32a: 55 miligramos, 0.1458 milimoles) se trató con 4.0 mililitros de HCl 6 N, para proporcionar 40 miligramos del producto (85 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.61-8.59 (d, 1H), 7.97-7.96 (d, 1H), 7.79-7.77 (dd, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.35-3.28 (m, 1H), 1.1-1.05 (q, 1H), 0.64-0.61 (q, 1H).

Preparación del compuesto del título de 2-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-4-(2-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona como una mezcla racémica (32A):

- 5 Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 2-(2-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona (I-32b: 60 mili-gramos, 0.2469 milímoles) se trató con 4-ciclopropil-3-yodo-piridina (I-30a: 66.5 miligramos, 0.2716 milímoles), yoduro de cobre (4.7 miligramos, 0.02469 milímoles), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (3.5 miligramos, 0.02469 milímoles), fosfato de potasio (157.02 miligramos, 0.7407 milímoles), y 1,4-dioxano (2 mililitros), se calentó a refluo a 10 115°C durante 4 horas, para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1.5 % en cloroformo), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 45 miligramos del producto (51 % de rendimiento).

15 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.66-8.64 (d, 1H), 8.52-8.46 (d, 2H), 8.07-8.06 (d, 1H), 7.89-7.87 (dd, 1H), 6.86-6.85 (d, 1H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.29-1.23 (q, 1H), 1.22-1.10 (m, 2H), 0.95-0.89 (m, 2H), 0.87-0.78 (m, 1H). LCMS Pureza: 100 %, m/z = 361.2 (M+1). HPLC Pureza: 99 %.

20 La mezcla racémica de la 2-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-4-(2-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona (32A) se separó adicionalmente mediante HPLC quiral de preparación (fases móviles: A: n-hexano: B: IPA, columna: CHIRALPAK AD-H (250 x 10 milímetros) 5 micras, flujo: 5.0 mililitros / minuto, elución: isocrática (80 % de A : 20 % de B), diluyente : IPA, tiempos de retención de picos aproximados : 13.0 minutos (pico I) y 21.0 minutos (pico II), para obtener dos isómeros puros: Enantiómero I (32A-I) y Enantiómero II (32A-II).

Enantiómero I (32A-I):

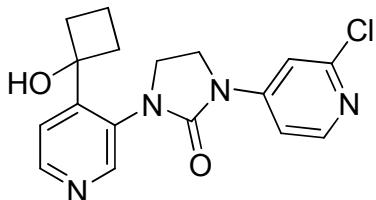
25 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.65-8.64 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.45-8.44 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.89-7.87 (d, 1H), 6.85-6.84 (d, 1H), 3.76-3.64 (m, 2H), 2.06-2.03 (m, 1H), 1.35-1.10 (m, 3H), 0.95-0.75 (m, 3H). LCMS Pureza: 100 %, m/z = 361.1 (M+1). HPLC Pureza: 100 %.

Enantiómero II (32A-II):

1H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.65-8.64 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.45-8.44 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.89-7.87 (d, 1H), 6.85-6.84 (d, 1H), 3.76-3.64 (m, 2H), 2.06-2.03 (m, 1H), 1.35-1.10 (m, 3H), 0.95-0.75 (m, 3H). LCMS Pureza: 100 %, m/z = 361.2 (M+1). HPLC Pureza: 99 %.

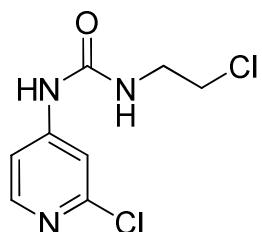
30 Ejemplo 33

Preparación de la 1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona (33A):



(33A)

Preparación del Intermediario de 1-(2-cloro-etil)-3-(2-cloro-piridin-4-il)-urea (I-34a):



(I-34a)

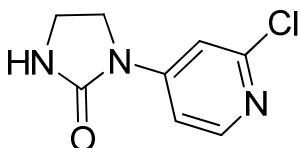
35

Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 4-amino-2-cloro piridina (3.0 gramos, 23.33 milímoles) en tolueno (30 mililitros) se hizo reaccionar con 1-cloro-2-isocianato-etano (3.69 gramos, 35.0 milímoles), y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1.5 % en dicloro-metano (DCM)), para proporcionar 3.3 gramos del producto (61 % de rendimiento).

5

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.50 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 6.1 (bs, 1H), 3.70-3.60 (m, 4H).

Preparación del Intermediario de 1-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona (I-33b):



10

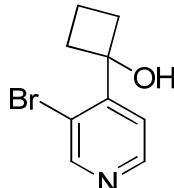
(I-33b)

Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(2-cloro-etil)-3-(2-cloro-piridin-4-il)-urea (I-33a: 7.0 gramos, 30.042 milímoles) en tetrahidrofuran (THF) seco (40 mililitros) se hizo reaccionar con NaH al 60 % (1.08 gramos, 45.06 milímoles) en tetrahidrofuran (THF) seco (30 mililitros), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 % en dicloro-metano (DCM)) proporcionó 5.40 gramos del producto (92 % de rendimiento).

15

¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.20-8.18 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 3.90-3.84 (m, 2H), 3.47-3.41 (m, 2H). LCMS Pureza: 98 %, m/z = 198.1 (M+1). HPLC Pureza: 98 %.

Preparación del Intermediario de 1-(3-bromo-piridin-4-il)-ciclobutanol (I-33c):



20

(I-33c)

La 3-bromo-piridina (1 gramo, 6.329 milímoles) se hizo reaccionar con ciclobutanona (0.93 mililitros, 6.369 milímoles), n-butil-litio (4.02 mililitros, 7.64 milímoles), y di-isopropil-amina (0.99 mililitros, 7.005 milímoles) en tetrahidrofuran (THF) seco para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40 % en hexano) proporcionó 802 miligramos del producto (55 % de rendimiento). LCMS Pureza: 79 %, m/z=227.9 (M+1).

25

Preparación del compuesto del título de 1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona (33A):

Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona (I-33b: 100 miligramos, 0.5076 milímoles) se hizo reaccionar con 1-(3-bromo-piridin-4-il)-ciclobutanol (I-33c: 127 milígramos, 0.5583 milímoles), yoduro de cobre (9.6 miligramos, 0.0507 milímoles), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (21 miligramos, 0.1522 milímoles), fosfato de potasio (269 miligramos, 1.269 milímoles), y 1,4-dioxano (3 mililitros), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 % en CHCl₃), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 25 miligramos del producto puro (14 % de rendimiento).

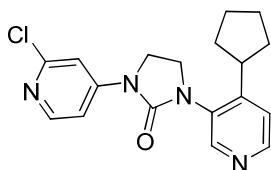
30

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.59-8.53 (d, 2H), 8.31-8.29 (d, 1H), 7.57-7.55 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.33-7.32 (d, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.10-4.09 (m, 4H), 2.45-2.34 (m, 6H). LCMS Pureza: 96 %, m/z = 345.1 (M+1). HPLC Pureza: 99 %.

Ejemplo 34

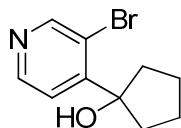
40

Preparación de la 1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(4-ciclopentil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (34A):



(34A)

Preparación del Intermediario de 1-(3-bromo-piridin-4-il)-ciclo-pentanol (I-35a):



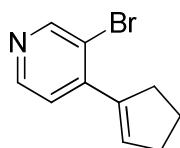
5

(I-34a)

Utilizando condiciones de reacción y reactivos análogos a como se describen en el Ejemplo 20, para la preparación del I-20a anterior, una solución de 3-bromo-piridina (1.0 gramo, 6.36 mili-moles) se hizo reaccionar con una solución de ciclopentanona (0.6 mililitros, 7.0 milímoles) en tetrahidrofurano (THF) seco (6 mililitros), una solución de n-BuLi (4.0 mililitros, 7.6 milímoles), y di-isopropil-etyl-amina (DIPEA) (1.0 mililitros, 7.0 milímoles) en tetrahidrofurano (THF) seco (6 mililitros), para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20 % en hexano) proporcionó 520 miligramos del producto (34 % de rendimiento).

- 10 ¹H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.68 (s, 1H), 8.48-8.46 (d, 1H), 7.60-7.58 (d, 1H), 2.41-2.34 (m, 3H), 2.05-1.90 (m, 7H), 1.25-1.21 (m, 1H).
- 15 LCMS Pureza: 97 %, m/z = 242.1 (M+1).

Preparación del Intermediario de 3-bromo-4-ciclopent-1-enil-piridina (I-34b):

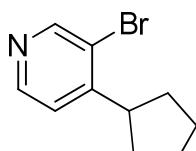


(I-34b)

20 Se agregó en porciones PTSA (819 miligramos, 4.315 mili-moles) a una mezcla agitada de 1-(3-bromo-piridin-4-il)-ciclo-pentanol (I-34a: 520 miligramos, 2.15 milímoles) en 25 mililitros de tolueno. La mezcla resultante se calentó a reflujo a 120°C durante 4 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (acetato de etilo al 20 % en hexano). La mezcla de reacción se concentró, se basificó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, una solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró, para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 8 % en hexano) proporcionó 350 miligramos del producto (73 % de rendimiento).

