

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 746 756**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.03.2014 PCT/US2014/022479**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14143612**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2014 E 14715758 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019 EP 2970201**

54 Título: **Derivados de 6-[4-(1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]pirimidin-4-amina como moduladores de la actividad cinasa**

30 Prioridad:

11.03.2013 US 201361776440 P

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

06.03.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LAN, RUOXI;
CHEN, XIAOLING;
XIAO, YUFANG;
HUCK, BAYARD R. y
GOUTOPOULOS, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 746 756 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

Derivados de 6-[4-(1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]pirimidin-4-amina como moduladores de la actividad cinasa

Solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense USSN 61/776.440, presentada el 11 de marzo de 2013.

Campo de la invención

10 La invención se refiere a una serie de aminas heterocíclicas novedosas que son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cáncer, en mamíferos. También se abarca por la presente invención los compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en mamíferos, especialmente humanos, y composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

Antecedentes

15 Las proteínas cinasas constituyen una gran familia de enzimas relacionadas estructuralmente que son responsables del control de una amplia variedad de procesos de transducción de señales dentro de la célula (Hardie, G. y Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book*. I y II, Academic Press, San Diego, CA). Las cinasas pueden clasificarse en familias por los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos, etc.).

Se han identificado motivos de secuencia que generalmente corresponden a cada una de estas familias de cinasas (por ejemplo, Hanks, S.K., Hunter, T., *FASEB J.*, 9: 576-596 (1995); Knighton, *et al.*, *Science*, 253: 407-414 (1991); Hiles, *et al.*, *Cell*, 70: 419-429 (1992); Kunz, *et al.*, *Cell*, 73: 585-596 (1993); Garcia-Bustos, *et al.*, *EMBO J.*, 13: 2352-2361 (1994)).

20 Las proteínas cinasas pueden caracterizarse por sus mecanismos de regulación. Estos mecanismos incluyen, por ejemplo, autofosforilación, transfosforilación por otras cinasas, interacciones proteína-proteína, interacciones proteína-lípido e interacciones proteína-polinucleótido. Una proteína cinasa individual puede estar regulada por más de un mecanismo.

25 Las cinasas regulan muchos procesos celulares diferentes que incluyen, pero no se limitan a, proliferación, diferenciación, apoptosis, motilidad, transcripción, traducción y otros procesos de señalización, mediante la adición de grupos fosfato a proteínas diana. Estos eventos de fosforilación actúan como interruptores de activación/desactivación moleculares que pueden modular o regular la función biológica de la proteína diana. La fosforilación de las proteínas diana se produce en respuesta a una variedad de señales extracelulares (hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento y diferenciación, etc.), eventos del ciclo celular, estrés ambiental o nutricional, etc. La proteína cinasa apropiada funciona en las vías de señalización activando o inactivando (ya sea directa o indirectamente), por ejemplo, una enzima metabólica, proteína reguladora, receptor, proteína citoesquelética, canal o bomba de iones, o factor de transcripción. La señalización no controlada debido al control defectuoso de la fosforilación de proteínas se ha implicado en varias enfermedades, que incluyen, por ejemplo, inflamación, cáncer, alergia/asma, enfermedades y estados del sistema inmunitario, enfermedades y estados del sistema nervioso central y angiogénesis.

35 La proteína cinasa 70S6K, la proteína cinasa ribosómica de 70 kDa p70S6K (también conocida como SK6, p70/p85 S6 cinasa, p70/p85 ribosómica S6 cinasa y pp70S6K), es un miembro de la subfamilia AGC de proteína cinasas. p70S6K es una serina-treonina cinasa que es un componente de la ruta de fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K)/AKT. p70S6K está aguas abajo de PI3K, y la activación se produce a través de la fosforilación en varios sitios en respuesta a numerosos mitógenos, hormonas y factores de crecimiento. La actividad de p70S6K también está bajo el control de un complejo que contiene mTOR (TORC1) ya que la rapamicina actúa inhibiendo la actividad de p70S6K. p70S6K está regulado por las dianas de PI3K aguas abajo AKT y PKC ζ . Akt fosforila directamente e inactiva TSC2, activando de ese modo mTOR. Además, estudios con alelos mutantes de p70S6K que se inhiben por wortmannina pero no por rapamicina sugieren que la ruta de PI3K puede presentar efectos sobre p70S6K independientemente de la regulación de la actividad de mTOR.

40 La enzima p70S6K modula la síntesis de proteínas mediante la fosforilación de la proteína ribosómica S6. La fosforilación de S6 se correlaciona con la traducción aumentada de los ARNm que codifican para componentes del aparato de traducción, incluyendo proteínas ribosómicas y factores de elongación de la traducción cuya expresión aumentada es esencial para el crecimiento y la proliferación celulares. Estos ARNm contienen un tramo de oligopirimidina en su inicio transcripcional 5' (denominado 5'TOP), que se ha mostrado que es esencial para su regulación a nivel de la traducción.

45 Además de su implicación en la traducción, la activación de p70S6K también se ha implicado en el control del ciclo celular, la diferenciación de células neuronales, la regulación de la motilidad celular y una respuesta celular que es importante en metástasis tumorales, la respuesta inmunitaria y la reparación tisular. Anticuerpos contra p70S6K anulan la entrada mitótica dirigida por respuesta de fibroblastos de rata en la fase S, lo que indica que la función de

p70S6K es esencial para la progresión de la fase G1 a la fase S en el ciclo celular. Además, la inhibición de la proliferación del ciclo celular en la fase G1 a S del ciclo celular por rapamicina se ha identificado como una consecuencia de la inhibición de la producción de la forma activada, hiperfosforilada de p70S6K.

5 Se apoya un papel para p70S6K en la proliferación de células tumorales y la protección de células de la apoptosis basándose en su participación en la transducción de señales de receptores de factores de crecimiento, la sobreexpresión y la activación en tejidos tumorales. Por ejemplo, los análisis tipo Northern y Western revelaron que la amplificación del gen PS6K iba acompañada por aumentos correspondientes en la expresión de ARNm y proteína, respectivamente (Cancer Res. (1999) 59: 1408-11-Localization of pS6K to Chromosomal Region 17q23 and Determination of Its Amplification in Breast Cancer).

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

15 El gen p70S6K se ha identificado como una diana de amplificación y sobreexpresión en esta región, y se ha observado una asociación estadísticamente significativa entre amplificación y mal pronóstico. Se observó inhibición clínica de la activación de p70S6K en pacientes con carcinoma renal tratados con CCI-779 (éster de rapamicina), un inhibidor de la cinasa aguas arriba mTOR. Se notificó una asociación lineal significativa entre la progresión de la enfermedad y la inhibición de la actividad de p70S6K. En respuesta al estrés energético, el supresor tumoral LKB1 activa AMPK que fosforila el complejo TSC1/2 y le permite inactivar la ruta de mTOR/p70S6K. Mutaciones en LKB1 provocan el síndrome de Peutz-Jeghers (PJS), donde los pacientes con PJS tienen 15 veces más probabilidades de desarrollar cáncer que la población general. Además, 1/3 de los adenocarcinomas pulmonares albergan mutaciones de LKB1 inactivantes. Se ha implicado a P70S6K en enfermedades y trastornos metabólicos. Se notificó que la ausencia de p70S6K protege contra la obesidad inducida por la edad y la dieta a la vez que mejora la sensibilidad a la insulina. Se apoya un papel de p70S6K en enfermedades metabólicas y trastornos tales como obesidad, diabetes, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperaminoacidemia e hiperlipidemia basándose en los hallazgos.

20 Se dan a conocer compuestos descritos como adecuados para la inhibición de p70S6K en los documentos WO 03/064397, WO 04/092154, WO 05/054237, WO 05/056014, WO 05/033086, WO 05/117909, WO 05/039506, WO 06/120573, WO 06/136821, WO 06/071819, WO 06/131835, WO 08/140947, WO 10/056563, WO 10/093419, WO 11/050016, WO 12/013282, WO 12/016001 y WO 12/069146.

Descripción de la invención

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

35 4-amino-6-{3,4-*cis*-4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo (racémico) ("1");

4-amino-6-{3,4-*cis*-4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxamida (racémica) ("2");

40 4-amino-6-[(3R,4S)-4-[1-[2-(azetidín-1-il)etil]-4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]imidazol-2-il]-3-fluoro-1-piperidil]pirimidin-5-carboxamida (quiral) ("3");

4-amino-6-[(3S,4R)-4-[1-[2-(azetidín-1-il)etil]-4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]imidazol-2-il]-3-fluoro-1-piperidil]pirimidin-5-carboxamida (quiral) ("4");

4-amino-6-{3,4-*cis*-4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-metil-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo (racémico) ("5");

45 4-amino-6-{3,4-*cis*-4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-metil-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxamida (racémica) ("6");

4-amino-6-{3,4-*trans*-4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoropiperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo (racémico) ("7");

50 4-amino-6-{3,4-*trans*-4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoropiperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxamida (racémica) ("8");

4-amino-6-{3,4-*cis*-4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)imidazol-2-il]-3-fluoro-1-piperidil]-pirimidin-5-carbonitrilo (racémico) ("9");

6- $\{3,4$ -*cis*-4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidín-1-il]-5-cloro-pirimidín-4-ilamina (racémica) ("10");

6- $\{3,4$ -*trans*-4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidín-1-il]-5-cloro-pirimidín-4-ilamina (racémica) ("11");

5 5-cloro-6- $\{3,4$ -*cis*-4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidín-1-il]-pirimidín-4-ilamina (racémica) ("12");

6- $\{3,4$ -*cis*-4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidín-1-il]-5-etil-pirimidín-4-ilamina (racémica) ("13");

10 4-amino-6- $\{3,4$ -*cis*-4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoropiperidín-1-il]-pirimidín-5-carbonitrilo (racémico) ("14");

4-amino-6- $\{3,4$ -*cis*-4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoropiperidín-1-il]-pirimidín-5-carbonitrilo (racémico) ("15");

6- $\{3,4$ -*cis*-4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidín-1-il]-5-etoxi-pirimidín-4-ilamina (racémico) ("16"),

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

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

20 Como resultado, esta invención proporciona compuestos de amina heterocíclica novedosos y sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, que son inhibidores de cinasas y útiles en el tratamiento de las enfermedades anteriormente mencionadas

25 Cuando puede producirse tautomería, por ejemplo, tautomería cetoenólica, de compuestos de la presente invención, las formas individuales, por ejemplo, la forma ceto o enol, se reivindican por separado y juntas como mezclas en cualquier proporción. Lo mismo se aplica a los estereoisómeros, por ejemplo, enantiómeros, isómeros *cis/trans*, confórmers y similares.

30 Si se desea, los isómeros pueden separarse por métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo por cromatografía de líquidos. Lo mismo se aplica a los enantiómeros, por ejemplo, mediante el uso de fases estacionarias quirales. Adicionalmente, los enantiómeros pueden aislarse convirtiéndolos en diastereómeros, es decir, acoplándolos con un compuesto auxiliar enantioméricamente puro, separación posterior de los diastereómeros resultantes y escisión del residuo auxiliar. Alternativamente, cualquier enantiómero de un compuesto de la presente invención puede obtenerse a partir de síntesis estereoselectiva usando materiales de partida ópticamente puros.

35 Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos o bases inorgánicos y ácidos o bases orgánicos. En casos en los que los compuestos de la presente invención contienen uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también comprende sus sales farmacéutica o toxicológicamente aceptables correspondientes, en particular sus sales farmacéuticamente utilizables. Por tanto, los compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos pueden estar presentes en forma de sal, y pueden usarse según la invención, por ejemplo, como sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o como sales de amonio. Los ejemplos más precisos de tales sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoniaco o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de la presente invención que contienen uno o más grupos básicos, es decir grupos que pueden protonarse, pueden estar presentes en forma de sal, y pueden usarse según la invención en forma de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalenosulfónicos, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfamínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico y otros ácidos conocidos por el experto en la técnica. Si los compuestos de la presente invención contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas de sal mencionadas, sales internas o betaínas (zwitteriones). Las sales respectivas pueden obtenerse mediante métodos habituales que conoce un experto en la técnica, por ejemplo poniendo en contactos estos con un ácido o base orgánico o inorgánico en un disolvente o dispersante, o mediante

intercambio aniónico o intercambio catiónico con otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de la presente invención que, debido a su baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuadas para su uso en productos farmacéuticos pero que pueden usarse, por ejemplo, como productos intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

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

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

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

15 En el caso de aminas racémicas, se forman diastereómeros a partir de la mezcla por reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Ejemplos de agentes de resolución adecuados son ácidos ópticamente activos, tales como las formas R y S de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos N-protegidos adecuadamente (por ejemplo, N-benzoilprolina o N-benceno-sulfonilprolina), o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. También es ventajosa la resolución cromatográfica de enantiómeros con la ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de hidratos de carbono o polímeros de metacrilato derivatizados quiralmente inmovilizados sobre gel de sílice). Eluyentes adecuados para este fin son mezclas de disolventes acuosos o alcohólicos, tales como, por ejemplo, hexano/isopropanol/acetonitrilo, por ejemplo en la razón 82:15:3. Un método para la resolución de racematos que contienen grupos éster (por ejemplo, ésteres de acetilo) es el uso de enzimas, en particular estererasas.

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

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

35 Una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente uno o más de otros compuestos como principios activos, tales como uno o más compuestos adicionales de la presente invención, u otros inhibidores de p70S6K. Las composiciones farmacéuticas incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación nasal o bucal) o nasal, aunque la ruta más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y la gravedad de los estados que están tratándose y de la naturaleza del principio activo. Pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

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

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

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

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

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

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

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

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

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen disoluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el grado de que exista una fácil jeringabilidad. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales. Puede emplearse cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un mamífero, especialmente a un ser humano, una dosis eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, pueden emplearse oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal y similares. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, disoluciones, cápsulas, cremas, ungüentos, aerosoles y similares. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se administran por vía oral.

La dosificación eficaz del principio activo empleado puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración, el estado que está tratándose y la gravedad del estado que está tratándose. Tal dosificación puede determinarla fácilmente un experto en la técnica.

Cuando se trata o se previene cáncer, inflamación u otras enfermedades proliferativas para las que están indicados los compuestos de la presente invención, generalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran a una dosificación diaria de desde aproximadamente 0,01 miligramos hasta aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del animal, preferiblemente administrados como una sola dosis diaria. Para la mayoría de los mamíferos grandes, la dosificación diaria total es de desde aproximadamente 0,2 miligramos hasta aproximadamente 2000 miligramos, preferiblemente desde aproximadamente 0,5 miligramos hasta aproximadamente 1000 miligramos. En el caso de un humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total generalmente será de desde aproximadamente 0,5 miligramos hasta aproximadamente 1000 miligramos. Estos regímenes de dosificación anteriormente mencionados pueden ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

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

a) una cantidad eficaz de un compuesto según la invención o una sal fisiológicamente aceptable o solvato del mismo, y

b) una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional.

5 El conjunto comprende recipientes adecuados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede comprender, por ejemplo, ampollas separadas, conteniendo cada una una cantidad eficaz de un compuesto según la invención y/o derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, y una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.

10 En otra realización la presente invención describe una composición farmacéutica o un medicamento que comprende un compuesto según la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como principio activo, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

En otra realización la presente invención describe un compuesto, una composición farmacéutica o un medicamento que comprende un compuesto según la fórmula (I) para su uso en el tratamiento de cáncer.

15 En otra realización la presente invención describe el uso de un compuesto, una composición farmacéutica o un medicamento que comprende un compuesto según la fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

20 En otra realización la presente invención describe un compuesto, una composición farmacéutica o un medicamento que comprende un compuesto según la invención para su uso en el tratamiento de cáncer. En determinadas realizaciones dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cerebro, pulmón, colon, epidermoide, células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, mama, cabeza, cuello, renal, riñón, hígado, ovario, próstata, colorrectal, uterino, rectal, esofágico, testicular, ginecológico, cáncer de tiroides, melanoma, neoplasias malignas hematológicas tales como leucemia mielógena aguda, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica, leucemia de células mieloides, glioma y sarcoma de Kaposi.

25 En otra realización la presente invención describe un conjunto (kit) que comprende paquetes separados de: a) una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, y b) una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional.

Sección experimental

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

Abreviaturas

Designación	
ACN	Acetonitrilo
AcOH	Ácido acético
AIBN	Azobisisobutilonitrilo
ATP	Adenosín trifosfato
a	Pico ancho
Bop-Cl	Cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico
Conc.	Concentrado
d	Doblete
DCM	Diclorometano
DCE	Dicloroetano
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DIEA/DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina

ES 2 746 756 T3

DTT	Ditiotreitol
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
equiv./eq.	Equivalentes
Et	Etilo
h	Hora
HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta presión
LC/MS	Cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas
LiOH	Hidróxido de litio
m	Multiplete
M	Ion molecular
m/z	Razón de masa con respecto a carga
Me	Metilo
MeOH	Metanol
min	Minuto
EM	Espectrometría de masas
N	Normal (unidad de concentración)
NaOH	Hidróxido de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
NMO	N-óxido de 4-metilmorfolina
NMP	N-metil-2-pirrolidona
RMN	Resonancia magnética nuclear
PG	Grupo protector
psi	Libras por pulgada cuadrada
q	Cuartete (o cuarteto)
R _f	Factor de retención
TA/ta	Temperatura ambiente
R _t .	Tiempo de retención
S	Singlete
T3P	Anhídrido propilfosfónico
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
Terc	Terciario
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THAB	Bromuro de tetrahexilamonio

THF	Tetrahidrofurano
UV	Ultravioleta
VIS	Visible

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

5 Además, mediante la utilización de los procedimientos descritos en el presente documento, junto con las habilidades ordinarias en la técnica, pueden prepararse fácilmente compuestos adicionales de la presente invención reivindicados en el presente documento. Sin embargo, los compuestos ilustrados en los ejemplos no deben interpretarse como que forman el único género que se considera como la invención. Los ejemplos ilustran adicionalmente detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la técnica comprenderán fácilmente que pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos.

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

15 La invención se ilustrará, pero no se limitará, mediante referencia a las realizaciones específicas descritas en los siguientes esquemas y ejemplos. A menos que se indique lo contrario en los esquemas, las variables tienen el mismo significado que el descrito anteriormente.

A menos que se especifique lo contrario, todos los materiales de partida se obtienen de proveedores comerciales y se usan sin más purificaciones. A menos que se especifique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C y todas las reacciones se realizan a temperatura ambiente. Los compuestos se purificaron mediante cromatografía de sílice o HPLC preparativa.

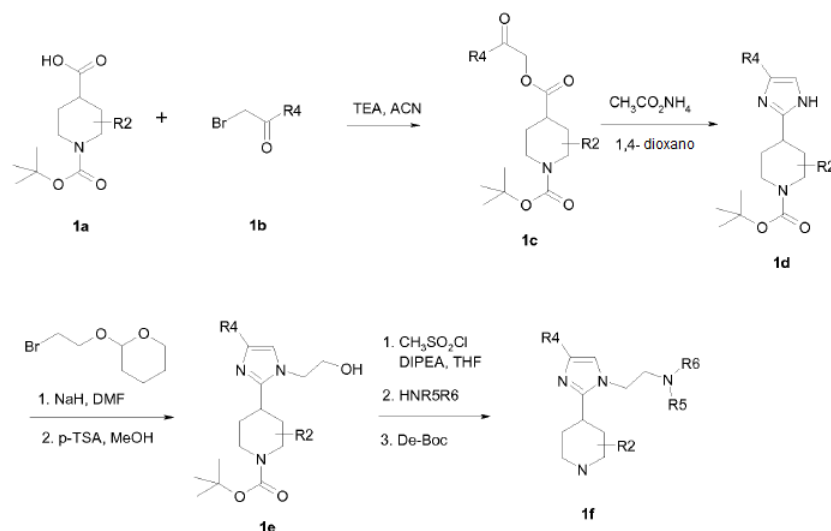
25 La presente invención también se refiere a procesos para fabricar los compuestos de fórmula (I) según los esquemas y ejemplos de trabajo descritos a continuación en el presente documento.

Esquemas de síntesis que describen compuestos de productos intermedios y productos finales

Se preparan productos intermedios de piperidina según la síntesis explicada resumidamente en el esquema 1 y esquema 2.

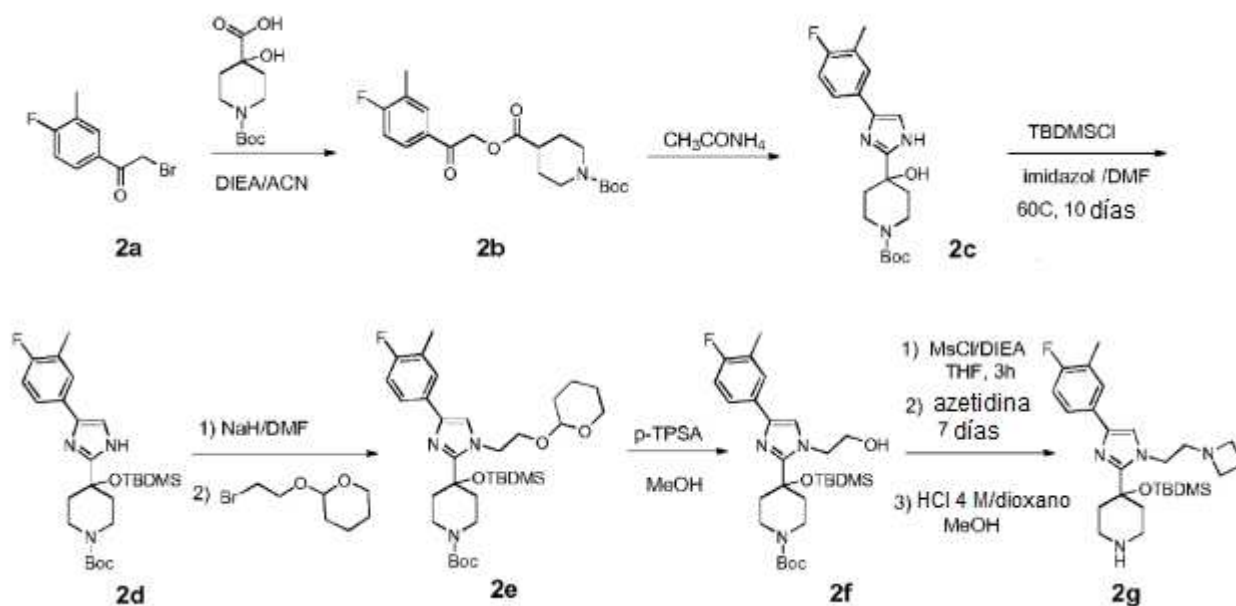
30

Esquema 1



5 Se hizo reaccionar éster terc-butílico del ácido 1,4-dicarboxílico sustituido con piridina 1a con 2-bromoetana-1-sustituida 1b en presencia de una base para proporcionar el éster 1c, que entonces se hizo reaccionar con acetato de amonio para producir el derivado de imidazol 1d. La alquilación de 1d con 2-(2-bromo-etoxi)-tetrahidropirano en presencia de hidruro de sodio en DMF, seguido por desprotección con ácido p-toluenosulfónico en metanol produjo el alcohol 1e. Se convirtió el alcohol 1e en producto intermedio de metanosulfonato y luego la amina protegida con Boc, que se desprotegió para dar el derivado de piperidina 1f.