LCMS Pureza: 100 %, m/z = 224.1 (M+1).

Preparación del Intermediario de 3-bromo-4-ciclopentil-piridina (I-34c):



30

(I-34c)

Se agregó óxido de platino (20 miligramos) a una mezcla de 3-bromo-4-ciclopent-1-enil-piridina (I-34b: 140 miligramos, 0.622 mili-moles) en tolueno (5 mililitros), y se agitó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. La reacción se monitoreó mediante TLC (acetato de etilo al 20 % en hexano). La mezcla de reacción se filtró a través de un cojín de Celite, se lavó con tolueno, y se concentró, para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 8 % en hexano) proporcionó 98 miligramos del producto (71 % de rendimiento).

5 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.64 (s, 1H), 8.42-8.40 (d, 1H), 7.21-7.19 (d, 1H), 3.37-3.34 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 2H), 1.87-1.73 (m, 6H).

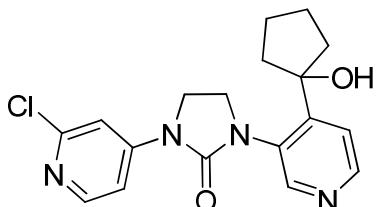
10 Preparación del compuesto del título de 1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(4-ciclopentil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (34A):

15 Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona (I-33b: 75 miligramos, 0.38 milimoles) se hizo reaccionar con la 3-bromo-4-ciclopentil-piridina (I-34c: 95 mili-gramos, 0.418 milimoles), yoduro de cobre (7.22 miligramos, 0.38 milimoles), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (16.21 mili-gramos, 0.114 milimoles), fosfato de potasio (241.9 miligramos, 1.15 milimoles), y 1,4-dioxano (5 mililitros), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante HPLC de preparación, proporcionó 2.50 miligramos del producto (2 % de rendimiento).

20 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.70-8.40 (m, 2H), 8.30-8.28 (d, 1H), 7.70-7.45 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 4.1-3.90 (m, 4H), 3.30-3.0 (m, 1H), 2.30 a 2.0 (m, 3H), 1.95-1.70 (m, 5H). LCMS Pureza: 100 %, m/z = 343.3 (M+1). HPLC Pureza: 96 %.

Ejemplo 35

Preparación de la 1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-[4-(1-hidroxilo ciclopentil)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona (35A):



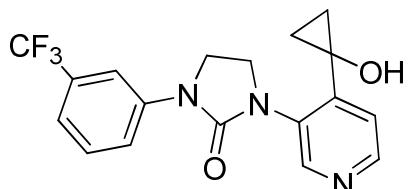
(35A)

25 Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona (I-33b: 100 miligramos, 0.5 mili-moles) se hizo reaccionar con 1-(3-bromo-piridin-4-il)-ciclopentanol (I-34a: 135 miligramos, 0.558 milimoles), yoduro de cobre (9.6 miligramos, 0.05 milimoles), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (21.62 mili-gramos, 0.15 milimoles), fosfato de potasio (322.87 miligramos, 1.52 milimoles), y 1,4-dioxano (5 mililitros), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante HPLC de preparación, proporcionó 20 miligramos del producto (11 % de rendimiento).

30 ^1H RMN (DMSO-D_6 , 400 MHz): δ 8.52-8.51 (m, 2H), 8.26-8.24 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.61-7.59 (dd, 1H), 7.56-7.55 (d, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.1-3.99 (m, 3H), 3.90-3.75 (bs, 1H), 2.10-1.9, (m, 3H), 1.78 -1.63 (m, 5H). LCMS Pureza: 98 %, m/z = 359.1 (M+1). HPLC Pureza: 96 %.

Ejemplo 36

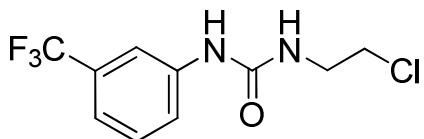
Preparación de la 1-[4-(1-hidroxi-ciclopropil)-piridin-3-il]-3-(3-trifluoro-metil-fenil)-imidazolidin-2-ona (36A):



35

(36A)

Preparación del Intermediario de 1-(2-cloro-etil)-3-(3-trifluoro-metil-fenil)-urea (I-36a):

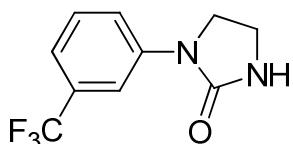


(I-36a)

Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 3-trifluoro-metil-fenil-amina (2.0 gramos, 12.412 milímoles) en tolueno (20 mililitros) se hizo reaccionar con 1-cloro-2-isocianato-etano (1.96 gramos, 18.618 milímoles para dar 3.2 gramos del producto puro (96 %).

¹H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.60-7.20 (m, 5H), 5.75 (bs, 1H), 3.80-3.45 (m, 4H). LCMS Pureza: 100 %, m/z = 266.9 (M+1).

Preparación del Intermediario de 1-(3-trifluoro-metil-fenil)-imidazolidin-2-ona (I-36b):

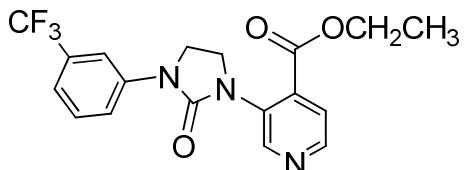


(I-36b)

Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(2-cloro-etyl)-3-(3-trifluoro-metil-fenil)-urea (I-36a: 3.2 gramos, 12.02 milímoles) se hizo reaccionar con hidruro de sodio (870 miligramos, 18.03 milímoles) en tetrahidrofurano (THF) seco (35 mililitros), para dar 2.9 gramos del producto (95 %).

¹H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.86-7.70 (m, 2H), 7.50-7.40 (t, 1H), 7.35-7.24 (m, 1H), 5.20 (bs, 1H), 4.0-3.90 (t, 2H), 3.70-3.60 (t, 2H). LCMS Pureza: 100 %, m/z = 231 (M+1).

Preparación del Intermediario de etil-éster del ácido 3-[2-oxo-3-(3-trifluoro-metil-fenil)-imidazolidin-1-il]-isonicotínico (I-36c):



(I-36c)

Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(3-trifluoro-metil-fenil)-imidazolidin-2-ona (I-36b: 200 miligramos, 0.869 milímoles) se hizo reaccionar con etil-éster de ácido 3-bromo-isonicotínico (239 miligramos, 1.042 milímoles), yoduro de cobre (16.5 miligramos, 0.869 milímoles), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (37.01 miligramos, 0.26 milímoles), fosfato de potasio (460.5 miligramos, 2.172 milímoles), y 1,4-dioxano (5 mililitros), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 60 % en hexano) proporcionó 280 miligramos del producto puro (85 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.64-8.61 (m, 1H), 7.84-7.82 (d, 2H), 7.73-7.72 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 4.38-4.31 (q, 2H), 4.13-4.09 (m, 4H), 1.34-1.30 (t, 3H).

Preparación del compuesto del título de 1-[4-(1-hidroxi-ciclopropil)-piridin-3-il]-3-(3-trifluoro-metil-fenil)-imidazolidin-2-ona (36A):

Una solución de EtMgBr 2.5 M (0.8 mililitros, 1.974 milímoles) se agregó por goteo a una solución de isopropóxido de titanio(IV) (187.3 miligramos, 0.659 milímoles) en dietil-éter (10 mililitros) durante un período de 15 minutos a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 90 minutos.

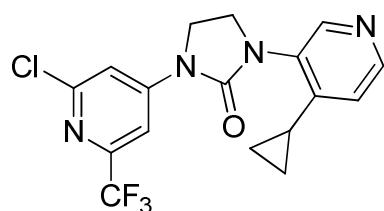
Esto fue seguido por la adición del etil-éster del ácido 3-[2-oxo-3-(3-trifluoro-metil-fenil)-imidazolidin-1-il]-isonicotínico (I-36c: 125 mili-gramos, 0.329 milímoles) en dietil-éter (3 mililitros) a -78°C, y se continuó la

agitación a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se monitoreó mediante TLC (acetato de etilo al 80 % en hexano). La mezcla de reacción se enfrió y se dividió entre acetato de etilo y HCl 1N. La capa orgánica se concentró para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar 8 miligramos del producto (6 % de rendimiento).

- 5 ^1H RMN (CDCl_3 , MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.99-7.98 (d, 1H), 7.87-7.85 (d, 1H), 7.76-7.74 (dd, 1H), 7.47-7.46 (d, 1H), 7.32-7.31 (d, 1H), 6.82-6.80 (d, 1H), 4.17-4.14 (m, 2H), 4.03-3.99 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.15-1.11 (m, 2H), 0.86-0.82 (m, 2H). LCMS Pureza: 95 %, m/z = 336.1(M+1). HPLC Pureza: 98 %.