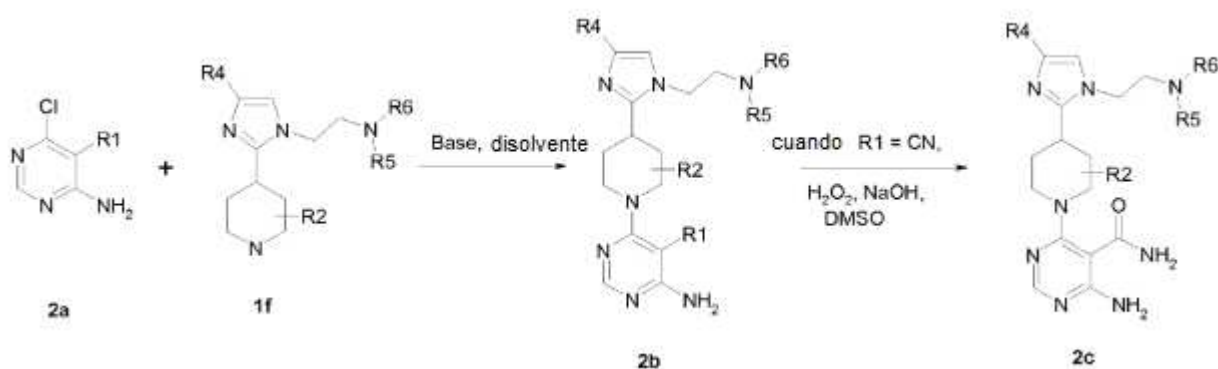
Esquema 2



10 Se hizo reaccionar 2-bromo-1-(4-fluoro-3-metilfenil)-etanona 2a con éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidin-1,4-dicarboxílico en presencia de una base para proporcionar el éster 2b, que entonces se hizo reaccionar con acetato de amonio para producir el derivado de imidazol 2c. La protección del grupo hidroxilo con TBDMSCI proporcionó el compuesto 2d, que se alquiló con 2-(2-bromo-etoxi)-tetrahidropirano en presencia de hidruro de sodio en DMF, seguido por desprotección con ácido p-toluenosulfónico en metanol para producir el alcohol 2f. Se convirtió el alcohol 2f en producto intermedio de metanosulfonato y luego la amina protegida con Boc, que se desprotegió para dar el derivado de piperidina 2g.

15 Los compuestos finales de fórmula (I) se preparan según la ruta de síntesis explicada resumidamente en el esquema 3.

Esquema 3



20 Se hizo reaccionar 4-amino-6-cloro-pirimidina-5-sustituida 3a con derivado de piperidina en condición básica para proporcionar el derivado de pirimidina deseado 3b. Se convirtió adicionalmente la 5-nitropirimidina 3b (si R1= nitrilo) en 5-carboxamidapirimidina 3c con peróxido de hidrógeno e hidróxido de sodio en DMSO.

Metodología analítica

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

- 5 **Método A:** Se usó una columna Discovery C¹⁸, 5 µm, 3 x 30 mm a una velocidad de flujo de 400 µl/min, bucle de muestra de 5 µl, fase móvil: (A) agua con ácido fórmico al 0,1%, fase móvil, (B) metanol con ácido fórmico al 0,1%; los tiempos de retención se facilitan en minutos. Detalles del método: (I) ejecuciones en una bomba cuaternaria G1311A (Agilent) con Detector de red de diodos de UV/VIS G1315B (Agilent) y detector de EM Finnigan LCQ Duo en modo ESI + modus con detección de UV a 254 y 280 nm con un gradiente del 15-95% de (B) en un gradiente lineal de 3,2 min (II) mantenido durante 1,4 min al 95% de (B) (III) disminución desde el 95-15% (B) en un gradiente lineal de 0,1 min (IV) mantenido durante 2,3 min al 15% de (B).
- 10 **Método B:** Una columna Waters Symmetry C¹⁸, 3,5 µm, 4,6 x 75 mm a una velocidad de flujo de 1 ml /min, bucle de muestra de 10 µl, la fase móvil (A) es agua con TFA al 0,05%, la fase móvil (B) es ACN con TFA al 0,05%; los tiempos de retención se facilitan en minutos. Detalles de los métodos: (I) ejecuciones en una bomba binaria G1312A (Agilent) con detector de red de diodos de UV/VIS G1315B (Agilent) y detector de EM Agilent G1956B (SL) en modo ESI + con detección de UV a 254 y 280 nm con un gradiente del 20-85% de (B) en un gradiente lineal de 10 min (II) mantenido durante 1 min al 85% de (B) (III) disminución desde el 20-85% (B) en un gradiente lineal de 0,2 min (IV) mantenido durante 3,8 min al 20% de (B).
- 15 **Método C:** Gradiente: 4,2 min/flujo: 2 ml/min agua + TFA al 0,1% (vol.) 99:01 - 0:100; acetonitrilo + TFA al 0,1% (vol.); de 0,0 a 0,2 min: 99:01; de 0,2 a 3,8 min: 99:01 → 0:100; de 3,8 a 4,2 min: 0:100; columna: Chromolith Performance RP18e; 100 mm de largo, 3 mm de diámetro; longitud de onda: 220 nm.

20 **HPLC quiral analítica**

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

HPLC preparativa

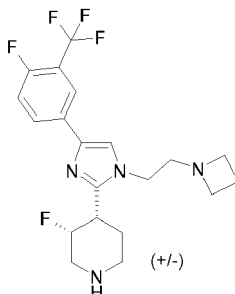
- 25 Se realizó HPLC preparativa usando o bien una columna Waters Atlantis dC₁₈ OBD™ 10 µM (30 X 250 mm) o bien una columna Waters Sunfire Prep C₁₈ OBD 10 µM (30 X 250 mm). Las columnas se usaron a una velocidad de flujo de 60 ml/min en un sistema Waters Prep LC 4000 equipado con un bucle de muestra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

Ejemplos

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

Ejemplo 1. Preparación de productos intermedios

- 35 *cis*-4-[1-(2-Azetidin-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidina (racémica)



Etapa 1: Éster 4-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etílico] de éster terc-butílico del ácido 3-fluoro-piperidin-1,4-dicarboxílico

- 40 Se añadió 2-bromo-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etanona (2,23 g; 8,07 mmol; 1,0 eq.) a una disolución de éster terc-butílico del ácido 3-fluoro-piperidin-1,4-dicarboxílico (2,0 g; 8,07 mmol; 1,0 eq.) y trietilamina (1,36 ml; 9,68 mmol; 1,20 eq.) en acetonitrilo (20 ml) a ta en una porción. Se agitó la mezcla resultante a ta durante 1,5 h. Se diluyó la reacción con 60 ml de acetato de etilo, se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio una vez y

salmuera dos veces. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y luego se concentró para producir el compuesto del título como un sólido marrón claro (3,75 g, rendimiento del 103%).

Etapas 2: Éster terc-butílico del ácido 3-fluoro-4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

- 5 Una disolución de éster 4-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etílico] de éster terc-butílico del ácido 3-fluoro-piperidin-1,4-dicarboxílico (3,60 g; 7,98 mmol; 1,0 eq.) y acetato de amonio (6,15 g; 79,75 mmol; 10,0 eq.) en 1,4-dioxano (20 ml) se agitó a 110°C durante 3 h. Tras enfriar hasta ta, se diluyó la reacción con 100 ml de acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado una vez y salmuera dos veces, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se secó el residuo en horno durante la noche para producir un sólido marrón claro como compuesto del título (3,5 g, rendimiento del 102%), que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

Etapas 3: Éster terc-butílico del ácido trans-3-fluoro-4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico y éster terc-butílico del ácido cis-3-fluoro-4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

- 15 Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 417,21 mg; 10,43 mmol; 3,0 eq.) a la disolución de éster terc-butílico del ácido 3-fluoro-4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (1,50 g; 3,48 mmol; 1,0 eq.) en DMF (8,0 ml) a ta. Tras agitar durante 30 min, se añadió gota a gota 2-(2-bromo-etoxi)-tetrahidropirano (1,58 ml; 10,43 mmol; 3,00 eq.). Se agitó la mezcla resultante a ta durante la noche. Se diluyó la reacción con 70 ml de acetato de etilo, se lavó con agua una vez y salmuera dos veces. Se secó la fase orgánica separada sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar el 3-fluoro-4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en bruto.

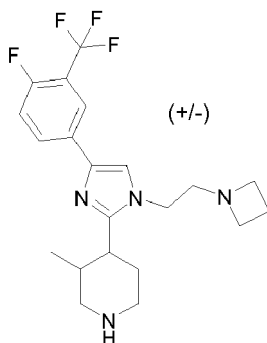
- 20 Una disolución del 3-fluoro-4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo anterior y ácido tolueno-4-sulfónico hidratado (0,99 g, 5,22 mmol, 1,5 eq.) en metanol (10 ml) se agitó a ta durante 1,5 h. Tras la eliminación del disolvente, se disolvió el residuo en acetato de etilo (100 ml) y disolución saturada de cloruro de amonio (50 ml), se lavó la fase orgánica con salmuera dos veces, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante pre-HPLC (Waters, condición básica) para producir éster terc-butílico del ácido *cis*-3-fluoro-4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (440 mg, rendimiento del 31%) como primera fracción y éster terc-butílico del ácido *trans*-3-fluoro-4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (490 mg, rendimiento del 34%) como segunda fracción.

- 30 *Etapas 4: cis-4-[1-(2-Azetidin-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidina*

- 35 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,07 ml; 0,95 mmol; 1,5 eq.) a una disolución de éster terc-butílico del ácido *cis*-3-fluoro-4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (300,0 mg; 0,63 mmol; 1,0 eq.) y diisopropiletilamina (0,23 ml; 1,26 mmol; 2,0 eq.) en THF (3 ml) a ta y se agitó durante 3 h. Se añadió azetidina (360 mg; 6,31 mmol; 10,0 eq.) a la mezcla de reacción y se agitó a ta durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción para la siguiente etapa sin purificación.

Se disolvió el compuesto en bruto anterior en una mezcla 1:1 (v/v) de ácido trifluoroacético y diclorometano (2 ml) y se agitó a ta durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó mediante pre-HPLC (Waters, condición básica) para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (196 mg, rendimiento del 75%).

cis-4-[1-(2-Azetidin-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-metil-piperidina (racémica)



- 40 *Etapas 1: Éster 4-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etílico] de éster terc-butílico del ácido 3-metil-piperidin-1,4-dicarboxílico*

- 45 A una disolución de 2-bromo-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etanona (1000,00 mg; 3,51 mmol; 1,00 eq.) y éster terc-butílico del ácido 3-metil-piperidin-1,4-dicarboxílico (981,62 mg; 4,03 mmol; 1,15 eq.) en 10 ml de acetona, se le añadió carbonato de cesio (1714,6 mg; 5,26 mmol; 1,50 eq.). Se agitó la mezcla resultante a ta durante 30 min. La

CL-EM mostró que la reacción se realizó con el producto deseado formado. Se vertió la disolución de reacción en 50 ml de acetato de etilo y se lavó con disolución acuosa de NaHCO₃ al 5%, luego salmuera. Se secó la fase orgánica y se concentró para proporcionar el compuesto del título, que se usó directamente para la reacción de la siguiente etapa. CL-EM (M+H = 448, obs. = 448).

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

10 Una mezcla de éster 4-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etílico] de éster 1-terc-butílico del ácido 3-metil-piperidin-1,4-dicarboxílico (1800,00 mg; 4,02 mmol; 1,00 eq.), acetato de amonio (3101,09 mg; 40,23 mmol; 10,00 eq.) y 1-butanol (3ml) en un tubo de microondas se colocó en un microondas a 125°C durante 20 min. Se purificó la reacción mediante HPLC para producir el compuesto del título (300 mg). CL-EM (M+H = 472, obs. = 472).

Etapa 3: Éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-imidazol-2-il]-3-metil-piperidin-1-carboxílico

15 A una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-metil-piperidin-1-carboxílico (1000,00 mg; 2,34 mmol; 1,00 eq.) en DMF (8ml), se le añadió NaH (280,72 mg; 7,02 mmol; 3,00 eq.). Tras agitar a ta durante 30 min, se añadió 2-(2-bromo-etoxi)-tetrahidro-pirano (1467,45 mg; 7,02 mmol; 3,00 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a 85°C durante 1 h, la CL-EM mostró que la reacción se completó. Se enfrió la mezcla de reacción, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título, que se usó directamente para la reacción de la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM (M+H = 556, obs. = 556).

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

25 A una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-imidazol-2-il]-3-metil-piperidin-1-carboxílico (1290,00 mg; 2,32 mmol; 1,00 eq.) en metanol (20ml) se le añadió ácido tolueno-4-sulfónico (39,98 mg; 0,23 mmol; 0,10 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. Puesto que la CL-EM mostró que el material de partida era mayoritario, se añadieron otros 2 eq. de ácido tolueno-4-sulfónico (800 mg) y se agitó a ta durante 30 min monitorizando con CL-EM. Tras la eliminación del disolvente, se añadieron 50 ml de acetato de etilo y se lavó con disolución acuosa de carbonato de sodio al 10%, luego salmuera. Se secó la fase orgánica y se concentró para dar el residuo en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título (200 mg, rendimiento del 18,3%). CL-EM (M+H = 472, obs. = 472).

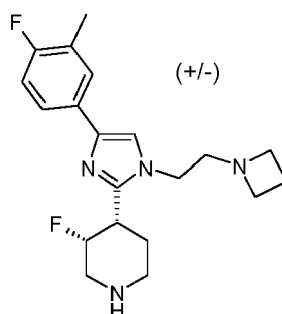
30 *Etapa 5: Éster terc-butílico del ácido 4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-metil-piperidin-1-carboxílico*

35 A éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (200,00 mg; 0,44 mmol; 1,00 eq.) en THF (2ml) se le añadió etildiisopropilamina (0,16 ml; 0,87 mmol; 2,00 eq.), seguido por cloruro de metanosulfonilo (0,05 ml; 0,66 mmol; 1,50 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. La CL-EM mostró que la formación de mesilato se completó. Se añadió azetidina (249,61 mg; 4,37 mmol; 10,00 eq.) y se agitó a ta durante 8 h. Se purificó la mezcla de reacción mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (90 mg, rendimiento del 38%). CL-EM (M+H = 511, obs. = 511).

Etapa 6: Triclorhidrato de 4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-metil-piperidina

40 A una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-metilpiperidin-1-carboxílico (70,00 mg; 0,14 mmol; 1,00 eq.) en metanol (0,5ml) se le añadió HCl 4,0 M en dioxano, 0,5 ml, y se agitó la reacción a ta durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción para dar el compuesto del título como un sólido blanco (71,3 mg). CL-EM (M+H = 411, obs. = 411).

cis-4-[1-(2-Azetidin-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidina (racémica)



Etapa 1: Éster 4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-2-oxo-etílico] de éster terc-butílico del ácido 3-fluoro-piperidin-1,4-dicarboxílico

Se añadió 2-bromo-1-(4-fluoro-3-metil-fenil)-etanona (9344,79 mg; 40,44 mmol; 1,00 eq.) a una disolución de éster terc-butílico del ácido 3-fluoro-piperidin-1,4-dicarboxílico (10,00 g; 40,44 mmol; 1,00 eq.) y trietilamina (6,82 ml; 48,53 mmol; 1,20 eq.) en MeCN (100,00 ml; 1914,60 mmol; 47,34 eq.) a ta en una porción. Se agitó la mezcla resultante a ta durante 2,5 h. Se realizó la reacción monitorizando con CL-EM. Se diluyó la reacción con 300 ml de acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado una vez y luego salmuera dos veces. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró. Se usó el sólido marrón claro como mezcla *trans* y *cis* directamente para la reacción de la siguiente etapa. (14,80 g; 37,24 mmol). CL-EM (M+H = 398, obs. = 398).

10 *Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido cis-3-fluoro-4-[4-(4-fluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico, racémico*

Una disolución de éster 4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-2-oxo-etílico] de éster terc-butílico del ácido 3-fluoro-piperidin-1,4-dicarboxílico (14,80 g; 37,24 mmol; 1,00 eq.) y acetato de amonio (28706,37 mg; 372,41 mmol; 10,00 eq.) en dioxano (100,00 ml; 1173,60 mmol; 31,51 eq.) se agitó a 100°C. La reacción se completó tras 2 h monitorizando con CL-EM. Tras enfriar hasta TA, se diluyó la reacción con 300 ml de acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado dos veces y salmuera dos veces. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró. Se secó el residuo (que contenía productos tanto *trans* como *cis* y subproducto) en un horno durante la noche para producir un sólido marrón claro, se añadió DCM (20 ml) y se agitó durante 10 min, y se añadió acetato de etilo (40 ml) y se agitó durante otra 1 h. Se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con una pequeña cantidad de acetato de etilo para producir un sólido amarillo claro producto de racemato *cis*. CL-EM (M+H = 378, obs. = 378).

20 *Etapa 3: Éster terc-butílico del ácido cis-3-fluoro-4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico, racémico*

A una disolución de éster terc-butílico del ácido *cis*-3-fluoro-4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico racémico (5310,00 mg; 14,07 mmol; 1,00 eq.) en DMF (30 ml) se le añadió NaH (1406,77 mg; 35,17 mmol; 2,50 eq.). Tras agitar a ta durante 30 min, se añadió 2-(2-bromo-etoxi)-tetrahydro-pirano (4,26 ml; 28,14 mmol; 2,00 eq.) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 2). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar éster terc-butílico del ácido *cis*-3-fluoro-4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico racémico. CL-EM (M+H = 506, obs. = 506). Al compuesto anterior en metanol (100 ml) se le añadió ácido tolueno-4-sulfónico hidratado (4014,24 mg; 21,10 mmol; 1,50 eq.). Se agitó la mezcla resultante a ta durante 2 h. La CL-EM mostró que se realizó la reacción. Tras la eliminación del disolvente, se diluyó el residuo con acetato de etilo (200 ml), se lavó con Na₂CO₃ ac. al 5% y luego salmuera. Se secó la fase orgánica y se concentró, que entonces se trató con éter, 10 ml, para proporcionar un sólido blanquecino como compuesto del título (4,4 g). CL-EM (M+H = 422, obs. = 422).

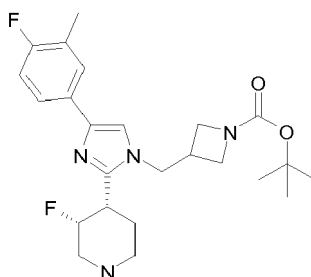
35 *Etapa 4: Éster terc-butílico del ácido cis-4-[1-(2-Azetidin-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidin-1-carboxílico, racémico*

A una disolución de éster terc-butílico del ácido *cis*-3-fluoro-4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (4400,00 mg; 10,44 mmol; 1,00 eq.) y etil-diisopropilamina (3,75 ml; 20,88 mmol; 2,00 eq.) en THF (50 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (1,21 ml; 15,66 mmol; 1,50 eq.) a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a ta durante 3 h. La CL-EM indicó que se formó éster terc-butílico del ácido *cis*-3-fluoro-4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-(2-metanosulfoniloxietil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico como producto limpio. Se enfrió la mezcla de reacción con un baño de hielo y se añadió azetidina (5960,26 mg; 104,39 mmol; 10,00 eq.) gota a gota, y luego se agitó a ta durante la noche. Se diluyó la reacción con acetato de etilo (150 ml), se lavó con NaHCO₃ ac. al 5%, y luego salmuera. Se secó la fase orgánica y se concentró para producir el compuesto del título, que se usó directamente para la reacción de la siguiente etapa. CL-EM (M+H = 461, obs. = 461).

45 *Etapa 5: cis-4-[1-(2-Azetidin-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidina, racémica*

A una disolución de éster terc-butílico del ácido *cis*-4-[1-(2-azetidina-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidin-1-carboxílico (4700,00 mg; 10,20 mmol; 1,00 eq.) en metanol (15 ml) se le añadió HCl 4,0 M en dioxano (17,86 ml; 71,43 mmol; 7,00 eq.) a 0°C. Entonces se agitó la mezcla de reacción a ta durante 2 h. Tras la eliminación de los disolventes, se trató el residuo con éter para producir un sólido amarillo claro como tetraclorhidrato de *cis*-4-[1-(2-azetidina-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidina. CL-EM (M+H = 361, obs. = 361).