Ejemplo 37

Preparación de la 1-(2-cloro-6-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-3-(4-ciclo-propil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (37A):



10

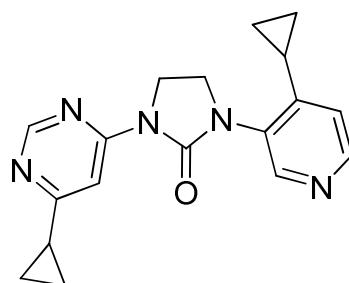
(37A)

Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 110 miligramos, 0.5412 millimoles) se hizo reaccionar con 2-cloro-4-yodo-6-(trifluoro-metil)-piridina (200 miligramos, 0.6494 millimoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (10 miligramos, 0.0541 millimoles), trans-N1,N2-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (23 miligramos, 0.1623 millimoles), y fosfato de potasio (345 miligramos, 1.6236 millimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1.5 % en CHCl_3), seguida por HPLC de preparación proporcionó 22 miligramos del producto (10 % de rendimiento).

- 15 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.65-8.35 (bs, 2H), 8.0 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 6.90-6.80 (bs, 1H), 4.15-4.05 (m, 4H), 2.0-1.9 (m, 1H), 1.20-1.10 (m, 2H), 0.92-0.80 (m, 2H). LCMS Pureza: 98 %, m/z = 383.1 (M+1). HPLC Pureza: 99 %.

Ejemplo 38

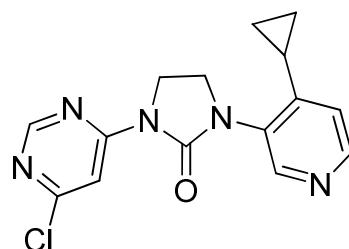
Preparación de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(6-ciclopropil-pirimidin-4-il)-imidazolidin-2-ona (38A):



25

(38A)

Preparación del Intermediario de 1-(6-cloro-pirimidin-4-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-38a):



(I-38a)

Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 11 anterior, la 1-

5 (4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 500 miligramos, 2.46 milímoles) se hizo reaccionar con 4,6-dicloro-pirimidina (403 miligramos, 2.70 milímoles), 2-diciclohexil-fosfino-2',4',6'-tri-isopropil-bifenilo (117 miligramos, 0.246 milímoles), Pd₂(dba)₃ (112 miligramos, 0.123 milímoles), carbonato de cesio (2.009 gramos, 6.15 milímoles), y tolueno (10 mililitros) en un tubo sellado a 110°C durante 14 horas. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1.5 % en cloroformo) proporcionó 140 miligramos del producto (18.18 % de rendimiento).

10 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.688-8.684 (d, 1H), 8.48-8.46 (m, 2H), 8.375-8.371 (d, 1H), 6.85-6.83 (d, 1H), 4.33-4.27 (t, 2H), 4.03-3.98 (t, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.21-1.12 (m, 2H), 0.88-0.82 (m, 2H). LCMS: 99.53 %, m/z = 315.9 (M+1).

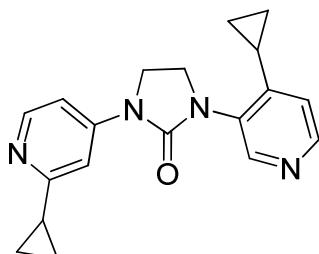
15 10 Preparación de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(6-ciclopropil-pirimidin-4-il)-imidazolidin-2-ona (38A):

15 Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(6-cloro-pirimidin-4-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-38a: 140 milígramos, 0.44 milímoles) se hizo reaccionar con ácido ciclopropil-borónico (46 miligramos, 0.533 milímoles), Pd(PPh₃)₄ (26 miligramos, 0.02 milímoles), carbonato de potasio (123 miligramos, 0.888 milímoles), y xileno (10 mililitros) en un tubo sellado a 125°C durante 14 horas. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 % en cloroformo) proporcionó 55 miligramos del producto (38.73 % de rendimiento).

20 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.70 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.45-8.43 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.83-6.81 (d, 1H), 4.30-4.25 (t, 2H), 4.00-3.94 (t, 2H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.16-1.04 (m, 6H), 0.86-0.83 (m, 2H). LCMS: 98.39 %, m/z = 322.2 (M+1). HPLC: 90.41 %.

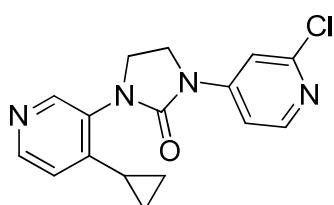
20 20 Ejemplo 39

Preparación de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-imidazolidin-2-ona (39A):



(39A)

Preparación del Intermediario de 1-(2-cloro-pirimidin-4-il)-3-(4-ciclo-propil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-39a):



25 30 Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 200 miligramos, 0.985 milímoles) se hizo reaccionar con 2-cloro-4-yodo-pirimidina (283 milígramos, 0.118 milímoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (19 miligramos, 0.0985 milímoles), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (14 miligramos, 0.0985 milímoles), y fosfato de potasio (626 miligramos, 2.95 milímoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 % en cloroformo) proporcionó 220 miligramos del producto (71.10 % de rendimiento).

LCMS: 100 %, m/z = 315.1 (M+1).

35 35 Preparación de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-imidazolidin-2-ona (39A):

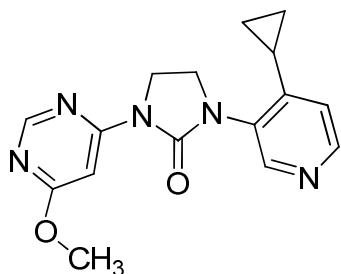
La 1-(2-cloro-pirimidin-4-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-39a: 220 miligramos, 0.7 milímoles) se hizo reaccionar con ácido ciclopropil-borónico (72 miligramos, 0.84 milímoles), Pd(PPh₃)₄ (41 miligramos, 0.035 milímoles), carbonato de potasio (194 gramos, 1.4 milímoles), y xileno (10 mililitros) en un tubo sellado a 125°C durante 14 horas. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1

% en cloroformo) proporcionó 75 miligramos del producto (33.48 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.48 (s, 1H), 8.43-8.42 (d, 1H), 8.34-8.33 (d, 1H), 7.50-7.49 (d, 1H), 7.24-7.22 (dd, 1H), 6.81-6.80 (d, 1H), 4.09-3.97 (m, 4H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.15-1.10 (m, 2H), 1.05-0.94 (m, 4H), 0.85-0.81 (m, 2H). LCMS: 100 %, m/z = 321.2 (M+1). HPLC: 98.90 %.

5 Ejemplo 40

Preparación de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(6-metoxi-pirimidin-4-il)-imidazolidin-2-ona (40A):



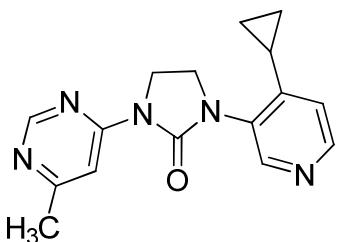
(40A)

10 Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 11 anterior, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 100 miligramos, 0.492 mili-moles) se hizo reaccionar con 4-cloro-6-metoxi-pirimidina (78 mili-gramos, 0.541 milímoles), 2-diciclohexil-fosfino-2',4',6'-tri-isopropil-bifenilo (23 miligramos, 0.0492 milímoles), Pd₂(dba)₃ (23 miligramos, 0.024 milímoles), carbonato de cesio (400 miligramos, 1.23 mili-moles), y tolueno (10 mililitros) en un tubo sellado a 115°C durante 14 horas. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 % en cloroformo) proporcionó 50 miligramos del producto (34.6 % de rendimiento).

15 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.53 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.43-8.42 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.82-6.80 (d, 1H), 4.30-4.26 (t, 2H), 3.97-3.93 (m, 5H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.15-1.10 (m, 2H), 0.85-0.80 (m, 2H). LCMS: 98.15 %, m/z = 313.1 (M+1). HPLC: 99.04 %.

Ejemplo 41

20 Preparación de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(6-metil-pirimidin-4-il)-imidazolidin-2-ona (41A):



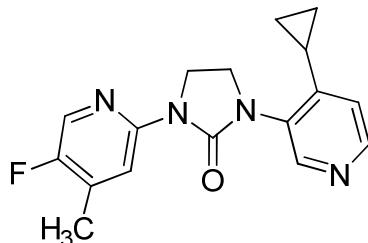
(41A)

25 Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 11 anterior, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 100 miligramos, 0.492 mili-moles) se hizo reaccionar con 4-cloro-6-metil-pirimidina (73 mili-gramos, 0.541 milímoles), 2-diciclohexil-fosfino-2',4',6'-tri-isopropil-bifenilo (23 miligramos, 0.0492 milímoles), Pd₂(dba)₃ (23 miligramos, 0.024 milímoles), carbonato de cesio (400 miligramos, 1.23 mili-moles), y tolueno (10 mililitros) en un tubo sellado a 115°C durante 14 horas. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 % en cloroformo) proporcionó 30 miligramos del producto (21.1 % de rendimiento).