Éster terc-butílico del ácido *cis*-3-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-2-(*cis*-3-fluoro-piperidin-4-il)-imidazol-1-ilmetil]-azetidina-1-carboxílico (racémico)



Etapa 1: Éster bencílico del ácido cis-3-fluoro-4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico, racémico

- 5 A una disolución de éster terc-butílico del ácido *cis*-3-fluoro-4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico racémico (1230,00 mg; 3,26 mmol; 1,00 eq.) en DCM (5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (3715,90 mg; 32,59 mmol; 10,00 eq.). Se agitó la mezcla a ta durante 1 h y la CL-EM mostró que la reacción se completó. Se concentró la mezcla de reacción para producir *cis*-3-fluoro-4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina como sal de TFA. A una disolución de la sal de TFA anterior (2300,00 mg; 3,14 mmol; 1,00 eq.) en DCM (25 ml), se le añadieron (2,5-dioxopirrolidin-1-il)carbonato de bencilo (1172,2 mg, 4,7 mmol; 1,5 eq.) y etildiisopropilamina (3,94 ml; 21,95 mmol; 7,00 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche, se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ al 5%, luego salmuera. Se secó la fase orgánica y se concentró para producir el compuesto del título, que se llevó directamente a la reacción de la siguiente etapa. CL-EM (M+H = 546, obs. = 546).

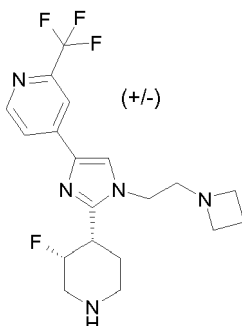
Etapa 2: Éster bencílico del ácido cis-4-[1-(1-terc-butoxicarbonil-azetidín-3-ilmetil)-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidin-1-carboxílico, racémico

- 15 A una disolución de éster bencílico del ácido *cis*-3-fluoro-4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico racémico (1200,00 mg; 2,92 mmol; 1,00 eq.) en DMF (12 ml) se le añadió NaH (349,96 mg; 8,75 mmol; 3,00 eq.). Tras agitar a ta durante 30 min, se añadió éster terc-butílico del ácido 3-yodometil-azetidín-1-carboxílico (1,13 ml; 5,25 mmol; 1,80 eq.) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 2 h. Se extinguió la reacción con disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se añadió acetato de éter (60 ml), se lavó con agua, NaHCO₃ al 5%, luego salmuera. Se secó la fase orgánica y se concentró. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. CL-EM (M+H = 581, obs. = 581).

Etapa 3: Éster terc-butílico del ácido cis-4-[1-(1-terc-butoxicarbonil-azetidín-3-ilmetil)-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidin-1-carboxílico racémico

- 25 A una disolución de éster bencílico del ácido *cis*-4-[1-(1-terc-butoxicarbonil-azetidín-3-ilmetil)-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidin-1-carboxílico racémico (120,00 mg; 0,21 mmol; 1,00 eq.) en metanol (5 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (47,13 mg; 0,41 mmol; 2,00 eq.). Tras agitar durante 5 min, se añadió Pd/C al 10% húmedo (120 mg), seguido por formiato de amonio (130,31 mg; 2,07 mmol; 10,00 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 h. Tras la eliminación del catalizador y la concentración, se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. CL-EM (M+H = 447, obs. = 447).

- 30 *cis*-4-[1-(2-Azetidín-1-il-etil)-2-(*cis*-3-fluoro-piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il]-2-trifluorometil-piridina (racémica)



Etapa 1: cis-1-4-{2-Oxo-2-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]etil}piperidin-1,4-dicarboxilato de terc-butilo

- 35 A una disolución de éster terc-butílico del ácido *cis*-3-fluoro-piperidin-1,4-dicarboxílico (3690,07 mg; 14,92 mmol; 1,00 eq.) y 2-bromo-1-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-etanona (4000,00 mg; 14,92 mmol; 1,00 eq.) en THF (50 ml), se le añadió etildiisopropilamina (5,21 ml; 29,85 mmol; 2,00 eq.) gota a gota a RT. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante otra 1 h ya que la CL-EM mostró que la reacción era completa. Se extinguió la reacción con disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Se lavó la fase orgánica separada con

disolución acuosa saturada de NH₄Cl (100 ml x 4), se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (5400 mg, rendimiento del 100%). CL-EM (M+H = 435, obs. = 435).

Etapas 2: Éster terc-butílico del ácido cis-3-fluoro-4-[4-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

- 5 A una disolución de éster 4-[2-oxo-2-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-etilico] de éster terc-butílico del ácido cis-3-fluoro-piperidin-1,4-dicarboxílico (5000,00 mg; 11,51 mmol; 1,00 eq.) en dioxano (100 ml) se le añadió acetato de amonio (8872,72 mg; 115,11 mmol; 10,00 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 1,5 h, que se monitorizó mediante CL-EM para determinar su finalización. Tras enfriar hasta TA, se diluyó la reacción con 150 ml de acetato de etilo, se lavó con salmuera y luego bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre
10 MgSO₄ y se concentró para dar el compuesto del título (3830 mg, rendimiento del 80,7%). CL-EM (M+H = 415, obs. = 415).

Etapas 3: Éster terc-butílico del ácido cis-3-fluoro-4-[1-(2-hidroxi-etil)-4-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

- 15 A una disolución de éster terc-butílico del ácido cis-3-fluoro-4-[4-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (3830,00 mg; 9,24 mmol; 1,00 eq.) en DMF (18 ml) se le añadió NaH (831,74 mg; 20,80 mmol; 2,25 eq.). Tras agitar a 0°C durante 30 min, se añadió 2-(2-bromo-etoxi)-tetrahidro-pirano (2,10 ml; 13,86 mmol; 1,50 eq.) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. Se extinguió la reacción con disolución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó y se concentró. Se purificó el residuo mediante Biotage (columna SNAP, eluida con DCM que contenía el 2% de metanol y el 0,2% de TEA) para producir éster terc-butílico del ácido cis-3-fluoro-4-
20 [1-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-4-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (1,7 g).

- Al producto anterior disuelto en metanol (20 ml) se le añadió ácido tolueno-4-sulfónico hidratado (879,03 mg; 4,62 mmol; 0,50 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 1 h. Tras la eliminación del disolvente, al residuo se le añadieron acetato de etilo (60 ml) y disolución acuosa de Na₂CO₃ al 10% (20 ml) y se agitó durante 20 min. Se lavó la fase orgánica separada con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1300 mg, rendimiento del 30,7%). CL-EM (M+H = 459, obs. = 459).

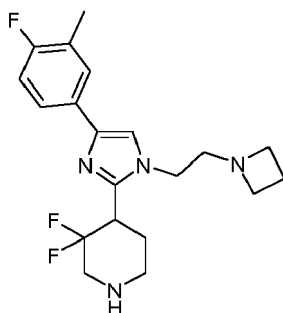
Etapas 4: Éster terc-butílico del ácido cis-4-[1-(2-Azetidin-1-il-etil)-4-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidin-1-carboxílico

- 30 A una disolución de éster terc-butílico del ácido cis-3-cloro-4-[1-(2-hidroxi-etil)-4-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (1300,00 mg; 2,84 mmol; 1,00 eq.) y etil-diisopropil-amina (0,76 ml; 4,25 mmol; 1,50 eq.) en THF (10 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,30 ml; 3,83 mmol; 1,35 eq.) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min y luego a ta durante 2 h puesto que la CL-EM mostró que la mesilación se completó. Se añadió azetidina (2,02 ml; 28,36 mmol; 10,00 eq.) a la mezcla anterior y se agitó a ta durante 72 h. Tras la eliminación del disolvente, al residuo se le añadieron 50 ml de acetato de etilo y se lavó con salmuera, disolución de ácido cítrico al 10%, disolución de NaHCO₃ al 10% y salmuera. Se secó la fase orgánica y se concentró, que se purificó mediante columna SNAP (DCM que contenía el 1% de metanol y el 0,2% de TEA) para dar el compuesto del título. CL-EM (M+H = 498, obs. = 498).

Etapas 5: 4-[1-(2-Azetidin-1-il-etil)-2-(cis-3-fluoro-piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il]-2-trifluorometil-piridina

- 40 A una disolución de éster terc-butílico del ácido cis-4-[1-(2-azetidina-1-il-etil)-4-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidin-1-carboxílico (650,00 mg; 1,31 mmol; 1,00 eq.) en metanol (3 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (2,29 ml; 9,15 mmol; 7,00 eq.) gota a gota a 0°C. Entonces se agitó la mezcla de reacción a ta durante 2 h ya que la CLEM mostró que la reacción se completó. Tras la eliminación de los disolventes, se disolvió el residuo en agua (10 ml) y se lavó con DCM. Se añadieron carbonato de sodio (692,34 mg; 6,53 mmol; 5,00 eq.) y DCM (20 ml) a la fase acuosa y se agitó a ta durante 1 h. Se lavó la fase orgánica separada con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (430 mg, rendimiento del 82,8%). CL-EM (M+H =
45 398, obs. = 398).

4-[1-(2-Azetidin-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3,3-difluoro-piperidina



Etapa 1: Éster 4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-2-oxo-etílico] de éster terc-butílico del ácido 3,3-difluoro-piperidin-1,4-dicarboxílico

- 5 A una disolución de éster terc-butílico del ácido 3,3-difluoro-piperidin-1,4-dicarboxílico (3000,00 mg; 11,31 mmol; 1,00 eq.) y trietilamina (1,91 ml; 13,57 mmol; 1,20 eq.) en ACN (30 ml) se le añadió 2-bromo-1-(4-fluoro-3-metil-fenil)-etanonona (2561,03 mg; 11,08 mmol; 0,98 eq.). Se agitó la mezcla a ta durante 30 min. Se vertió la disolución de reacción en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. al 5%, luego salmuera. Se secó la fase orgánica sobre NaSO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título. CL-EM (M+H = 416, obs. = 416).

Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido 3,3-difluoro-4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

- 10 A una disolución de éster 4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-2-oxo-etílico] de éster terc-butílico del ácido 3,3-difluoro-piperidin-1,4-dicarboxílico (5000,00 mg; 12,04 mmol; 1,00 eq.) en dioxano (50 ml) se le añadió acetato de amonio (9278,08 mg; 120,36 mmol; 10,00 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 2 h, se añadieron otros 2 g acetato de amonio y se agitó a 120°C durante otra 1 h. Tras enfriar hasta TA, se vertió la mezcla de reacción en acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). Se lavó la fase orgánica separada con NaHCO₃ ac. al 5%, luego salmuera, se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (4796 mg, rendimiento del 92%), que se usó directamente para la reacción de la siguiente etapa. CL-EM (M+H = 396, obs. = 396).

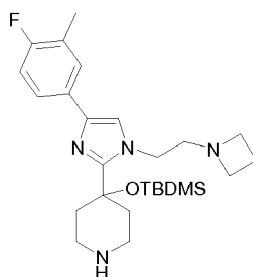
Etapa 3: Éster terc-butílico del ácido 3,3-difluoro-4-[4-(hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

- 20 A una disolución de éster terc-butílico del ácido 3,3-difluoro-4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (4330,00 mg; 10,95 mmol; 1,00 eq.) en DMF (18 ml) se le añadió NaH (1094,95 mg; 27,38 mmol; 2,50 eq.). Tras agitar a ta durante 30 min, se añadió 2-(2-bromo-etoxi)-tetrahidro-pirano (3,32 ml; 21,90 mmol; 2,00 eq.) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. La CL-EM mostró que la reacción se completó. Se diluyó la reacción con 100 ml de acetato de etilo, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar el residuo como éster terc-butílico del ácido 3,3-difluoro-4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-[2-(tetrahidro-pirano-2-iloxi)-etil]-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico.
- 25 La mezcla de reacción del producto anterior y ácido tolueno-4-sulfónico hidratado (3124,45 mg; 16,43 mmol; 1,50 eq.) en metanol (30 ml) se agitó a ta durante 2 h. Tras la eliminación del disolvente, se disolvió el residuo en acetato de etilo, se lavó con Na₂CO₃ ac. al 10%. Se secó la fase orgánica y se concentró. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa, para proporcionar el compuesto del título (1190 mg, rendimiento del 24%). CL-EM (M+H = 440, obs. = 440).

30 *Etapa 4: 4-[1-(2-Azetidin-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3,3-difluoro-piperidina*

- 35 A una disolución de éster terc-butílico del ácido 3,3-difluoro-4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (1200,00 mg; 2,73 mmol; 1,00 eq.) y que contenía etil-diisopropil-amina (0,98 ml; 5,46 mmol; 2,00 eq.) en THF, se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,32 ml; 4,10 mmol; 1,50 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 3 h y se completó la mesilación monitorizando con CL-EM. Se añadió azetidina (1,95 ml; 27,31 mmol; 10,00 eq.) y luego se agitó a ta durante la noche. Tras la eliminación del disolvente, al residuo se le añadió DCM (5,0 ml), y luego ácido trifluoroacético (3113,46 mg; 27,31 mmol; 10,00 eq.). Se agitó la mezcla a ta durante 2 h. Tras la concentración, se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. CL-EM (M+H = 379, obs. = 379).

4-[1-(2-Azetidin-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-piperidina



Etapa 1: Éster 4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-2-oxo-etílico] de éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidin-1,4-dicarboxílico

5 Se añadió 2-bromo-1-(4-fluoro-3-metil-fenil)-etanonona (2633,06 mg; 11,40 mmol; 1,00 eq.) a una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidin-1,4-dicarboxílico (2796,0 mg; 11,40 mmol; 1,00 eq.) y trietilamina (1,92 ml; 13,67 mmol; 1,20 eq.) en acetonitrilo (30 ml) a ta en una porción. Se agitó la mezcla resultante a ta durante 100 min. Se diluyó la reacción con 100 ml de acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ saturada una vez y salmuera dos veces. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y luego se concentró para producir el compuesto del título como un sólido marrón claro, que se usó directamente para la reacción de la siguiente etapa. CL-EM (M+H = 396, obs. = 396).

10 *Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico*

15 A una disolución de éster 4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-2-oxo-etílico] de éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidin-1,4-dicarboxílico (4900,00 mg; 12,39 mmol; 1,00 eq.) en dioxano (30 ml) se le añadió acetato de amonio (9551,99 mg; 123,92 mmol; 10,00 eq.). La mezcla se agitó a 120°C durante 2 h. Tras enfriar hasta ta, se diluyó la reacción con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con salmuera, NaHCO₃ al 5%, luego salmuera. Se secó la fase orgánica y se concentró para dar el producto en bruto, que se trató con éter y se agitó durante 1 h. Se recogió el precipitado para proporcionar el compuesto del título (4652 mg, rendimiento del 43%). CL-EM (M+H = 376, obs. = 376).

Etapa 3: Éster terc-butílico del ácido 4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

20 Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (1600,00 mg; 4,26 mmol; 1,00 eq.), 1H-imidazol (870,37 mg; 12,79 mmol; 3,00 eq.) y terc-butil-cloro-dimetilsilano (1927,00 mg; 12,79 mmol; 3,00 eq.) en DMF (5 ml) se agitó a 60°C durante 10 días y se monitorizó la reacción mediante CL-EM. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó y se concentró para dar el residuo, que se trató con hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2087 mg, rendimiento del 91%). CL-EM (M+H = 490, obs. = 490).

25 *Etapa 4: Éster terc-butílico del ácido 4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico*

30 A una disolución con agitación de éster terc-butílico del ácido 4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (1,50 g; 3,06 mmol; 1,00 eq.) en DMF (8 ml) se le añadió NaH (0,28 g; 7,05 mmol; 2,30 eq.) mediante una porción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min, entonces se añadió 2-(2-bromo-etoxi)-tetrahydro-pirano (0,70 ml; 4,59 mmol; 1,50 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante la noche. Se vertió la disolución de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,9 g), que se usó directamente para la reacción de la siguiente etapa. CL-EM (M+H = 618, obs. = 618).

35 *Etapa 5: Éster terc-butílico del ácido 4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico*

40 A una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (1,9 g, 3,06 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió ácido tolueno-4-sulfónico hidratado (0,87 g; 4,59 mmol; 1,50 eq.). Se agitó la mezcla a ta durante 1 h. Tras la eliminación del disolvente, al residuo se le añadió acetato de etilo (100 ml), se lavó con NaHCO₃ al 5%, luego salmuera, se secó y se concentró. Se trató el compuesto en bruto con éter y se recogió el precipitado para producir el compuesto del título como un sólido amarillo claro (1,64 g). CL-EM (M+H = 534, obs. = 534).

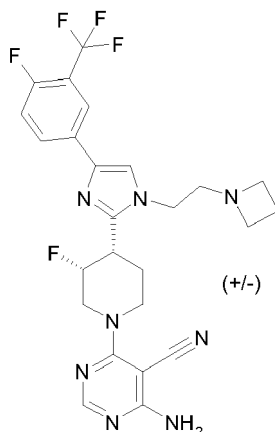
Etapa 6: 4-[1-(2-Azetidin-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-piperidina

45 A una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-4-[4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (1600,00 mg; 3,00 mmol; 1,00 eq.) y etil-diisopropil-amina (0,81 ml; 4,50 mmol; 1,50 eq.) en THF (50 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,31 ml; 4,05 mmol; 1,35 eq.) a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a la misma temperatura durante 30 min y a ta durante 2 h. La CL-EM mostró que se completó la mesilación. Se añadió azetidina (2,14 ml; 29,98 mmol; 10,00 eq.) y se agitó la mezcla de reacción a ta

- 5 durante 7 días monitorizando con CL-EM. Tras la eliminación del disolvente, se diluyó el residuo con 50 ml de acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar éster terc-butílico del ácido 4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-piperidín-1-carboxílico (1717 mg). Al producto anterior disuelto en metanol (30 ml) y enfriado con un baño de hielo se le añadió HCl 4,0 M en dioxano (5,25 ml; 20,98 mmol; 7,00 eq.) durante 10 min. Se agitó la mezcla resultante a ta durante 90 min. Tras la eliminación de los disolventes, se neutralizó el residuo con disolución de Na₂CO₃ al 10% hasta pH=9, y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (1417 mg). CL-EM (M+H = 473, obs. = 473).

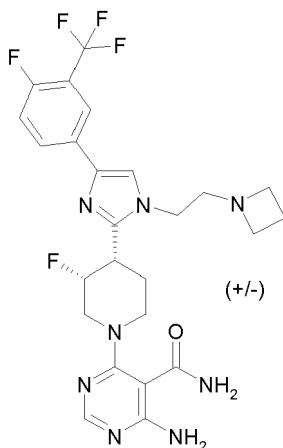
Ejemplo 2. Compuestos

- 10 4-Amino-6-{3,4-*cis*-4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carbonitrilo (racémico) ("1")



- 15 A una disolución de *cis*-4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoropiperidina (130,0 mg; 0,31 mmol; 1,0 eq.) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió diisopropiletamina (0,08 ml; 0,47 mmol; 1,5 eq.), seguido por 4-amino-6-cloro-pirimidín-5-carbonitrilo (48,5 mg; 0,31 mmol; 1,0 eq.). Se agitó la mezcla resultante a ta durante 3 h tal como se monitorizó mediante CL-EM. Se recogió el precipitado mediante filtración, se lavó con acetonitrilo como compuestos del título puros (sólido blanco, 150 mg, rendimiento del 90%). CL-EM (M+H = 533, obs. = 533). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,13 - 8,00 (m, 10H), 7,79 (s, 4H), 7,48 (dd, *J* = 10,7, 8,8 Hz, 4H), 7,25 (s, 7H), 4,34 (dd, *J* = 13,2, 6,3 Hz, 4H), 3,92 (tt, *J* = 14,6, 7,3 Hz, 7H), 3,79 (dd, *J* = 13,1, 3,4 Hz, 3H), 3,71 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 3,35 (dd, *J* = 8,4, 4,2 Hz, 3H), 3,13 (d, *J* = 7,0 Hz, 10H), 2,98 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,74 - 2,63 (m, 4H), 2,43 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,20 (s, 5H), 1,95 (d, *J* = 7,0 Hz, 4H), 1,85 (d, *J* = 10,0 Hz, 5H), 1,00 - 0,89 (m, 15H), 0,72 (d, *J* = 6,9 Hz, 10H).

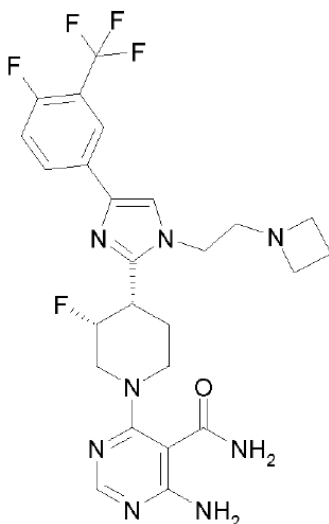
- 20 4-Amino-6-{3,4-*cis*-4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carboxamida (racémico) ("2")



- 25 A una disolución de 4-amino-6-{3,4-*cis*-4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carbonitrilo (50,0 mg; 0,09 mmol; 1,0 eq.) en DMSO (5 ml) se le añadió peróxido de hidrógeno (0,09 ml; 0,94 mmol; 10,0 eq.), seguido por hidróxido de sodio 2,0 M (0,47 ml; 0,94 mmol; 10,0 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 2 h. Se purificó el producto en bruto mediante pre-HPLC (Waters, condición básica) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (41 mg, rendimiento del 79%). CL-EM (M+H =
- 30

551, obs. = 551). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,04 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 7,79 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,49 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 6,89 (s, 2H), 5,03 - 4,78 (m, 1H), 4,38 - 4,19 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,86 - 3,72 (m, 1H), 3,10 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 2,93 - 2,56 (m, 2H), 1,95 (dd, J = 27,3, 13,6 Hz, 4H).