30 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.78 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.45-8.43 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.83-6.81 (d, 1H), 4.31-4.28 (t, 2H), 4.01-3.95 (t, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.18-1.11 (m, 2H), 0.88-0.82 (m, 2H). LCMS: 100 %, m/z = 296.1 (M+1). HPLC: 92.00 %.

Ejemplo 42

Preparación de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(5-fluoro-4-metil-pirimidin-2-il)-imidazolidin-2-ona (42A):

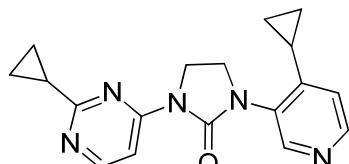


(42A)

- Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 100 miligramos, 0.492 mili-moles) se hizo reaccionar con 2-bromo-5-fluoro-4-metil-piridina (102 miligramos, 0.541 milímoles) 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (9 miligramos, 0.0492 milímoles), trans-N,N'-dimetil-ciclo-hexan-1,2-diamina (21 miligramos, 0.147 milímoles), y fosfato de potasio (313 miligramos, 1.47 milímoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 80 % en hexano) proporcionó 60 miligramos del producto (39.21 % de rendimiento).
- 10 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.19-8.17 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.27-4.22 (t, 2H), 3.96-3.91 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.13-1.10 (m, 2H), 0.83-0.81 (m, 2H). LCMS: 100 %, m/z = 314.1 (M+1). HPLC: 92.09 %.

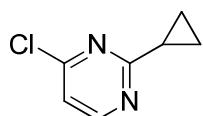
Ejemplo 43

Preparación de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-imidazolidin-2-ona (43A):



- 15 (43A)

Preparación del Intermediario de 4-cloro-2-ciclopropil-pirimidina (I-43a):



(I-43a)

- 20 Se agregó POCl_3 (5 mililitros) al 2-ciclopropil-pirimidin-4-ol (100 miligramos, 0.735 milímoles), y se puso a refluo a 150°C durante 2.5 horas. La mezcla resultante se concentró, el concentrado se basificó con una solución diluida de bicarbonato de sodio, y se diluyó con dicloro-metano (DCM). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró, para proporcionar 125 miligramos del producto crudo como un líquido color café pálido.
- 25 ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.42-8.40 (d, 1H), 7.09-7.07 (d, 1H), 2.25-2.20 (m, 1H), 1.24-1.14 (m, 4H).

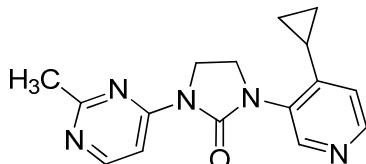
Preparación de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-imidazolidin-2-ona (43A):

- Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 11 anterior, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 100 miligramos, 0.492 mili-moles) se hizo reaccionar con 4-cloro-2-ciclopropil-pirimidina (I-43a: 92 miligramos, 0.591 milímoles), 2-diciclohexil-fosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-bifenilo (24 miligramos, 0.0492 milímoles), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23 milí-gramos, 0.0246 milímoles), carbonato de cesio (400 milígramos, 1.23 milímoles), y tolueno (5 mililitros) en un tubo sellado a 110°C durante 14 horas. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 % en cloroformo), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 25 miligramos del producto (% rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.46 (s, 1H), 8.43-8.42 (d, 1H), 8.36-8.34 (d, 1H), 8.00-7.97 (dd, 1H), 6.81-6.80 (d, 1H), 4.28-4.23 (t, 2H), 3.97-3.92 (t, 2H), 2.19-2.14 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.15-0.99 (m, 6H), 0.87-0.79 (m, 2H). LCMS: 96.64 %, m/z = 322.1 (M+1). HPLC: 98.82 %.

Ejemplo 44

- 5 Preparación de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2-metil-pirimidin-4-il)-imidazolidin-2-ona (44A):

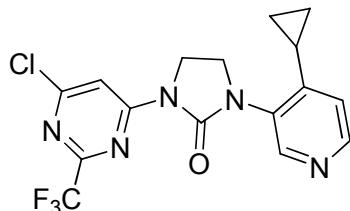


(44A)

- 10 Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 11 anterior, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 100 miligramos, 0.492 mili-moles) se hizo reaccionar con 4-cloro-2-metil-pirimidina (68 mili-gramos, 0.541 milímoles), 2-diciclohexil-fosfino-2',4',6'-tri-isopropil-bifenilo (23 milígramos, 0.0492 milímoles), Pd₂(dba)₃ (23 milígramos, 0.024 milímoles), carbonato de cesio (400 milígramos, 1.23 mili-moles), y tolueno (5 mililitros) en un tubo sellado a 110°C durante 14 horas. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1.5 % en cloroformo) proporcionó 76 milígramos del producto (52 % de rendimiento).
- 15 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.48-8.41 (m, 3H), 8.08-8.06 (d, 1H), 6.83-6.81 (d, 1H), 4.31-4.27 (t, 2H), 3.99-3.95 (t, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.15-1.10 (m, 2H), 0.88-0.81 (m, 2H). LCMS: 98.50 %, m/z = 296.1 (M+1). HPLC: 96.16 %.

Ejemplo 45

- Preparación de 1-(6-cloro-2-(trifluorometilo)-pirimidin-4-il)-3-(4-ciclo-propil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (45A):



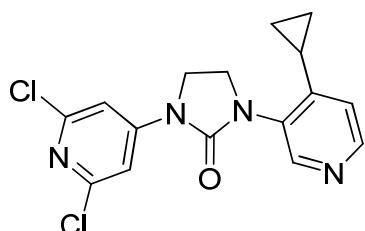
20 (45A)

- Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 11 anterior, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 100 milígramos, 0.492 mili-moles) se hizo reaccionar con 4,6-dicloro-2-trifluorometil-pirimidina (120 milígramos, 0.541 milímoles), xantphos (25 milígramos, 0.04428 milímoles), Pd₂(dba)₃ (15 milígramos, 0.01476 milímoles), carbonato de cesio (225 milígramos, 0.6888 milímoles), y 1,4-dioxano (5 mili-litros), en un tubo sellado durante 5 horas. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 % en cloroformo), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 25 milígramos del producto (13.24 % de rendimiento).

- 30 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.51-8.46 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 6.85-6.83 (d, 1H), 4.38-4.32 (t, 2H), 4.05-4.00 (t, 2H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.16-1.11 (m, 2H), 0.88-0.84 (m, 2H). LCMS: 96.71 %, m/z = 383.6 (M+1). HPLC: 98.68 %.

Ejemplo 46

- Preparación de 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2,6-dicloro-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona (46A):



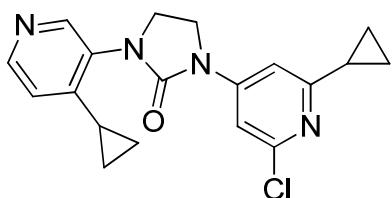
(46A)

Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 500 miligramos, 2.4630 mili-moles) se hizo reaccionar con 2,6-dicloro-4-yodo-piridina (810 mili-gramos, 2.9556 milímoles), yoduro de cobre (47 miligramos, 0.2463 milímoles), trans-ciclohexan-1,2-diamina (0.089 mililitros, 0.7389 milímoles), fosfato de potasio (1.56 gramos, 7.3891 milímoles), y 1,4-dioxano (10 mililitros), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 % en cloroformo) proporcionó 800 miligramos del producto puro (93.02 % de rendimiento).

¹⁰ ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.48-8.43 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 6.85-6.81 (d, 1H), 4.04 (s, 4H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.20-1.10 (m, 2H), 0.9-0.8 (m, 2H). LCMS: 97.01 %, m/z = 348.8 (M+1). HPLC: 99.40 %.

Ejemplo 47

Preparación de 1-(2-cloro-6-ciclopropil-piridin-4-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (47A):



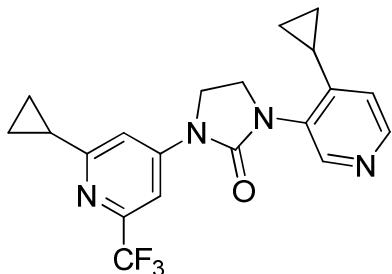
(47A)

Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2,6-dicloro-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona (I-46a: 100 miligramos, 0.2865 milímoles) se hizo reaccionar con ácido ciclo-propil-borónico (74 miligramos, 0.8593 milímoles), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7 miligramos, 0.0057 milímoles), carbonato de sodio (69 gramos, 0.6590 milímoles), y tolueno (5 mililitros) en un tubo sellado a 120°C durante 12 horas. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 % en cloroformo), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 20 miligramos del producto (20 % de rendimiento).

¹⁵ ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.49-8.45 (m, 2H), 7.524-7.520 (d, 1H), 7.21-7.20 (d, 1H), 6.84-6.82 (d, 1H), 4.08-3.99 (m, 4H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.07-0.96 (m, 4H), 0.87-0.83 (m, 2H). LCMS: 100 %, m/z = 355.1 (M+1). HPLC: 98.74 %.

Ejemplo 48

Preparación de 1-(2-ciclopropil-6-(trifluorometil)-piridin-4-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (48A):

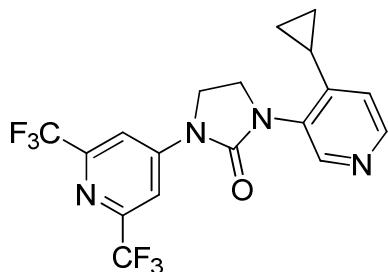


Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 260 miligramos, 1.2807 mili-moles) se hizo reaccionar con 2-cloro-4-yodo-6-(trifluoro-metil)-piridina (471 miligramos, 1.5369 milímoles), yoduro de cobre (24 miligramos, 0.1280 milímoles), trans-ciclohexan-1,2-diamina (15 milí-gramos, 0.1280 milímoles), fosfato de potasio (816 miligramos, 3.8421 milímoles), y 1,4-dioxano (5 mililitros), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 % en cloroformo) proporcionó 250 miligramos del producto puro (51.1 % de rendimiento).

5 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.55-8.42 (bs, 2H), 7.64-7.62 (d, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.13-4.02 (m, 4H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.18-0.99 (m, 6H), 0.87-0.83 (m, 2H). LCMS: 98.89 %, m/z = 388.9 (M+1). HPLC: 99.67 %.

10 Ejemplo 49

Preparación de 1-(2,6-bis-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (49A):



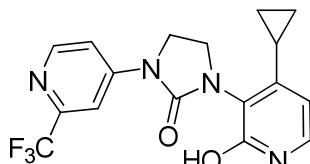
(49A)

15 Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 11, la 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-1d: 90 miligramos, 0.4408 milímoles) se hizo reaccionar con 4-cloro-2,6-trifluoro-metil-piridina (100 miligramos, 0.4007 milímoles), 2-diciclohexil-fosfino-2',4',6'-tri-isopropil-bifenilo (10 miligramos, 0.02 milímoles), Pd₂(dba)₃ (19 miligramos, 0.02 mili-moles), carbonato de cesio (183 miligramos, 0.5610 milímoles), y tolueno (5 mililitros) en un tubo sellado a 110°C durante 14 horas. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 % en cloroformo), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 81 miligramos del producto (48.79 % de rendimiento).

20 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.48-8.46 (m, 2H), 8.12 (s, 2H), 6.85-6.84 (d, 1H), 4.20-4.07 (m, 4H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.18-1.11 (m, 2H), 0.88-0.83 (m, 2H). LCMS: 100 %, m/z = 417.4 (M+1). HPLC: 98.38 %.

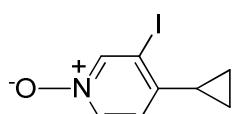
Ejemplo 50

Preparación de 1-(4-ciclopropil-2-hidroxi-piridin-3-il)-3-(2-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona (50A):



(50A)

25 Preparación del Intermediario de 1-óxido de 4-ciclopropil-3-yodo-piridina (I-50a):



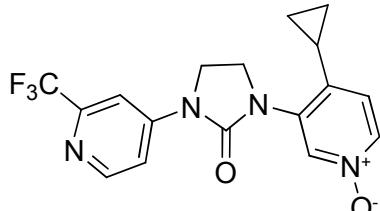
(I-50a)

30 Se agregó ácido m-cloro-perbenzoico (408 miligramos, 2.36 milímoles), a la solución de 4-ciclopropil-3-yodo-piridina (I-30a: 200 miligramos, 0.816 milímoles) en dicloro-metano (DCM) (10 mililitros), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC. La mezcla de reacción se apagó con hielo y se diluyó con dicloro-metano (DCM). La capa orgánica se lavó con una solución

diluida de NaOH, agua y una solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró, para proporcionar 200 miligramos del producto (94.7 % de rendimiento).

¹H RMN (DMSO-D₆, 300 MHz): δ 8.59-8.58 (d, 1H), 8.09-8.06 (dd, 1H), 6.91-6.89 (d, 1H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.08-1.04 (m, 2H), 0.74-0.72 (m, 2H). LCMS: 99.45 %, m/z = 261.4 (M+1).

- 5 Preparación del Intermediario de 1-óxido de 4-ciclopropil-3-(2-oxo-3-(2-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-imidazolidin-1-il)-piridina (I-50b):



(I-50b)

- 10 Utilizando reactivos y condiciones de reacción análogas a como se describen en el Ejemplo 1 anterior, la 1-(3-trifluoro-metil-fenil)-imidazolidin-2-ona (I-36b: 60 miligramos, 0.259 milímoles) se hizo reaccionar con 1-óxido de 4-ciclopropil-3-yodo-piridina (I-50a: 81 miligramos, 0.31 milímoles), yoduro de cobre (5 miligramos, 0.025 milímoles), trans-N, N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (4 miligramos, 0.025 milímoles), fosfato de potasio (165 miligramos, 0.77 milímoles), y 1,4-dioxano (5 mililitros), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1.5 % en cloroformo) proporcionó 65 miligramos del producto puro (71.4 % de rendimiento).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.63-8.62 (d, 1H), 8.19-8.18 (d, 1H), 8.10-8.08 (dd, 1H), 7.92-7.91 (d, 1H), 7.73-7.71 (dd, 1H), 6.84-6.83 (d, 1H), 4.15-4.11 (m, 2H), 4.05-4.01 (m, 2H), 1.96-1.92 (m, 1H), 1.16-1.11 (m, 2H), 0.81-0.78 (m, 2H). LCMS: 100 %, m/z = 365.1 (M+1). HPLC: 99.70 %.

Preparación de 1-(4-ciclopropil-2-hidroxi-piridin-3-il)-3-(2-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona (50A):

- 20 El 1-óxido de 4-ciclopropil-3-(2-oxo-3-(2-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-imidazolidin-1-il)-piridina (I-50b: 100 miligramos, 0.273 milímoles) se calentó con anhídrido acético (5 mililitros) a 120°C durante 3 horas. La mezcla resultante se concentró, se basificó con una solución diluida de bicarbonato de sodio, y se diluyó con dicloro-metano (DCM). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró, para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 3 % en cloroformo), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 8 miligramos del producto (8 % de rendimiento).

¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.53-8.51 (d, 1H), 8.30-8.29 (d, 1H), 7.68-7.65 (dd, 1H), 7.36-7.33 (d, 1H), 5.90-5.88 (d, 1H), 4.18-3.93 (m, 4H), 3.81-3.75 (m, 1H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.15-1.11 (m, 2H), 0.95-0.93 (m, 2H). LCMS: 98.62 %, m/z = 364.9 (M+1). HPLC: 96.87 %.

Prueba farmacológica

- 30 Las abreviaturas enlistadas en seguida y utilizadas en las preparaciones que se encuentran más adelante, tienen los significados correspondientes.

CYP Citocromo P450

CPM Conteos por minuto

Cyt b5 Citocromo b5

35 DMSO Sulfóxido de dimetilo

DHEA Deshidroepiandrosterona

NADPH Fosfato de dinucleótido de nicotinamida-adenina

Citocromo P450 humano y de rata, liasa 17-20

- 40 1) Desarrollo del ensayo de Citocromo P450, liasa 17-20 (CYP17-liasa) utilizando la enzima CYP17 recombinante humana y 17- α -hidroxil-pregnenolona [21-3H] como el sustrato.

Citocromo P450, 17- α -hidroxilasa, liasa 17-20 (CYP17) es una enzima multi-funcional que tiene una función clave en la biosíntesis de las hormonas esteroideas. Cataliza tanto la hidroxilación convencional como

también las reacciones de disociación del enlace de carbono-carbono (Peter Lee-Robichaud y colaboradores, Biochem. J, (1997) 321, 857-63). En la reacción de hidroxilación, convierte la progesterona y la pregnenolona hasta los productos hidroxilados correspondientes de 17- α -hidroxi-progesterona y 17- α -hidroxi-pregnenolona.

- 5 En la reacción de liasa, cataliza la conversión de estos sustratos hidroxilados hasta Androstenodiona y Deshidroepiandrosterona (DHEA), respectivamente. En el ensayo de liasa Cyp17 descrito en la presente, se está monitoreando la conversión de la 17- α -hidroxi-pregnenolona hasta la deshidro-epiandrosterona y ácido acético.

Las actividades de hidroxilación y disociación se catalizan en secuencia en el sitio activo común de Cyp17, y proceden a través de la transferencia de dos electrones a partir de NADPH por medio de su componente de 10 reducción-oxidación, la reductasa del citocromo P450 (CPR). Se piensa que el mecanismo de reacción para cada actividad involucra la formación de complejos distintos de hierro-oxígeno. El citocromo b5 estimula selectivamente la actividad de liasa, y no tiene ningún efecto significativo sobre su actividad de hidroxilasa. La actividad de liasa es estimulada por el citocromo b5 hasta 10 veces en los ensayos reconstituidos con una 15 estimulación insignificante de la actividad de hidroxilasa (MK Akthar y colaboradores, Journal of Endocrinology (2005) 187, 267-274 y Katagiri M y colaboradores, Biophysical Research Communications (1982) 108, 379-384).

20 Se adoptó un método de ensayo a partir de un protocolo publicado con algunas modificaciones para adaptarse a nuestros requerimientos (Dmitry N Grigoryev y colaboradores, Analytical Biochemistry, (1999) 267, 319-330). La conversión de la 17- α -hidroxi-pregnenolona hasta la deshidroepiandrosterona está acompañada por la liberación de ácido acético. En el ensayo de liasa Cyp17, se utiliza como el sustrato la 17- α - β -hidroxi-pregnenolona marcada con tritio (3H) en la posición 21. La extracción de cloroformo remueve los esteroides radioactivos, y se lleva el ácido acético a la capa acuosa. Por consiguiente, el ácido acético tritiado liberado en el ensayo extraído se cuantificó para determinar la actividad enzimática.

25 Las condiciones reguladoras iniciales fueron: se utilizó regulador de fosfato 50 mM, pH de 7.5, como el regulador de partida para la actividad de liasa Cyp17 basándose en los datos publicados en la Publicación de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US2004/0198773 A1. Se encontró que este regulador es adecuado para regular el ensayo de liasa Cyp17. Se clonó el gen Cyp 17 humano, y se expresó en el sistema de expresión adenoviral en las líneas celulares A549. Las preparaciones de membrana celular purificadas se utilizaron como la fuente para la enzima CYP17 humana. Concentración de proteína total: 8 30 mg/mL.

35 Con el fin de identificar la concentración apropiada de la enzima requerida para el ensayo, se determinó la actividad enzimática dependiente de la concentración a una concentración del sustrato (17- α -hidroxipregnenolona [21-3H]) de 0.5 micras (Vincent C.O. Nijar y colaboradores, J Med Chem, (1998) 41, 902-912). Se encontró que la actividad de proteína estuvo en el intervalo lineal de hasta 20 microgramos, en la concentración más alta probada. Basándose en la curva de concentración de enzima y en la concentración del suministro, se seleccionaron 15 microgramos para el ensayo. En esta concentración de proteína, la proporción S/N fue de 30, con una buena ventana de señal (CPM_{Pos.Ctrl} - CPM_{Ref} = 1650).

40 K_m (constante de Michaelis-Menton) es una medida de la afinidad de enlace del sustrato a la enzima. La 17- α -hidroxi-pregnenolona [21-3H] es un sustrato para la enzima de liasa 17,20. La K_m para este sustrato se determinó mediante el monitoreo de la liberación de ácido acético tritiado como una función de la concentración del sustrato. La concentración de la 17- α -hidroxi-pregnenolona [21-3H] se varió desde 0.03125 μ M hasta 1 μ M. Para la determinación de la K_m, los datos se ajustaron a una ecuación hiperbólica (software Graphpad Prism® IV). La K_m se estimó como de 0.25 μ M, cerca del valor reportado. (Dmitry N. Grigoryev y colaboradores, Analytical Biochemistry (1999) 267, 319-330).

45 Para el rastreo de rutina, el ensayo se estableció con 16 microgramos de enzima en un volumen de reacción de 50 microlitros. Se agregó la 17 α -hidroxi-pregnenolona [21-3H] hasta una concentración final de 0.25 μ M. Se utilizó NADPH hasta una concentración final de 4.2 mM. El volumen de reacción total se hizo hasta 50 microlitros con regulador de fosfato 50 mM, pH de 7.5. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente durante 90 minutos con agitación suave. La reacción se detuvo mediante la adición de 100 microlitros de regulador. Se agregaron 500 microlitros de carbón activado al 5 % recién preparado a la solución, y se mezcló bien mediante vórtex. Las muestras se centrifugaron a 17,568 x g durante 5 minutos. (14,000 revoluciones por minuto). El sobrenadante se transfirió cuidadosamente a un tubo nuevo, y se agregaron 1.3 mililitros de fluido de centelleo, mezclando mediante vórtex.

55 La radioactividad se midió en un contador de centelleo 1450 MicroBeta TriLux^{MR} de Wallac-Perkin Elmer®, EUA. Las mediciones se llevaron a cabo en tubos Eppendorf^{MR} de 2.0 mililitros. Cada tubo se contó durante 1 minuto. La cantidad de ácido acético tritiado liberado es proporcional a la actividad de liasa. El porcentaje de actividad de liasa en la presencia del inhibidor se calculó utilizando la fórmula que se da en seguida:

$CPM_{muestra} - CPM_{Ref}$

% Actividad de Liasa = ----- x 100

$CPM_{Pos. Ctrl} - CPM_{Ref}$

Muestra: Reacción enzimática en la presencia del inhibidor.

- 5 Control positivo: Reacción enzimática sin inhibidor pero que contiene DMSO a una concentración final del 1 %.

Ref: Contiene todos los reactivos excepto la enzima.

% Inhibición = 100 % – % Actividad de liasa

- 10 Para la determinación de la IC₅₀, se graficó el porcentaje de inhibición como una función de la concentración del inhibidor. Los datos se adaptaron a la ecuación sigmoidal utilizando el software Graphpad Prism® IV para generar los valores IC₅₀.

Se llevaron a cabo estudios de respuesta a la dosis con los compuestos estándares de Abiraterona y Quetoconazol como parte de la optimización del ensayo.

Para el modelo de liasa CYP 17 de rata:

- 15 Se empleó el mismo procedimiento descrito anteriormente, pero utilizando microsomas de testículos de rata como la fuente, y con una concentración del sustrato de 0.5 micras.

Los resultados para los compuestos probados a partir de los Ejemplos anteriores utilizando el ensayo anterior se enlistan en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo No.	Compuestos	Liasa IC 50nM Humana / Rata
1A	1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	8/2.7
2A	1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona	9/1.1
3A	1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(naftalen-2-il)-imidazolidin-2-ona	26/NA
4A	1-(benzo-[b]-tiofen-5-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	13/NA
5A	1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-imidazolidin-2-ona	6/NA
6A	1-(benzo-[b]-tiofen-2-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	13/NA
7A	1-(6-cloro-2-metil-pirimidin-4-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	41/NA

Ejemplo No.	Compuestos	Liasa IC 50nM Humana / Rata
8A	1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(4-(trifluoro-metil)-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona	22/NA
9A	1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2-metoxi-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona	42/4.6
10A	1-(6-cloro-pirimidin-4-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	121/NA
11A	1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(4-(trifluoro-metil)-pirimidin-2-il)-imidazolidin-2-ona	58% @ 10 mM/NA
12A	1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2-(trifluoro-metil)-pirimidin-4-il)-imidazolidin-2-ona	99/NA
13A	1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(3-(trifluoro-metilo)-benzo-[b]-tiofen-5-il)-imidazolidin-2-ona	11/NA
14A	1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2-fluoro-benzo-[b]-tiofen-5-il)-imidazolidin-2-ona	26/NA
15A	1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(3-metil-benzo-[b]-tiofen-5-il)-imidazolidin-2-ona	6.7/NA
16A	1-(benzo-[b]-tiofen-6-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	7/NA
17A	1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2,2-difluoro-benzo-[d][1,3]-dioxol-5-il)-imidazolidin-2-ona	58/NA
18A	1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(3-metil-benzo-[b]-tiofen-6-il)-imidazolidin-2-ona	76/NA
19A	1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(3-metil-benzo-furan-5-il)-imidazolidin-2-ona	2.7/NA
20A	1-(2-cloro-benzo-[b]-tiofen-5-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	106/NA
21A	1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-imidazolidin-2-ona	17/NA

Ejemplo No.	Compuestos	Liasa IC 50nM Humana / Rata
22A	1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(5-fluoro-benzo-[b]-tiofen-2-il)-imidazolidin-2-ona	7/NA
23A	1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(3-(trifluoro-metilo)-benzo-[b]-tiofen-6-il)-imidazolidin-2-ona	1213/NA
24A	1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2-fluoro-3-metil-benzo-[b]-tiofen-5-il)-imidazolidin-2-ona	19/NA
25A	1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2-fluoro-benzo-(b)tiofen-6-il)-imidazolidin-2-ona	30/NA
26A	1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(4-fluoro-benzo-[b]-tiofen-6-il)-imidazolidin-2-ona	6/NA
27A	1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(5-fluoro-benzo-[b]-tiofen-6-il)-imidazolidin-2-ona	461/NA
28A	1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(6-fluoro-benzo-[b]-tiofen-5-il)-imidazolidin-2-ona	548/NA
29A	1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(5-fluoro-3-metil-benzo-[b]-tiofen-6-il)-imidazolidin-2-ona	65% @ 10 mM/NA
30A-I	(1R,5S)-2-(2-cloro-piridin-4-il)-4-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona (Enantiómero I)	161/NA
30A-II	(1S,5R)-2-(2-cloro-piridin-4-il)-4-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona (Enantiómero II)	6/NA
31A-1	(1S,5R)-2-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-4-(2-metoxi-piridin-4-il)-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona (Enantiómero I)	169/NA
31A-II	(1R,5S)-2-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-4-(2-metoxi-piridin-4-il)-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona (Enantiómero II)	12/NA
32A-I	(1S,5R)-2-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-4-(2-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona (Enantiómero I)	184/NA

Ejemplo No.	Compuestos	Liasa IC 50nM Humana / Rata
32A-II	(1R,5S)-2-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-4-(2-(trifluorometil)-piridin-4-il)-2,4-diazabiciclo-[3.1.0]-hexan-3-oná (Enantiómero II)	6.9/3
33A	1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-oná	45/NA
34A	1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(4-ciclopentil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-oná	13/NA
35A	1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-[4-(1-hidroxilo ciclopentil)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-oná	341/NA
36A	1-[4-(1-hidroxi-ciclopropil)-piridin-3-il]-3-(3-trifluoro-metil-fenil)-imidazolidin-2-oná	27/NA
37A	1-(2-cloro-6-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-oná	5/NA
38A	1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(6-ciclopropil-pirimidin-4-il)-imidazolidin-2-oná	48/NA
39A	1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-imidazolidin-2-oná	12/NA
40A	1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(6-metoxi-pirimidin-4-il)-imidazolidin-2-oná	84/NA
41A	1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(6-metil-pirimidin-4-il)-imidazolidin-2-oná	70/NA
42A	1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(5-fluoro-4-metil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-oná	22/NA
43A	1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-imidazolidin-2-oná	36/NA
44A	1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2-metil-pirimidin-4-il)-imidazolidin-2-oná	397/NA
45A	1-(6-cloro-2-(trifluoro-metil)-pirimidin-4-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-oná	10/NA

Ejemplo No.	Compuestos	Liasa IC 50nM Humana / Rata
46A	1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2,6-dicloro-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona	1.9/NA
47A	1-(2-cloro-6-ciclopropil-piridin-4-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	5.2/NA
48A	1-(2-ciclopropil-6-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	4.75/NA
49A	1-(2,6-bis-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	6/NA
50A	1-(4-ciclopropil-2-hidroxi-piridin-3-il)-3-(2-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona	51%@10µM/NA

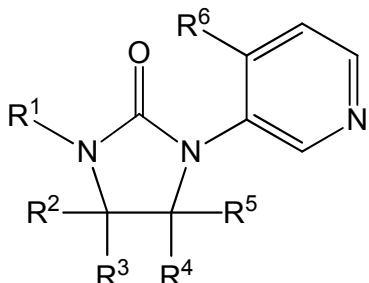
La comparación de los compuestos de metil-piridina (es decir, los compuestos de la fórmula I en donde R⁶ es metilo) descritos en la Publicación Internacional del TCP Número WO 2010/149755 con los derivados de ciclopropilo correspondientes (los compuestos de la fórmula I en donde R⁶ es ciclopropilo) descritos en la presente, mostraron que el reemplazo de metilo por ciclopropilo típicamente dio como resultado una mejora en la potencia de inhibición de la CYP17 humana en los ensayos bioquímicos y basados en células, así como una mejor selectividad sobre la CYP1A2. En adición, los derivados de ciclopropil-piridina típicamente exhibieron una mejor estabilidad metabólica en los microsomas activados que dio como resultado vidas medias más largas y una reducción de la eliminación del compuesto *in vivo*.

- 5 Los compuestos de la presente invención en forma libre o en forma de sal, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, la inhibición de la liasa CYP17, por ejemplo, como se indica en las pruebas *in vitro* proporcionadas anteriormente y, por consiguiente, son útiles para la terapia mediada por esta inhibición. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de inflamación y cáncer (en particular, cáncer de próstata) en un mamífero (de preferencia, un ser humano).
- 10 Por consiguiente, como una realización adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en terapia. En una realización adicional, la terapia se selecciona a partir de una enfermedad mediada por la regulación de 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa.

15 También se describe un método para el tratamiento de una enfermedad que se trate mediante la regulación de 17 α -hidroxilasa/C_{17,20}-liasa, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención. En una realización adicional, la enfermedad es cáncer de próstata.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

5 en donde:

R¹ es:

(i) fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, -CN, -OH, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono) sustituido por halógeno, alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -NH₂, -NHalquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -N(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))₂, -NHC(O)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -C(O)NH₂, -C(O)-NHalquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -C(O)-N(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))₂, cicloalquilo (de 3 a 5 átomos de carbono), o un heterociclo de 5 a 6 miembros,

(ii) fenilo fusionado con un fenilo adicional, un heteroarilo de 5 a 6 miembros, un cicloalquilo de 5 a 6 miembros parcialmente saturado, o un heterociclo de 5 a 6 miembros parcialmente o completamente saturado, donde dicho fenilo fusionado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de halógeno, -CN, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por hidroxilo, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por halógeno, cicloalquilo (de 3 a 5 átomos de carbono), oxo, -NH₂, -NHC(O)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o =N-OH,

(iii) heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de halógeno, -CN, -OH, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono) sustituido por halógeno, alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -NH₂, -NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -N(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))₂, -NHC(O)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -C(O)NH₂, -C(O)-NHalquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -C(O)-N(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))₂, cicloalquilo (de 3 a 5 átomos de carbono), o un heterociclo de 5 a 6 miembros, o

(iv) heteroarilo de 5 a 6 miembros fusionado con otro heteroarilo de 5 a 6 miembros, fenilo, cicloalquilo de 5 a 6 miembros parcialmente o completamente saturado, o un heterociclo de 5 a 6 miembros parcialmente o completamente saturado, donde dicho heteroarilo fusionado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de halógeno, -CN, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por hidroxilo, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por halógeno, cicloalquilo (de 3 a 5 átomos de carbono), oxo, -NH₂, -NHalquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -N(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))₂, -NHC(O)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o =N-OH;

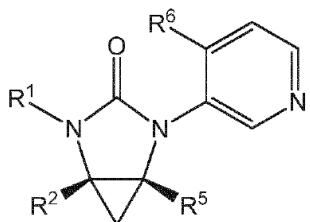
35 R² y R⁵ son cada uno independientemente CH₃ o H;

R³ y R⁴ son cada uno independientemente CH₃ o H, o tomados junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un ciclopropilo; y

R⁶ es cicloalquilo (de 3 a 5 átomos de carbono), en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo;

40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

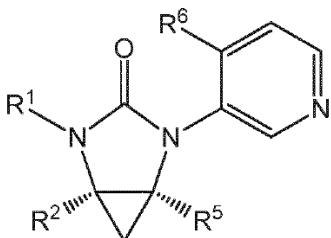
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (II)



(II)

en donde R¹ R², R⁵ y R⁶ son como se definen en la reivindicación 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (III)



(III)

en donde R¹ R², R⁵ y R⁶ son como se definen en la reivindicación 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R⁶ es ciclopropilo, donde dicho ciclopropilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R¹ es:

(i) un fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de flúor, cloro, ciano, metilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, ciclo-propilo, metoxilo, o -C(O)NHCH₃;

- 15 (ii) un fenilo fusionado seleccionado a partir de naftalen-2-ilo, naftalen-1-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, benzo-tiazol-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-ilo, benzo-[b]-tiofen-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo, indan-5-ilo, 1,2-dihidro-quinolin-6-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, benzo-furan-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-benzo-furan-5-ilo, benzo-[1,3]-dioxol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilo, quinoxalin-6-ilo, benzo-oxazol-5-ilo, benzo-[d]-isoxazol-5-ilo, benzo-[d]-isoxazol-6-ilo, 1H-benzo-imidazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-indazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, indolin-5-ilo, o 1H-benzotriazol-5-ilo, 20 en donde el fenilo fusionado está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de flúor, cloro, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, hidroxilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, metoxilo, oxo, -NH₂, =N-OH o ciclopropilo;

- 25 (iii) un heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado a partir de tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, tiazol-2-ilo, o isotiazol-4-ilo, en donde el heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de flúor, cloro, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, hidroxilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, metoxilo, -NH₂, -NHC(O)CH₃, -C(O)NHCH₃, o pirrolidin-1-ilo; o

- 30 (iv) un heteroarilo fusionado seleccionado a partir de benzo-[b]-tiofen-2-ilo, benzo-[b]-tiofen-3-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, benzo-oxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno-[2,3-c]-piridin-2-ilo, imidazo-[1,2-a]-piridin-3-ilo, imidazo-[1,2-a]-piridin-6-ilo, imidazo-[1,2-a]-piridin-7-ilo, 3H-imidazo-[4,5-b]-piridin-6-ilo, tieno-[3,2-c]-piridin-2-ilo, tieno-[3,2-c]-piridin-3-ilo, o 1H-indol-3-ilo, en donde el heteroarilo fusionado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de flúor, cloro, ciano, metilo, ciclopropilo, o metoxilo;

- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R¹ es:

(i) un fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de flúor, cloro, metilo, metoxilo, trifluoro-metilo, difluoro-metilo, o ciano;

5 (ii) un fenilo fusionado seleccionado a partir de naftalen-2-ilo, quinolin-6-ilo, 3,4-dihidro-2-oxo-quinolin-6-ilo, benzo-[b]-tiofen-5-ilo, benzo-[b]-tiofen-6-ilo, benzo-[d]-isoxazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 1H-indazol-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, 1,2-dihidro-3-oxo-indazol-6-ilo, indan-5-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, benzo-furan-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-benzo-furan-5-ilo, o benzo-[1,3]-dioxol-5-ilo, en donde el fenilo fusionado está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de cloro, flúor, metilo, etilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, ciclopropilo, ciano, o amino;

10 (iii) un heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado a partir de isotiazol-4-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-4-ilo, o pirimidin-2-ilo, en donde el isotiazol-4-ilo, el tiofen-2-ilo, el tiofen-3-ilo, y el piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, el pirimidin-4-ilo, y el pirimidin-2-ilo están opcionalmente sustituidos con flúor, cloro, metilo, trifluoro-metilo, difluoro-metilo, ciclopropilo, o metoxilo;

15 (iv) un heteroarilo fusionado seleccionado a partir de tieno-[3,2-c]-piridin-2-ilo, tieno-[3,2-c]-piridin-3-ilo, tieno-[3,2-c]-piridin-2-ilo, imidazo-[1,2-a]-piridin-7-ilo, o benzo-[b]-tiofen-2-ilo, en donde el heteroarilo fusionado está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de flúor, cloro, metilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, ciclopropilo, o amino;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R¹ es fenilo, 4-cloro-3-fluoro-fenilo, m-tolilo, 3-metoxi-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, 3-trifluoro-metil-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenilo, 3-difluoro-metil-4-fluoro-fenilo, 3-ciano-4-fluoro-fenilo, 3-ciano-fenilo, 3-cloro-4-ciano-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 4-trifluoro-metil-fenilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o 6, en donde R¹ es naftalen-2-ilo, benzo-[b]-tiofen-5-ilo, 3-metil-benzo-[b]-tiofen-5-ilo, 2-fluoro-3-metil-benzo-[b]-tiofen-5-ilo, 3-trifluoro-metil-benzo-[b]-tiofen-5-ilo, 2-fluoro-benzo-[b]-tiofen-5-ilo, 2-cloro-benzo-[b]-tiofen-5-ilo, benzo-[b]-tiofen-6-ilo, 2-fluoro-benzo-[b]-tiofen-6-ilo, 3-metil-benzo-[b]-tiofen-6-ilo, 4-fluoro-benzo-[b]-tiofen-6-ilo, 5-fluoro-3-metil-benzo-[b]-tiofen-6-ilo, 3-metil-benzo-[d]-isoxazol-5-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 3-amino-1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 3-amino-1H-indazol-6-ilo, 3-metil-1H-indazol-6-ilo, 3-trifluoro-metil-1H-indazol-6-ilo, benzotiazol-6-ilo, 1,2-dihidro-3-oxo-indazol-6-ilo, indan-5-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 3-metil-benzo-furan-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-benzo-furan-5-ilo, o 2,2-difluoro-benzo-[1,3]-dioxol-5-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 u 8, en donde R¹ es benzotiazol-6-ilo, 3-metil-benzo-furan-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 3-metil-1H-indazol-6-ilo, o 3-trifluoro-metil-1H-indazol-6-ilo;

35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R¹ es 5-metil-tiofen-2-ilo, 5-cloro-tiofen-2-ilo, 5-fluoro-benzo-[b]-tiofen-2-ilo, 5-trifluoro-metil-tiofen-2-ilo, 5-difluoro-metil-tiofen-3-ilo, 5-metil-tiofen-3-ilo, 2-metil-piridin-4-ilo, 2-trifluoro-metil-piridin-4-ilo, 4-trifluoro-metil-piridin-2-ilo, 2-cloro-piridin-4-ilo, 2-metoxi-piridin-4-ilo, 6-cloro-pirimidin-4-ilo, 6-cloro-2-metil-pirimidin-4-ilo, 2-trifluoro-metil-pirimidin-4-ilo, 4-trifluoro-metil-pirimidin-2-ilo, 2-cloro-6-(trifluoro-metil)-piridin-4-ilo, 6-ciclopropil-pirimidin-4-ilo, 2-ciclopropil-pirimidin-4-ilo, 5-fluoro-4-metil-pirimidin-2-ilo, 2-ciclopropil-pirimidin-4-ilo, 6-cloro-2-(trifluoro-metil)-pirimidin-4-ilo, 2,6-dicloro-pirimidin-4-ilo, 2-cloro-6-ciclopropil-pirimidin-4-ilo, 2-ciclo-propil-6-(trifluoro-metil)-piridin-4-ilo, o 2,6-bis-(trifluoro-metil)-piridin-4-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 11. Un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en:

1-(2-cloro-piridin-4-ilo)-3-(4-ciclopropil-pirimidin-3-ilo)-imidazolidin-2-ona;

1-(4-ciclopropil-pirimidin-3-ilo)-3-(2-(trifluoro-metil)-piridin-4-ilo)-imidazolidin-2-ona;

1-(4-ciclopropil-pirimidin-3-ilo)-3-(naftalen-2-ilo)-imidazolidin-2-ona;

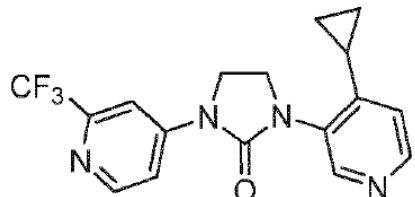
1-(benzo-[b]-tiofen-5-ilo)-3-(4-ciclopropil-pirimidin-3-ilo)-imidazolidin-2-ona;

50 1-(4-ciclopropil-pirimidin-3-ilo)-3-(3-(trifluoro-metil)-fenil)-imidazolidin-2-ona;

- 1-(benzo-[b]-tiofen-2-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(6-cloro-2-metil-pirimidin-4-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(4-(trifluoro-metil)-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2-metoxi-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona;
- 5 1-(6-cloro-pirimidin-4-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(4-(trifluoro-metil)-pirimidin-2-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2-(trifluoro-metil)-pirimidin-4-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(3-(trifluoro-metil)-benzo-[b]-tiofen-5-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2-fluoro-benzo-[b]-tiofen-5-il)-imidazolidin-2-ona;
- 10 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(3-metil-benzo-[b]-tiofen-5-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(benzo-[b]-tiofen-6-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2,2-difluoro-benzo-[d][1,3]-dioxol-5-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(3-metil-benzo-[b]-tiofen-6-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(3-metil-benzo-furan-5-il)-imidazolidin-2-ona;
- 15 1-(2-cloro-benzo-[b]-tiofen-5-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(5-fluoro-benzo-[b]-tiofen-2-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(3-(trifluoro-metil)-benzo-[b]-tiofen-6-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2-fluoro-3-metil-benzo-[b]-tiofen-5-il)-imidazolidin-2-ona;
- 20 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2-fluoro-benzo-(b)tiofen-6-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(4-fluoro-benzo-[b]-tiofen-6-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(5-fluoro-benzo-[b]-tiofen-6-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(6-fluoro-benzo-[b]-tiofen-5-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(5-fluoro-3-metil-benzo-[b]-tiofen-6-il)-imidazolidin-2-ona;
- 25 1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona;
 1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(4-ciclopentil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-ciclopentil)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona;
 1-[4-(1-hidroxi-ciclopropil)-piridin-3-il]-3-(3-trifluoro-metil-fenil)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(6-ciclopropil-pirimidin-4-il)-imidazolidin-2-ona;
- 30 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(5-fluoro-4-metil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2-ciclopropil-pirimidin-4-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(6-cloro-2-(trifluoro-metil)-pirimidin-4-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-3-(2,6-dicloro-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona;
- 35 1-(2-cloro-6-ciclopropil-piridin-4-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;
 1-(2-ciclopropil-6-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona; y
 1-(2,6-bis-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-3-(4-ciclopropil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 1-(4-ciclopropilpiridin-3-il)-3-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)imidazolidin-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y tiene la siguiente fórmula,



- 5 13. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de las reivindicaciones a la 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, que comprende además al menos un agente farmacéutico adicional, en donde dicho al menos un agente farmacéutico adicional es un agente contra el cáncer, un agente de quimioterapia, o un compuesto antiproliferativo.
- 10 15. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a la 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o síndrome mediado por la inhibición de Cyp17.
16. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a la 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.
- 15 17. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a la 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del cáncer de próstata.