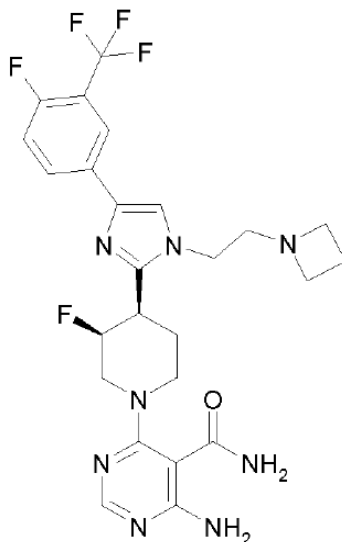
- 5 4-Amino-6-[(3R,4S)-4-[1-[2-(azetidin-1-il)etil]-4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]imidazol-2-il]-3-fluoro-1-piperidil]pirimidin-5-carboxamida (quiral, configuración absoluta indeterminada) ("3")



Quiral

Se obtuvo el compuesto del título mediante separación quiral por SFC de 4-amino-6-{3,4-cis-4-[1-(2-azetidin-1-iletil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carboxamida racémica. CL-EM (M+H = 551, obs. = 551).

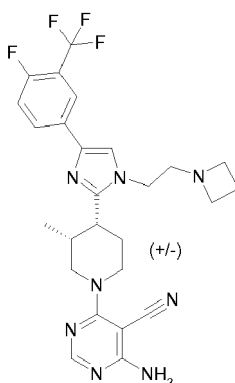
- 10 4-Amino-6-[(3S,4R)-4-[1-[2-(azetidin-1-il)etil]-4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]imidazol-2-il]-3-fluoro-1-piperidil]pirimidin-5-carboxamida (quiral, configuración absoluta indeterminada) ("4")



Quiral

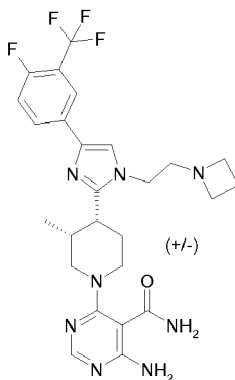
Se obtuvo el compuesto del título mediante separación quiral por SFC separación de 4-amino-6-{3,4-cis-4-[1-(2-azetidin-1-iletil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carboxamida racémica. CL-EM (M+H = 551, obs. = 551).

- 15 4-Amino-6-{3,4-cis-4-[1-(2-azetidin-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-metil-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carbonitrilo (racémico) ("5")



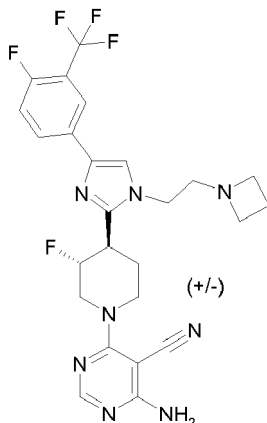
- 5 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto "1" usando *cis*-4-(1-(2-(azetidín-1-il)etil)-4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-3-metilpiperidina racémica en lugar de 3,4-*cis*-4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoropiperidina . CL-EM (M+H = 529, obs. = 529). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16 - 7,98 (m, 6H), 7,79 (s, 2H), 7,48 (dd, *J* = 10,7, 8,8 Hz, 2H), 7,25 (s, 4H), 4,34 (dd, *J* = 13,2, 6,3 Hz, 2H), 3,92 (dt, *J* = 13,3, 7,1 Hz, 4H), 3,79 (dd, *J* = 13,1, 3,4 Hz, 2H), 3,71 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,12 (t, *J* = 7,0 Hz, 8H), 2,72 (dd, *J* = 11,9, 5,9 Hz, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,96 (p, *J* = 6,9 Hz, 4H), 1,89 - 1,73 (m, 3H), 1,01 - 0,87 (m, 9H), 0,72 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

- 10 4-Amino-6-{3,4-*cis*-4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-metil-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carboxamida (racémico) ("6")



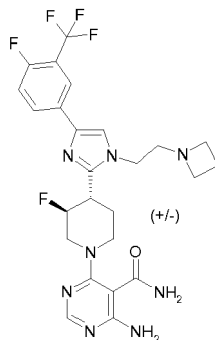
- 15 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto 2 usando 4-amino-6-{3,4-*cis*-4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-metilpiperidín-1-il}-pirimidín-5-carbonitrilo. CL-EM (M+H = 547, obs. = 547). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 - 8,01 (m, 4H), 7,98 (s, 2H), 7,77 (s, 2H), 7,48 (dd, *J* = 10,3, 8,0 Hz, 6H), 6,73 (s, 3H), 4,02 - 3,76 (m, 5H), 3,44 (dd, *J* = 12,8, 3,4 Hz, 2H), 3,26 - 3,19 (m, 1H), 3,11 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H), 2,70 (h, *J* = 6,2 Hz, 3H), 2,24 - 2,02 (m, 3H), 1,95 (p, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,78 (s, 2H), 0,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 4H).

- 4-Amino-6-{3,4-*trans*-4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carbonitrilo (racémico) ("7")



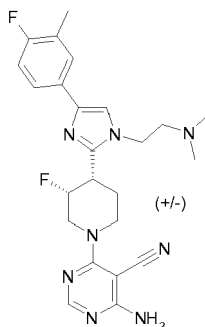
Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto "1" usando *trans*-4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidina. CL-EM (M+H = 533, obs. = 533).

5 4-Amino-6-{3,4-*trans*-4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carboxamida (racémica) ("8")



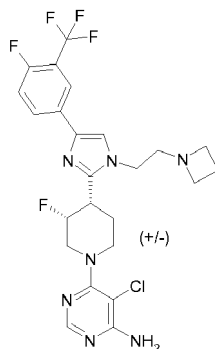
10 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto "2" usando 4-amino-6-{3,4-*trans*-4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidín-1-il}-pirimidín-5-carbonitrilo. CL-EM (M+H = 551, obs. = 551). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,04 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 7,79 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,49 (t, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,89 (s, 2H), 5,06 - 4,94 (m, 0,5H), 4,88 (q, *J* = 7,3, 5,0 Hz, 0,5H), 4,38 - 4,27 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,88 - 3,71 (m, 2H), 3,10 (t, *J* = 10,8 Hz, 2H), 2,96 - 2,60 (m, 3H), 1,95 (dd, *J* = 27,3, 13,6 Hz, 4H).

15 4-Amino-6-{3,4-*cis*-4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)imidazol-2-il]-3-fluoro-1-piperidil]-pirimidín-5-carbonitrilo (racémico) ("9")



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto "1" usando *cis*-2-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-(3-fluoropiperidín-4-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina racémica. CL-EM (M+H = 467, obs. = 467).

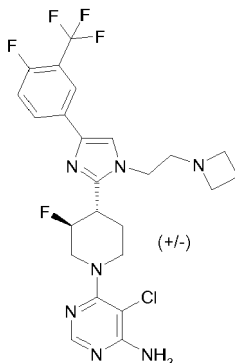
20 6-{3,4-*cis*-4-[1-(2-Azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidín-1-il}-5-cloro-pirimidín-4-ilamina (racémico) ("10")



Una mezcla de reacción de 5,6-dicloro-pirimidín-4-ilamina (28,00 mg; 0,17 mmol; 1,00 eq.), racemato de *cis*-4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidina (84,91 mg; 0,20 mmol; 1,20 eq.) y etildisopropilamina (0,06 ml; 0,34 mmol; 2,00 eq.) en ACN (1,5 ml) se agitó a 70°C durante 2 días. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título.. CL-EM (M+H = 542,

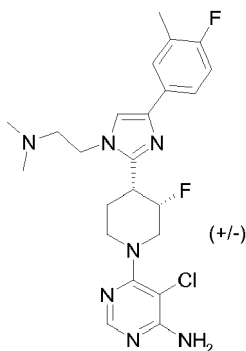
obs. = 542). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,13 - 7,96 (m, 3H), 7,81 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 5,13-4,85 (m, 1H), 4,38 - 4,17 (m, 2H), 3,94 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,53-3,47 (m, 1H), 3,43 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 3,11 (t, *J* = 6,9 Hz, 5H), 2,74 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,66 - 2,51 (m, 1H), 1,95 (p, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,80 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H).

- 5 6-{3,4-*trans*-4-[1-(2-Azetidin-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidin-1-il]-5-cloro-pirimidin-4-ilamina (racémico) ("11")



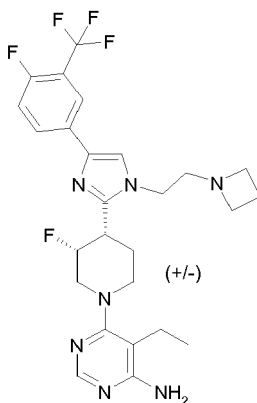
- 10 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto "10" usando *trans*-4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidina racémica. CL-EM (M+H = 542, obs. = 542). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,05 (q, *J* = 6,4 Hz, 3H), 7,78 (s, 1H), 7,48 (t, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,92 (s, 2H), 4,95 (dtd, *J* = 48,0, 9,8, 4,6 Hz, 1H), 4,33 (dt, *J* = 11,7, 5,2 Hz, 1H), 4,04 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,93 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,21 - 2,96 (m, 6H), 2,70 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,02 (t, *J* = 13,5 Hz, 1H), 1,99 - 1,78 (m, 3H).

5-Cloro-6-{3,4-*cis*-4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamina (racémica) ("12")



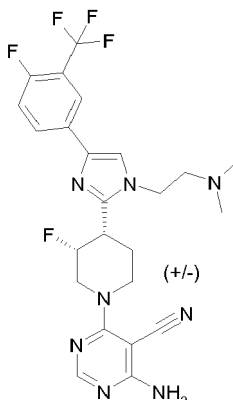
- 15 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto "10" usando *cis*-2-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-(3-fluoropiperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina racémica. CL-EM (M+H = 476, obs. = 476).

- 20 6-{3,4-*cis*-4-[1-(2-Azetidin-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidin-1-il]-5-etil-pirimidin-4-ilamina (racémica) ("13")



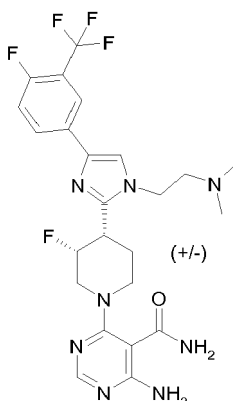
Una mezcla de reacción de 6-cloro-5-etil-pirimidin-4-ilamina (30,00 mg; 0,19 mmol; 1,00 eq.), racemato de *cis*-4-[1-(2-azetidin-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidina (78,89 mg; 0,19 mmol; 1,00 eq.), 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidro-pirimido[1,2-a]azepina (0,05 ml; 0,38 mmol; 2,00 eq.) y NMP (0,4ml) en un tubo de microondas de 5 ml se colocó en un microondas a 135°C durante 8 h. Se purificó la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. CL-EM (M+H = 536, obs. = 536). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 - 7,93 (m, 3H), 7,81 (s, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 1H), 6,27 (s, 2H), 5,16 - 4,90 (m, 1H), 4,04 - 3,87 (m, 5H), 3,65 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 3,09 (dt, *J* = 16,3, 7,0 Hz, 4H), 2,80 - 2,57 (m, 4H), 2,01 - 1,88 (m, 1H), 1,82 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 1,12 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

10 4-Amino-6-{3,4-*cis*-4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carbonitrilo (racémico) ("14")



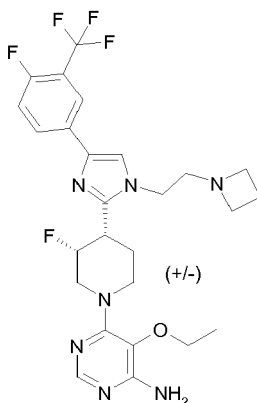
15 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto "1" usando 4-amino-6-cloro-pirimidin-5-carbonitrilo y *cis*-2-(4-(4-fluoro-3-trifluorometilfenil)-2-(3-fluoropiperidin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetiletanamina racémica. CL-EM (M+H = 521, obs. = 521). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,13 - 7,96 (m, 5H), 7,84 (s, 1H), 7,47 (t, *J* = 9,7 Hz, 2H), 7,33 (s, 3H), 5,12 - 4,92 (m, 2H), 4,87 (dd, *J* = 14,4, 9,3 Hz, 2H), 4,71 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 4,09 (t, *J* = 6,5 Hz, 3H), 3,68 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 3,59 (d, *J* = 13,8 Hz, 2H), 3,51 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,36 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,63 (hept, *J* = 5,7 Hz, 3H), 2,47 - 2,34 (m, 1H), 2,22 (s, 8H), 1,86 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H).

4-Amino-6-{3,4-*cis*-4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carbonitrilo (racémico) ("15")



20 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto "2" usando 4-amino-6-{3,4-*cis*-4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidin-1-il]-pirimidin-5-carbonitrilo. CL-EM (M+H = 539, obs. = 539). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10 - 7,97 (m, 3H), 7,82 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 4,96 (d, *J* = 47,6 Hz, 1H), 4,18 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 4,03 - 3,88 (m, 1H), 3,59 - 3,38 (m, 2H), 3,19 (t, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,60 (hept, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,83 - 1,70 (m, 1H), 6,97 - 6,83 (m, 2H).

6-{3,4-*cis*-4-[1-(2-Azetidin-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidin-1-il]-5-etoxi-pirimidin-4-ilamina (racémico) ("16")



5 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito para la preparación del compuesto "13" usando 6-cloro-5-etoxipirimidin-4-amina en lugar de 6-cloro-5-etil-pirimidin-4-amina. CL-EM (M+H = 552, obs. = 552). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 - 7,96 (m, 2H), 7,81 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 7,48 (dd, *J* = 10,7, 8,5 Hz, 1H), 6,19 (s, 2H), 5,01 (d, *J* = 47,9 Hz, 1H), 4,61 (t, *J* = 11,3 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,95 (q, *J* = 7,7, 6,4 Hz, 2H), 3,78 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,59 - 3,35 (m, 1H), 3,11 (t, *J* = 7,0 Hz, 4H), 2,79 - 2,68 (m, 2H), 1,95 (p, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,79 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Actividad biológica

Ensayo enzimático de P70S6K

10 Se diluyeron compuestos inhibidores de P70S6K y se dispusieron en placas de 96 pocillos. Entonces se añadió una mezcla de reacción que incluía los siguientes compuestos a la placa de compuestos para iniciar la reacción enzimática; se mezcló P70S6K (3 nM, mutante T412E, Millipore) con ATP 24 μM en un tampón de ensayo que contenía Hepes 100 mM (pH 7,5), MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, Brij al 0,015% y 1 μM del péptido sustrato FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH (derivado de la secuencia de proteína ribosómica S6, FITC = isotiocianato de fluoresceína, AHA = ácido 6-aminohexanoico). Se incubó la reacción durante 90 min a 25°C, antes de la adición de EDTA 10 mM para detener la reacción. Se analizó la proporción de sustrato y péptido de producto (fosforilado) en un instrumento Caliper Life Sciences Lab Chip 3000, usando una presión de -1,4 psi, y voltajes anteriores y posteriores de -3000 y -700 respectivamente. Se resolvieron los picos de producto antes de los picos de sustrato en los cromatogramas resultantes.

20 Ensayo enzimático de AKT

Se usó un instrumento de manipulación de líquidos TTP Mosquito para colocar 125 nl de la concentración apropiada de inhibidor en el 100% de DMSO (para un cálculo de la curva de respuesta a la dosis) en cada pocillo de una placa de 384 pocillos. A esta reacción se le añadieron los componentes hasta un volumen final de 12,5 μl:

His-AKT 0,1 ng/μl (longitud completa), (Invitrogen, n.º de parte P2999, n.º de lote 641228C).

25 ATP 160 μM (Fluka, 02055)

DTT 1 mM (Sigma, D0632)

MgCl₂ 1 mM (Sigma, M1028)

Péptido sustrato 1 μM (secuencia FITC-AHA-GRPRTSSFAEG-NH₂), sintetizado por el servicio de síntesis de péptidos Tufts.

30 HEPES 100 mM pH 7,5 (Calbiochem, 391338)

Brij-35 al 0,015% (Sigma, B4184)

La reacción se incubó durante 90 minutos a 25°C, y luego se detuvo mediante la adición de 70 μl de tampón de parada (HEPES 100 mM, pH 7,5, Brij-35 al 0,015%, EDTA 10 mM (Sigma, E7889)).

35 La placa se leyó en un instrumento Caliper LC 3000 en un formato de ensayo de desplazamiento de movilidad fuera del chip, usando los siguientes parámetros para un chip de 12 boquillas: presión de examen -2,3 psi, voltaje anterior -500 y voltaje posterior -3000. Estas condiciones provocaron que el sustrato no fosforilado y el péptido de producto fosforilado se resolvieran como picos separados permitiendo la medición directa del porcentaje de conversión de sustrato en producto. El porcentaje de conversión se representó gráficamente frente a la concentración de inhibidor para producir una curva de respuesta a la dosis sigmoide, a partir de la cual se calculó una CI₅₀.

ES 2 746 756 T3

Los valores para el ensayo de inhibición enzimática de p70S6K y AKT para los compuestos seleccionados expuestos en la sección experimental se presentan en la tabla 4.

+++ < 1 nM;

++ 1-10 nM;

5 + > 10 nM

Tabla 4: Inhibición enzimática de p70S6K y AKT mediante el compuesto descrito por la fórmula (I)

Compuesto n.º	CI ₅₀ p70S6K (nM)	CI ₅₀ AKT (nM)
1	+++	+++
2	+++	+++
3	++	++
4	++	+
5	++	+
6	+	+
7	++	+
8	++	+
9	++	++
10	+++	+++
11	++	++
12	++	++
13	++	++
14	++	++
15	++	+
16	++	++

Lista de secuencias

<110> MERCK PATENT GMBH

10 <120> DERIVADOS DE (6-[4-(1H-IMIDAZOL-2-IL)PIPERIDIN-1-IL]PIRIMIDIN-4-AMINA COMO MODULADORES DE LA ACTIVIDAD CINASA

<130> P 13/030 EP

15 <140> Documento EP 14715758.0
<141> 10-03-2014

<150> Documento PCT/US2014/022479
<151> 10-03-2014

20 <150> Documento 61/776.440
<151> 11-03-2013

25 <160> 2

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 12

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

35 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

40 <223> Ácido 6-aminohexanoico

<400> 1

ES 2 746 756 T3

Xaa Ala Lys Arg Arg Arg Leu Ser Ser Leu Arg Ala
1 5 10

- <210> 2
- <211> 12
- 5 <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- <220>
- <221> fuente
- 10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- 15 <223> Ácido 6-aminohexanoico

- <400> 2

Xaa Gly Arg Pro Arg Thr Ser Ser Phe Ala Glu Gly
1 5 10

REIVINDICACIONES

1. Compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

4-amino-6-{3,4-*cis*-4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoropiperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo (racémico) ("1");

5 4-amino-6-{3,4-*cis*-4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoropiperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxamida (racémica) ("2");

4-amino-6-[(3R,4S)-4-[1-[2-(azetidín-1-il-etil)-4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]imidazol-2-il]-3-fluoro-1-piperidil]pirimidin-5-carboxamida (quiral) ("3");

10 4-amino-6-[(3S,4R)-4-[1-[2-(azetidín-1-il-etil)-4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]imidazol-2-il]-3-fluoro-1-piperidil]pirimidin-5-carboxamida (quiral) ("4");

4-amino-6-{3,4-*cis*-4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-metil-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo (racémico) ("5");

4-amino-6-{3,4-*cis*-4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-metil-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxamida (racémica) ("6");

15 4-amino-6-{3,4-*trans*-4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo (racémico) ("7");

4-amino-6-{3,4-*trans*-4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carboxamida (racémica) ("8");

20 4-amino-6-{3,4-*cis*-4-[1-(2-dimetilaminoetil)-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)imidazol-2-il]-3-fluoro-1-piperidil]-pirimidin-5-carbonitrilo (racémico) ("9");

6-{3,4-*cis*-4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidin-1-il}-5-cloro-pirimidin-4-ilamina (racémica) ("10");

6-{3,4-*trans*-4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidin-1-il}-5-cloro-pirimidin-4-ilamina (racémica) ("11");

25 5-cloro-6-{3,4-*cis*-4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidin-1-il}-pirimidin-4-ilamina (racémica) ("12");

6-{3,4-*cis*-4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidin-1-il}-5-etil-pirimidin-4-ilamina (racémica) ("13");

30 4-amino-6-{3,4-*cis*-4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo (racémico) ("14");

4-amino-6-{3,4-*cis*-4-[1-(2-dimetilamino-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidin-1-il}-pirimidin-5-carbonitrilo (racémico) ("15");

6-{3,4-*cis*-4-[1-(2-azetidín-1-il-etil)-4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluoro-piperidin-1-il}-5-etoxi-pirimidin-4-ilamina (racémica) ("16");

35 o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o solvatos de sales del mismo.

2. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de sales del mismo, como principio activo, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

40 3. Compuesto según la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de sales, para su uso como medicamento.

4. Compuesto según la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable sal, solvato o solvato de sales del mismo, para su uso en el tratamiento de cáncer.

45 5. Compuesto según la reivindicación 1 o sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de sal del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer según la reivindicación 4, en el que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cerebro, pulmón, colon, epidermoide, células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, mama, cabeza, cuello, renal, riñón, hígado, ovario, próstata, colorrectal, uterino, rectal, esofágico, testicular, ginecológico, cáncer de tiroides, melanoma, neoplasias malignas hematológicas tales como leucemia mielógena aguda, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica, leucemia de células mieloides, glioma y sarcoma de Kaposi.

6. Kit que comprende paquetes separados de:

a) una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de sales del mismo, y

b) una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional.