



Organizacion CSA Ltda



PCT

87
OC
265

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARI

09-127778

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: INHIBIDORES DE CINASA P70 S6

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

DIRECCION: Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 10 de Noviembre de 2009

P2009/000171

Ceas, Anik, Cap. I o' II
En. 11-11-2009

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LEY



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-127778- -00000-0000

Fecha: 2009-11-10 16:53:21 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 241

PETITORIO - FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000171

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

(Folio 245)

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ELI LILLY AND COMPANY

Dirección: Lilly Corporate Center,
Indianápolis, Indiana 46285

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: Estados Unidos de
América

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/062143 Fecha Mayo 1, 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/140947 Fecha Noviembre 20, 2008

6

Título (54) INHIBIDORES DE CINASA P70 S6

Clasificación Internacional (51) C07D 487/04, A61K 31/437, A61P 35/00

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Mayo 11, 2007

(31) Número de Solicitud

60/917,331

9

Comprobante de pago No. 09-83,939

Fecha Noviembre 9, 2009

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-128.249

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

patente,

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

amiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2008/062143

3

Robert Dean DALLY,
6096 Tanana Drive,
Carmel, Indiana 46033
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Jianping HUANG,
5404 Zoeller Circle,
Carmel, Indiana 46033
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Sajan JOSEPH,
3505 Prestige Montecarlo,
Doddabellapur Road,
Yelahanka, Bangalore 560064
Estados Unidos
Nacionalidad: India

Timothy Alan SHEPHERD,
8705 Country Woods Court,
Indianapolis, Indiana 46217
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Christian L. HOLST,
201 Shereen Court,
Schenectday, New York 12304
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-127778- -00000-0000

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 83,939
FECHA : NOVIEMBRE 9 DE 2009

Fecha: 2009-11-10 16:53:21 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 241

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	168355983	09/11/2009	3,476,000.00

***** CONCEPTO *****

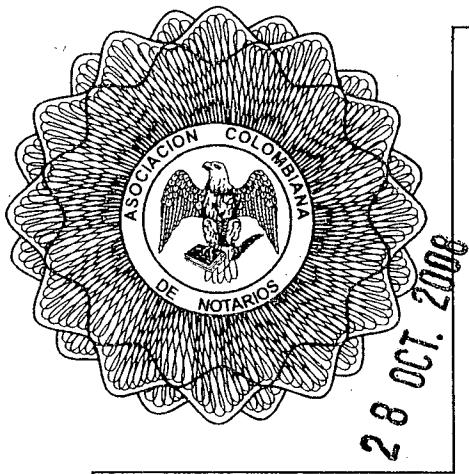
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

WK 9397304



ESCRITURA PUBLICA NUMERO : (1 2 2 7)

MIL DOSCIENTOS VEINTISIETE -----

En la ciudad de Bogotá, Distrito
Capital, República de Colombia, a los
Veintiocho -- (28) días del mes de
Octubre -- -- del año dos mil ocho
(2008), ante mi MARIA EUGENIA

ROJAS DE URUETA NOTARIA(O) VEINTISIETE (27) DEL
CIRCULO DE BOGOTA, se otorgó la escritura pública que se
consigna en los siguientes términos:-----

CLASE DE ACTO: PROTOCOLIZACION DE PODER.-----

JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS Y CARLOS REINALDO
OLARTE GARCIA.-----

C.C. No. 79.376.996 Y 79.782.747.-----

Comparecieron JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS, mayor de edad
vecino de ésta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía
número 79.376.996 de estado civil casado con sociedad conyugal
vigente y CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA, mayor de
edad, vecino de Bogotá, identificado con la cédula de
ciudadanía número 79.782.747, de estado civil casado con
sociedad conyugal vigente, obrando en sus propios nombres y
dijeron: -----

PRIMERO.- Que presentan para su protocolización y custodia en
los archivos de ésta notaría, bajo el número y lugar que a ésta
escritura corresponda, en cinco (5) folios autenticados, un poder y
sus traducciones los cuales son del siguiente tenor: -----

PODER-----

El suscrito ELI LILLY AND COMPANY, domiciliado en Lilly
Corporate Center, Indianápolis, Indiana 46285 US por medio del

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA VEINTISIETE

presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri, poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de patentes, modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial o extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones y demandas que por motivo de encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultades para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.-----

Firma (ilegible) -----

Fecha 17 July 2003 -----

City, Country/ Ciudad, País: Indianápolis, Indiana, United Status of America.- -----

Traduccion oficial del Inglés por Marlén Neira Castro resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia.- -----

APOSTILLA EN PODER DE DE REPRESENTACION DE ELI LILLY
AND COMPANY.

Bilingüe inglés- español otorgado en Indianapoles, Indiana, Estados Unidos el 17 de julio de 2003 y firmado por Meter G. Stringer, Director Ejecutivo y patentes Internacionales de Ely Lilly & Company.- -----

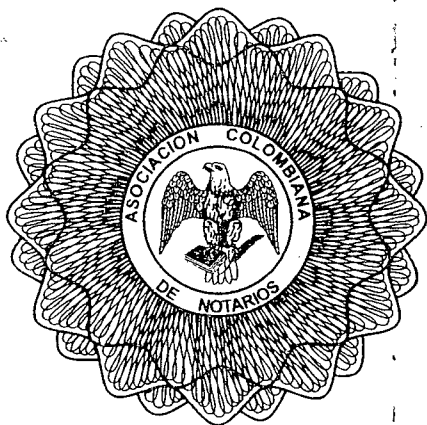
Todd Rokita Secretario de Estado -----

Secretario de Estado de Indiana Estado de Indiana -----

APOSTILLA

(Convencion de la Haya del 5 octubre 1961)

WK 9397305



1. País: Estados Unidos de América-
este documento público -----
2. Ha sido firmado por: Catherine Michel
3. Quien ejerce funciones de Secretario
de la Corte del Circuito en y para el
condado Jonson -----
- 4 Lleva el sello del Secretario de la Corte

del Circuito en y para el estado de Indiana -----

Certificado

5. En: Indianapoles, Indiana -----
 6. El: 22 de julio de 2003.-----
 7. Por el Secretario de Estado de Indiana 8 No. A2003-1279-----
 9. Gran Sello del Estado de Indiana -----
 10. Firma ilegible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana
- * Vigente desde el 1 de mayo de 2003, todas las apostillas de
Secretario y de Estado de Indiana tienen el sello impreso
electrónicamente. -----
- The Statehouse, Indianapoles, Indiana 46204, (307) 232-6531, fax
(317) 233-3283- -----

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito notario
Catherine Michel certifica que Meter G. Stringer, domiciliado en
7620 Castleton Faros, West Drive Indianápolis, Indiana- 46256
Estados Unidos ejercía funciones de Director Ejecutivo y Patentes
Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianápolis,
Indiana, Estados Unidos.-----

MARLEN NEIRA CASTRO Traductor e Intérprete Oficial inglés-
Español- Inglés-----

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987.- -----

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento:
Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de
Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder

NOTARIA VERINTIJE
MARIA EUGENIA ROLAS DE URUELA

otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité Ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.-----

Firma del notario público Catherine Michel certifica sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008- residente en el condado Johnson
Sello de notario público de Indiana.-----

Es traducción fiel de inglés, con copia archivo para confrontación,
Bogotá 28 de julio-2003.-----

MARLEN NEIRA CASTRO Traductor e Intérprete Oficial Inglés-
Español- Inglés -----

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987.-----

SEGUNDO.- Que solicita a la señora Notaria la incorporación de dichos documentos al protocolo de ésta notaría para que de su tenor se expidan las copias que más adelante se soliciten -----

Se advierte que la protocolización de documentos no da mayor fuerza o autenticidad de la que tienen dichos documentos.-----

Esta escritura pública fue firmada fuera del Despacho Notarial, de conformidad con el artículo 12 del Decreto 2.148 de 1.983. -----

Se advirtió a los otorgantes de esta escritura de la obligación que tienen de leer la totalidad de su texto, a fin de verificar la exactitud de todos los datos en ella consignados, con el fin de aclarar, modificar o corregir lo pertinente antes de firmarla, la firma de la misma demuestra su aprobación total del texto, en consecuencia, la notaria no asume ninguna responsabilidad por errores o inexactitudes establecidas con posterioridad a la firma de (el, los) otorgante(s) y de la notaría, en tal caso, este (os) debe(n) ser corregidos mediante el otorgamiento de una nueva escritura, suscrita por todos los que intervinieron en la inicial y sufragada por los mismos (artículo 35, decreto ley 960 de 1970).-----

17 del

ELI LILLY AND COMPANY

Todd Rokita	Secretario de Estado
Secretario de Estado de Indiana	Estado de Indiana

(Convención de la Haya del 5 de octubre de

- [illegible]

5. En Indianapolis, Indiana 6. El 22 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado de Indiana 8. No. A2003- 11219
9. Gran Sello del Estado de Indiana
10. Firma legible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, fax (317) 233-3283

Bilingüe inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito notario Catherine Michel certifica que Peter G. Stringer, domiciliado en 7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana - 46256 Estados Unidos ejercía funciones de Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos.

Marlen Neira
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento: Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.

Firma del notario público Catherine Michel certifica

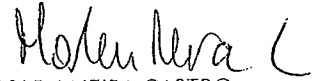
Sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008 - residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana

--

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 28 de julio-2003.

Marlen Neira C



MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER -- TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma

Date/Fecha: 17 July 2003

City, Country/Ciudad, País: Indianapolis, Indiana, United States of America

Poder

El suscrito,

ELI LILLY AND COMPANY

domiciliado en

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

NOTARIA VERIFICADA
NOTARIA VERIFICADA



Todd Rokita
Secretary of State

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *Catherine Michel*
3. acting in the capacity of circuit court clerk in & for *Johnson County*
4. and bears the seal/stamp of circuit court clerk in & for the State of Indiana

Certified

5. at Indianapolis, Indiana
6. this *Twenty-second day of July, 2003*
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. *A2003- 11279*
9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Todd Rokita

Indiana Secretary of State

*Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, Fax (317) 233-3283

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
17 July 2003
The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in:

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Executive Director, International Patents of ELI LILLY AND COMPANY

3. That ELI LILLY AND COMPANY having its principal place of business located in Indianapolis, Indiana, United States of America

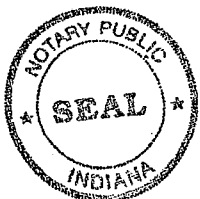
is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Delegation of Authority Concerning Certain Patent Matters, executed January 20, 2003; pursuant to the authority granted to the General Counsel of the Company by the executive Committee of the Board of Directors of Eli Lilly and Company

NOTARY PUBLIC (Signature):



Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Peter G. Stringer

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

de

4. Que

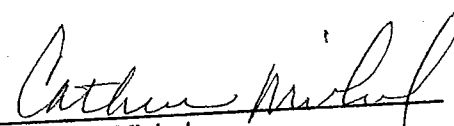
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

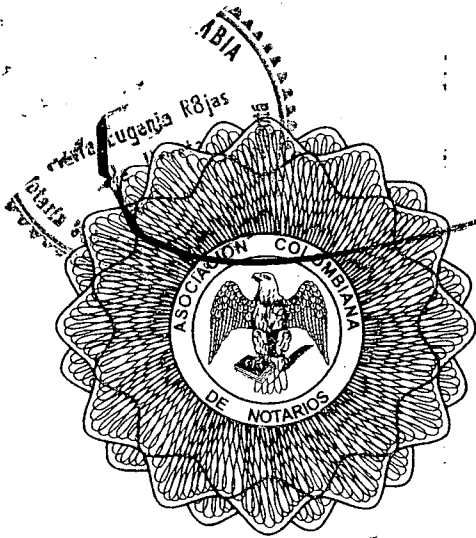
4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARIA VEINTISETE
MARIA EUGENIA ROJAS DE HUERTA


Catherine Michel
My Commission Expires October 21, 2008
Resident of Johnson County

WK 9397306



ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y
AUTORIZACION.- Leído el presente
instrumento por el (los) compareciente
(s) y advertido (s) sobre las
formalidades legales, lo aprueban y
firman conmigo y ante mí la(el)
Notaria(o) quién lo autoriza. ---Se

utilizaron las hojas de papel Notarial Nos. WK 9397304, WK 9397305 Y
WK 9397306 .

DERECHOS LEGALES: \$ 39.630.00

RESOLUCION 8850 DE 2007

IVA \$ 10.781.00

James Ian Raisbeck Llínas

JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS

C.C.No. 79.376.996 BOGOTÁ

TEL: 601-7700

Carlos Reinaldo Olarte Garcia

CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

C.C.No. 79.782.747 BOGOTÁ.

TEL: 601-7700

Maria Eugenia Rojas de Uruea

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUEA
NOTARIA(O) VENTISIETE (27) DE BOGOTÁ

redb.



Es fiel y Segunda (2ª)
fotocopia de la Escritura Pública No. 1227
de fecha 28 de Octubre de 2008
tomada de su original que expido en
Seis (6) hojas útiles de papel
común autorizado (Decreto 1343 de 1970) con destino a

Interesado

Dado en Santafé de Bogotá D.C. a 28 OCT 2008

El Notario Veintisiete de Santafé de Bogotá



ESPACIO EN BLANCO

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 November 2008 (20.11.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/140947 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2008/062143

(22) International Filing Date: 1 May 2008 (01.05.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/917,331 11 May 2007 (11.05.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **ELI LILLY AND COMPANY** [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **DALLY, Robert, Dean** [US/US]; 6096 Tanana Drive, Carmel, Indiana 46033 (US). **HUANG, Jianping** [US/US]; 5404 Zoeller Circle, Carmel, Indiana 46033 (US). **JOSEPH, Sajan** [US/IN]; 3505 Prestige Montecarlo, Doddabellapur Road, Yelahanka, Bangalore 560064 (IN). **SHEPHERD, Timothy, Alan** [US/US]; 8705 Country Woods Court, Indianapolis, Indiana 46217 (US). **HOLST, Christian L.** [US/US]; 201 Shereen Court, Schenectady, New York 12304 (US).

(74) Agents: **HOSTETTLER, Danica, H.** et al.; Eli Lilly And Company, P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

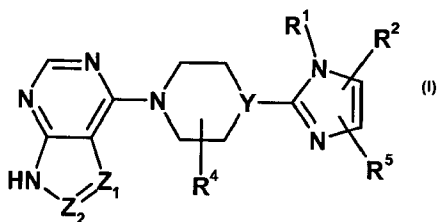
Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(54) Title: P70 S6 KINASE INHIBITORS



(57) Abstract: The present invention provides p70 S6 kinase inhibitors of the formula: pharmaceutical formulations comprising them, and methods for their use.

WO 2008/140947 A1

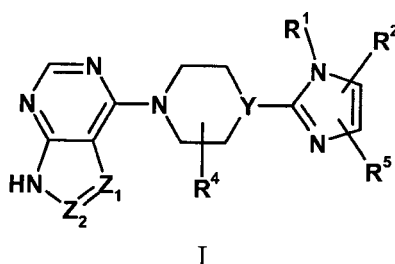
P70 S6 KINASE INHIBITORS

BACKGROUND OF THE INVENTION

p70 S6 kinase is a downstream effector of the phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K)/AKT/ mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway and p70 S6 kinase is commonly activated in many human solid tumors. p70 S6 kinase activity regulates ribosome biogenesis, cell growth, and cell cycle progression in response to mitogenic stimulation. As such, suppressing p70 S6 kinase activity will block ribosome biogenesis, synthesis of select proteins, cell growth, and cell cycle progression. Thus a role for p70 S6 kinase exists in tumor cell proliferation and protection of cells from apoptosis. Furthermore, inhibitors of p70 S6 kinase are described as useful in treating infections, inflammation and tumor formation, as well as metabolic diseases and disorders. (WO 2005/117909, WO 2006/071819, WO 2006/046024, WO 2007/125321 and WO 2008/012635). The present invention provides surprisingly potent compounds that inhibit p70 S6 kinase activity. In addition particular compounds of the present invention are highly bioavailable.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides compounds of Formula I:



where:

- Y is N or CR⁶;
- Z₁ and Z₂ are independently CR³ or N, provided that Z₁ and Z₂ are not both N;
- R¹ is H or C₁-C₄ alkyl;
- R² is phenyl optionally substituted with a first substituent selected from C₁-C₄ alkyloxy, cyano, NO₂, halo, trifluoromethyl, and trifluoromethoxy and optionally further substituted with a second substituent selected from the group consisting of halo;

R^3 is hydrogen, halo, C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, or C_2 - C_6 alkynyl, wherein C_2 - C_6 alkynyl is optionally substituted with hydroxy;

R^4 and R^5 are independently hydrogen or C_1 - C_4 alkyl;

R^6 is hydrogen or hydroxy; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5 This invention also provides compounds of Formula I wherein:

Y is N or CR^6 ;

Z_1 and Z_2 are independently CR^3 or N, provided that Z_1 and Z_2 are not both N;

R^1 is H or C_1 - C_4 alkyl;

10 R^2 is phenyl optionally substituted with a first substituent selected from C_1 - C_4 alkyloxy, cyano, NO_2 , halo, trifluoromethyl, and trifluoromethoxy and optionally further substituted with a second substituent selected from the group consisting of halo;

R^3 is hydrogen, halo, or C_3 - C_6 cycloalkyl;

R^4 and R^5 are independently hydrogen or C_1 - C_4 alkyl;

R^6 is hydrogen or hydroxy; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

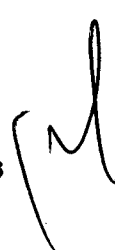
15 The present invention also provides a method of inhibiting p70 S6 kinase in a mammal comprising administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a compound of Formula I or IA or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention also provides a method of inhibiting angiogenesis in a mammal comprising administering to a mammal in need of such treatment an effective
20 amount of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Additionally, the present invention also provides a method of treating adenocarcinomas of the colon in a mammal comprising administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25 Additionally, the present invention also provides a method of treating non-small-cell lung cancer in a mammal comprising administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention also provides a method of treating glioblastoma multiforme
30 in a mammal comprising administering to a mammal in need of such treatment an



effective amount of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention further provides a method of treating ovarian carcinoma in a mammal comprising administering to a mammal in need of such treatment an effective
5 amount of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention further provides a method of treating leukemia in a mammal comprising administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention further provides a method of treating pancreatic carcinoma
10 in a mammal comprising administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention additionally provides a method of treating prostate cancer in a mammal comprising administering to a mammal in need of such treatment an effective
15 amount of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention further provides a method of treating mammary carcinoma in a mammal comprising administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20 The present invention also provides a method of treating lymphangioleiomyomatosis in a mammal comprising administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The invention also provides a pharmaceutical formulation comprising a compound
25 of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.

This invention also provides the use of a compound of Formula I or IA or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for the inhibition of p70 S6 kinase. Additionally, this invention provides a compound of
30 Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in inhibition of p70 S6 kinase in mammals. Furthermore, this invention provides a pharmaceutical composition adapted for the inhibition of p70 S6 kinase comprising a compound of Formula I or a

pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients, carriers, or diluents thereof.

This invention also provides the use of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for the inhibition of angiogenesis. Additionally, this invention provides a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in inhibition of angiogenesis in mammals. Furthermore, this invention provides a pharmaceutical composition adapted for the inhibition of angiogenesis comprising a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients, carriers, or diluents thereof.

This invention further provides the use of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for the treatment of adenocarcinomas of the colon. Additionally, this invention provides a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in treatment of adenocarcinomas of the colon in mammals. Furthermore, this invention provides a pharmaceutical composition adapted for the treatment of adenocarcinomas of the colon comprising a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients, carriers, or diluents thereof.

This invention also provides the use of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for the treatment of non-small-cell lung cancer. Additionally, this invention provides a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in treatment of non-small-cell lung cancer in mammals. Furthermore, this invention provides a pharmaceutical composition adapted for the treatment of non-small-cell lung cancer comprising a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients, carriers, or diluents thereof.

This invention further provides the use of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for the treatment of glioblastoma multiforme. Additionally, this invention provides a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in treatment of

b

-5-

glioblastoma multiforme in mammals. Furthermore, this invention provides a pharmaceutical composition adapted for the treatment of glioblastoma multiforme comprising a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients, carriers, or
5 diluents thereof.

This invention further provides the use of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for the treatment of ovarian carcinoma. Additionally, this invention provides a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in treatment of ovarian
10 carcinoma in mammals. Furthermore, this invention provides a pharmaceutical composition adapted for the treatment of ovarian carcinoma comprising a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients, carriers, or diluents thereof.

This invention further provides the use of a compound of Formula I or a
15 pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for the treatment of leukemia. Additionally, this invention provides a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in treatment of leukemia in mammals. Furthermore, this invention provides a pharmaceutical composition adapted for the treatment of leukemia comprising a compound of Formula I or a pharmaceutically
20 acceptable salt thereof in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients, carriers, or diluents thereof.

This invention further provides the use of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for the treatment of pancreatic carcinoma. Additionally, this invention provides a compound of
25 Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in treatment of pancreatic carcinoma in mammals. Furthermore, this invention provides a pharmaceutical composition adapted for the treatment of pancreatic carcinoma comprising a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients, carriers, or diluents thereof.

30 This invention further provides the use of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for the treatment of prostate cancer. Additionally, this invention provides a compound of

Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in treatment of prostate cancer in mammals. Furthermore, this invention provides a pharmaceutical composition adapted for the treatment of prostate cancer comprising a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with one or more
5 pharmaceutically acceptable excipients, carriers, or diluents thereof.

This invention further provides the use of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for the treatment of mammary carcinoma. Additionally, this invention provides a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in treatment of mammary
10 carcinoma in mammals. Furthermore, this invention provides a pharmaceutical composition adapted for the treatment of mammary carcinoma comprising a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients, carriers, or diluents thereof.

This invention further provides the use of a compound of Formula I or a
15 pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for the treatment of lymphangioleiomyomatosis. Additionally, this invention provides a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in treatment of lymphangioleiomyomatosis in mammals. Furthermore, this invention provides a pharmaceutical composition adapted for the treatment of lymphangioleiomyomatosis
20 comprising a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients, carriers, or diluents thereof.

In addition, the invention provides for the use of a compound of Formula 1 in therapy.

25 DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The general chemical terms used in the formulae above have their usual meanings. For example, the term "C₁-C₄ alkyl" refers to a straight or branched, monovalent, saturated aliphatic chain of one to four carbon atoms, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, and t-butyl and the like. Likewise, the term "C₁-C₃ alkyl"
30 includes methyl, ethyl, and isopropyl and the like.

19

As used herein the term "C₁-C₄ alkoxy" refers to a straight or branched alkyl chain having from one to four carbon atoms attached to an oxygen atom. Typical C₁-C₄ alkoxy groups include methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, *tert*-butoxy and the like.

As used herein, the terms "Halo" refer to a chlorine, bromine, iodine, or fluorine atom, unless otherwise specified herein.

As used herein the term "C₃-C₆ cycloalkyl" means a fully saturated ring comprising carbon and hydrogen atoms and includes cyclopropyl and cyclobutyl.

As used herein, the term "C₂-C₆ alkynyl" is a straight or branched alkynyl chain having from two to six carbon atoms and one triple bond, including, but not limited to, ethynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, and the like.

Compounds of this invention are bases, and accordingly react with any of a number of organic and inorganic acids to form pharmaceutically acceptable salts and the present invention includes the pharmaceutically acceptable salts of the compounds of Formula I or IA. The term "pharmaceutically acceptable salt" as used herein, refers to salts of the compounds of Formula I that are substantially non-toxic to living organisms. Such salts include the pharmaceutically acceptable salts listed in Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977), which are known to the skilled artisan. Hydrochloride, mesylate, and tosylate (also known as *p*-toluene sulfonate) salts are preferred salts. The hydrochloride and tosylate salts are most preferred.

Some of the compounds of the present invention have one or more chiral centers and may exist in a variety of stereoisomeric configurations. As a consequence of these chiral centers, the compounds of the present invention occur as racemates, mixtures of enantiomers and as individual enantiomers, as well as diastereomers and mixtures of diastereomers. All such racemates, enantiomers, and diastereomers are within the scope of the present invention. The specific stereoisomers and enantiomers of compounds of Formula I can be prepared by one of ordinary skill in the art utilizing well known techniques and processes, such as those disclosed by J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, and E.L. Eliel and S.H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", (Wiley-Interscience 1994), and European Patent Application No. EP-A-838448, published April 29, 1998. Examples of resolutions include recrystallization techniques or chiral chromatography.

The skilled artisan will also appreciate that compounds of Formula I where R^1 is hydrogen or where Z_1 or Z_2 are N exist as tautomers. Although tautomers are structurally distinct, the skilled artisan will appreciate that they exist in equilibrium and are easily and rapidly interconvertible under ordinary conditions. (See, March, Advanced Organic Chemistry, Third Edition, Wiley Interscience, New York, New York (1985), pages 66-70; and Allinger, Organic Chemistry, Second Edition, Worth Publishers, New York, New York, (1976), page 173). As such, the representation of a compound of Formula I in a single tautomeric form contemplates both tautomeric forms individually and mixtures thereof. Likewise, the naming of a compound of Formula I where, for example, R^1 is hydrogen either as 1H-imidazole or a 3H-imidazole contemplates both tautomeric forms.

Certain classes of compounds of Formula I are preferred p70 S6 kinase inhibitors. The following paragraphs describe such preferred classes:

- a) Y is CR^6 ;
- b) Y is CH;
- 15 c) R^1 is H;
- d) R^1 is CH_3 ;
- e) Z_1 is CR^3 ;
- f) Z_1 is CH;
- g) Z_2 is N;
- 20 h) R^2 is phenyl substituted with a first substituent selected from the group consisting of halo and trifluoromethyl, and optionally further substituted with a second substituent which is halo;
- i) R^2 is phenyl substituted with a first substituent selected from halo and trifluoromethyl and further substituted with a second substituent which is halo;
- 25 j) R^2 is phenyl substituted in the 3 or 4 position with a first substituent selected from the group consisting of halo and trifluoromethyl, and optionally further substituted with a second substituent which is halo.
- k) R^2 is phenyl substituted in the 3 or 4 position with a first substituent selected from the group consisting of halo and trifluoromethyl, and further substituted with a second substituent which is halo.
- 30

- l) R^2 is phenyl substituted in the 3 position with a first substituent selected from the group consisting of halo and trifluoromethyl, and optionally further substituted in the 4 position with a second substituent which is halo;
- 5 m) R^5 is H;
- n) The compound of Formula I is a free base;
- o) The compound of Formula I is a salt;
- p) The compound of Formula I is the hydrochloride salt;
- q) The compound of Formula I is the tosylate salt.

10 Other preferred compounds of Formula I are those where Y is CR^6 and R^1 is H or CH_3 . Additional preferred compounds of Formula I are those where Y is CR^6 and R^1 is H or CH_3 ; and R^2 is phenyl substituted with a first substituent selected from the group consisting of halo and trifluoromethyl, and optionally further substituted with a second substituent which is halo.

15 Preferred compounds of Formula I also include those where Y is CR^6 and R^1 is H or CH_3 ; R^2 is phenyl substituted with a first substituent selected from the group consisting of halo and trifluoromethyl, and optionally further substituted with a second substituent which is halo; R^5 is H; Z_1 is CR^3 and Z_2 is N.

Also preferred are those compounds of Formula I in which Y is CH; R^1 is H or CH_3 ; R^2 is phenyl substituted with a first substituent selected from the group consisting of halo and trifluoromethyl, and optionally further substituted with a second substituent which is halo; R^5 is H; Z_1 is CH; and Z_2 is N.

20

In addition, preferred are those compounds of Formula I in which Y is CH; R^1 is H or CH_3 ; R^2 is phenyl substituted with a first substituent selected from the group consisting of halo and trifluoromethyl, and further substituted with a second substituent which is halo; R^5 is H; Z_1 is CH; and Z_2 is N.

25

More preferred compounds of Formula I are those in which Y is CH; R^1 is H or CH_3 ; R^2 is phenyl substituted in the 3 position with a first substituent selected from the group consisting of halo and trifluoromethyl, and optionally further substituted in the 4 position with a second substituent which is halo; R^5 is H; Z_1 is CH; and Z_2 is N.

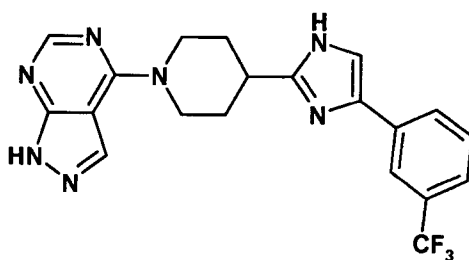
30

In addition, more preferred compounds of Formula I are those in which Y is CH; R^1 is H or CH_3 ; R^2 is phenyl substituted in the 3 position with a first substituent selected

from the group consisting of halo and trifluoromethyl, and further substituted in the 4 position with a second substituent which is halo; R⁵ is H; Z₁ is CH; and Z₂ is N.

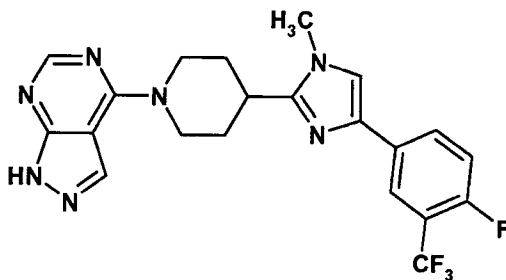
Particularly preferred are those compounds of Formula I in which Y is CH, Z₁ is CH and Z₂ is N.

- 5 The following compound, 4-{4-[4-(3-(Trifluoromethyl)-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine:



or a pharmaceutically acceptable salt therefore, is most especially preferred.

- 10 Additionally, the compound 4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is also most especially preferred.

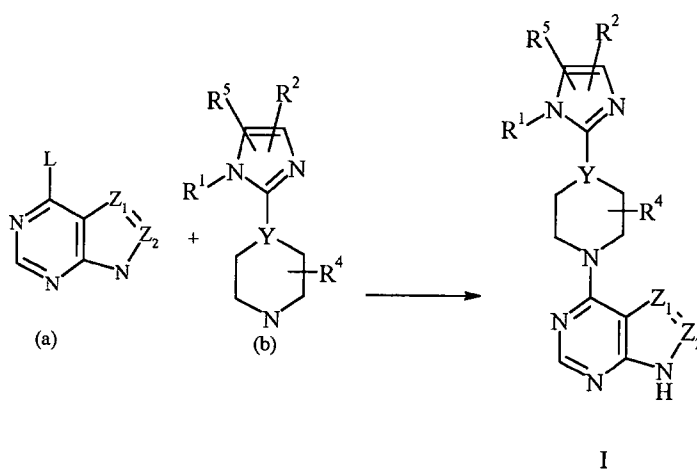
- The compounds of Formula I are inhibitors of p70 S6 kinase and are therefore useful in the treatment of metabolic diseases and disorders such as obesity, diabetes, metabolic syndrome, insulin resistance, hyperglycemia, hyperaminoacidemia, and hyperlipidemia, and proliferative disorders, particularly glioblastoma multiforme, colorectal cancer, hepatocellular cancer, lung cancer, breast cancer, ovarian cancer, and renal cell carcinoma in mammals. In addition, it has been found that the p70 S6 kinase pathway is activated in cells of benign tumors, such as those associated with lymphangioliomyomatosis (LAM). See Journal of Biological Chemistry, 277:34, 30958-30967 (2002), and Modern Pathology 19, 839-846 (2006). Thus p70 S6 kinase inhibitors

may also be useful in treating LAM. Inhibitors of p70 S6 kinase are also useful inhibitors of angiogenesis in mammals. It is preferred that the mammal to be treated is a human.

The compounds of Formula I can be prepared by one of ordinary skill in the art following art recognized techniques and procedures. More specifically, compounds of Formula I can be prepared as set forth in the schemes, methods, and examples set forth below. It will be recognized by one of skill in the art that the individual steps in the following schemes may be varied to provide the compounds of Formula I or IA. The reagents and starting materials are readily available to one of ordinary skill in the art. All substituents, unless otherwise specified, are as previously defined. Some substituents have been eliminated in the following schemes for the sake of clarity and are not intended to limit the teaching of the schemes in any way.

Compounds of Formula I may be prepared as illustrated in the following scheme where R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , Z_1 , Z_2 and Y are as previously defined, and L is a suitable leaving group such as halo.

15

SCHEME 1

A substituted pyrazolopyrimidine (or purine or pyrrolopyrimidine) compound of formula (a) is reacted with a substituted piperazine or piperidine of formula (b) to form compounds of Formula I or IA. For example, a solution of a compound of formula (a), the piperazine (b) and a suitable base such as triethylamine, diisopropylethylamine, or N-methylmorpholine, in a suitable solvent, such as propanol or isopropyl alcohol are heated to about 70°C-100°C to provide compounds of Formula I or IA, which may then be

isolated and, if necessary and desired, purified using techniques well known in the art, such as chromatography.

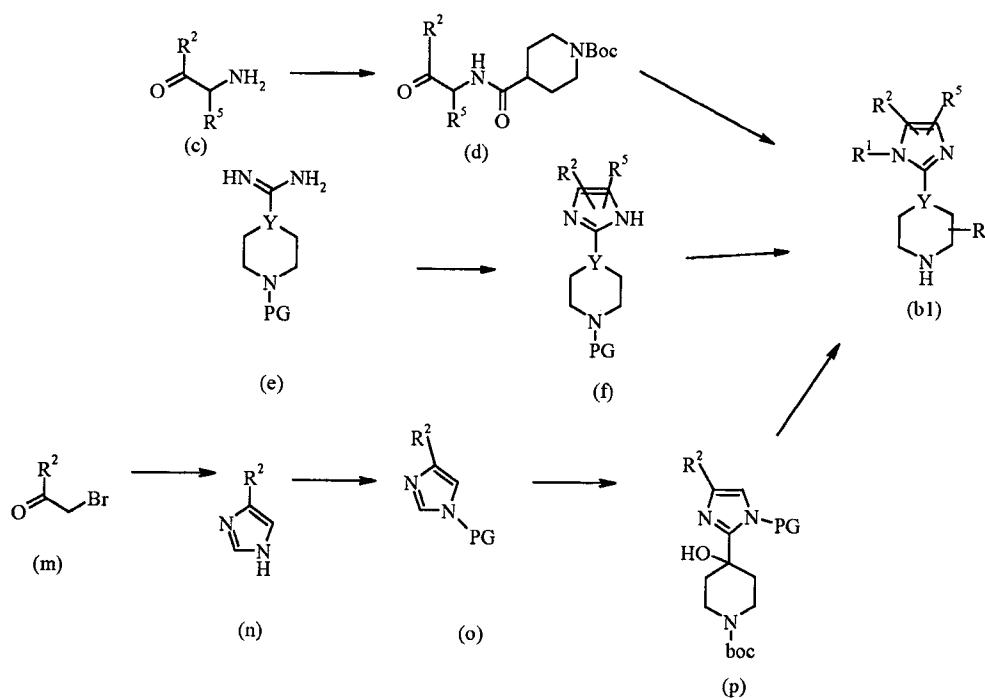
Compounds of formula (a) are commercially available, or may be synthesized by methods known to the skilled artisan. For example, compounds of formula (a) where Z_1 is CR^3 and Z_2 is N may be prepared from allopurinol by reaction with a chlorinating agent such as phosphoryl chloride and heating to about 80°C-90°C. Further, compounds of formula (a) may be substituted if desired under conditions well known in the art. For example, a compound of formula (a) where Z_1 or Z_2 is CR^3 is fluorinated upon exposure an appropriate fluorinating agent, such as [1-(chloromethyl)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octanebis(tetrafluoroborate)] in a suitable solvent or mixture of suitable solvents, such as acetonitrile and acetic acid. Moreover, compounds of formula (a) where R^3 is alkyl or cycloalkyl are synthesized by methods known in the art. For instance, dichloropyrimidine is reacted with cyclopropane carbaldehyde in the presence of strong base such as LDA, in a solvent such as THF, at cooled temperatures to produce the requisite alcohol. Oxidation in the presence of chromium (VI) oxide at 0 °C in a suitable solvent such as acetone provides the required ketone, which is then reacted with hydrazine hydrate in a suitable solvent such as THF at room temperature to provide cycloalkyl-substituted pyrazolopyrimidine compounds of formula (a). Additionally, methods of producing compounds where R^3 is alkynyl are known to the skilled artisan. For example, a chlorinated compound of formula (a) trimethylsilylacetylene in triethylamine and a suitable solvent such as DMF and/or THF using tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) ($Pd(Ph_3P)_4$) as a catalyst to afford the ethynylsubstituted compound of formula (a).

The requisite piperidine/piperazine compounds (b) may be prepared as illustrated in the following scheme, where R^1 , R^2 , R^4 , R^5 and Y are as previously described, and PG is a suitable protecting group.

SCHEME 2

28

-13-



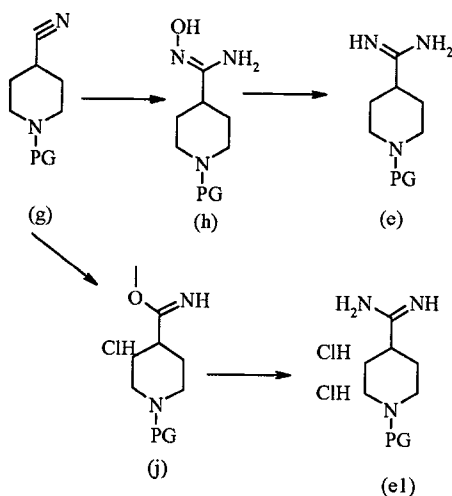
Amine (c) is reacted with a protected piperidine in the presence of suitable coupling agents such as isobutyl chloroformate, 1-ethyl-3-[3-dimethylaminopropyl]-
 5 carbodiimide hydrochloride (EDC), or 1-propanephosphonic acid cyclic anhydride (PPA) and an appropriate base such as N-methylmorpholine or triethylamine, in a suitable solvent such as THF, methylene chloride, or N,N-dimethylformamide (DMF) at reduced temperatures to form amide compounds of formula (d). The subsequent imidazole
 10 piperidine (b1), where Y is CR⁶ is formed upon exposure of compound (d) to ammonium acetate or ammonium chloride in a sealed vessel, or for compounds where R⁵ is H, upon exposure to microwave heat under pressure. Alternatively, compounds of formula (b1) may be formed by reacting amidine (e) with an appropriate halo ketone in a suitable solvent, such as DMF or acetone, in the presence of a base, such as potassium carbonate or sodium carbonate, followed by deprotection under conditions well-known to the skilled
 15 artisan. Hydroxypiperidines of formula (b1) may also be synthesized by reacting a phenacyl bromide of formula (m) with formamide in the presence of heat. The imidazole (n) is then added to a suitable solvent such as THF, cooled, and treated with a nitrogen protecting group such as 2,2-(trimethylsilyl)ethoxy-methyl chloride in the presence of sodium hydride while allowing the reaction mixture to warm to room temperature to



provide the intermediate of formula (o). The subsequent protected imidazole may then be treated with a metalating agent, such as n-butyllithium, in an inert solvent, such as THF, under reduced temperatures and under an inert atmosphere. This mixture is treated with an appropriately substituted piperidinone and allowed to warm to room temperature for about 1 h to give compounds of type (p). Treatment of intermediate (p) with an aqueous acid such as 1 N HCl at elevated temperatures gives (b1).

The required amidines may be synthesized as described in scheme 3, wherein PG is a suitable protecting group:

SCHEME 3



10

Amidine (e) is readily produced from nitriles. More specifically, hydroxylamine hydrochloride dissolved in a suitable solvent, such as water, is reacted with cyanopiperidine (g) in the presence of a base such as sodium carbonate in a suitable solvent, such as in methanol and exposed to heat to provide the hydroxycarbamimidoyl-piperidine (h). The hydroxycarbamimidoylpiperidine (h) in a suitable solvent, such as acetic acid, is then hydrogenated via palladium catalyst in the presence of acetic acid anhydride under pressure to provide amidine (e).

Alternatively, a carboximidic acid (j) is formed by dissolving cyanopiperidine (g) in a suitable solvent such as methanol, cooling, then reacting with hydrogen chloride gas. The amidine is then produced by treating carboximidic acid (j) with ammonia in methanol, then saturating the mixture with ammonia gas.

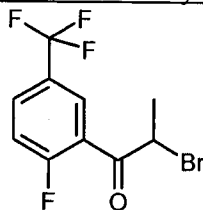
20

The skilled artisan will appreciate that not all of the substituents in the compounds of Formula I will tolerate certain reaction conditions employed to synthesize the compounds. These moieties may be introduced at a convenient point in the synthesis, or may be protected and then deprotected as necessary or desired. The skilled artisan will also appreciate that the protecting groups may be removed at any convenient point in the synthesis of the compounds of the present invention. Methods for introducing and removing nitrogen protecting groups are well known in the art; see, for example, Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley and Sons, New York, Chapter 7 (1999). Furthermore, the skilled artisan will appreciate that in many circumstances, the order in which moieties are introduced is not critical. The particular order of steps required to produce the compounds of Formula I is dependent upon the particular compound being synthesized, the starting compound and the relative lability of the substituted moieties.

The abbreviations, symbols and terms used in the examples and assays have the following meanings: BuOH = butanol, DCM = dichloromethane, DMF = N,N-dimethylformamide, EtOAc = ethyl acetate, EtOH = ethanol, MeOH = methanol, Pd(OH)₂/C = palladium hydroxide on carbon (Pearlman's catalyst), h = hour(s), LDA = lithium diisopropylamide, EDCI = 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, Et₂O = diethyl ether, Et₃N (or TEA) = triethylamine, NaBH(OAc)₃ = sodium triacetoxyborohydride, TBAF = tetrabutyl ammonium fluoride, Tf₂O = trifluoromethanesulfonic anhydride, THF = tetrahydrofuran.

Preparation 1

2-Bromo-1-(2-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-propan-1-one



25

Slowly add a solution of bromine (3.34 g, 0.95 equiv) in dichloromethane (80.00 mL) to a solution of 2-fluoro-5-(trifluoromethyl)propiophenone (5 g, 22.03 mmol) in dichloromethane (80 mL) with stirring so that the brown color of bromine just

disappears. Wash the reaction mixture with saturated NaHCO_3 , dry over Na_2SO_4 and concentrate to provide 6.22 g of crude material.

MS(ES): $m/z = 301.2$ $[\text{M}+2\text{H}]$.

The compounds of Preparations 2-5-D may be prepared essentially as described in

5 Preparation 1.

Preparation	Compound	MS(ES): m/z [M+2H]
2	2-Bromo-1-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-propan-1-one	301.2
3	2-Bromo-1-(2-chloro-5-trifluoromethyl-phenyl)-ethanone	285.2
4	2-Bromo-1-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-ethanone	287.2
5	2-Bromo-1-(2-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-ethanone	287.2
5-A	2-Bromo-1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propan-1-one	281
5-B	2-Bromo-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-propan-1-one	281.2
5-C	2-Bromo-1-(3-chloro-4-fluorophenyl)-propan-1-one	265.2
5-D	2-Bromo-1-(3-fluorophenyl)-propan-1-one	231.2

Preparation 6

2-Amino-1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ethanone hydrochloride

Add 3-(trifluoromethyl)phenacyl bromide (10 g, 37.4 mmol) to a solution of
10 hexamethylenetetramine (HMTA) (5.80 g, 41.3 mmol) in carbon tetrachloride (100 mL). Stir at room temperature overnight. Filter the precipitate and suspend the filter cake in ethanol (200 mL). Dilute the mixture with concentrated hydrochloric acid (28 mL), and stir the mixture at room temperature overnight. Filter the precipitate, and concentrate the filtrate *in vacuo* to provide an off-white solid. Recrystallize the solids from hot 1%
15 concentrated hydrochloric acid in 2-propanol taking care not to cool below room temperature to provide 2-amino-1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ethanone hydrochloride (7.67 g, 86%).

MS(APCI): $m/z = 204$ $[\text{M} + \text{H}]$.

The compounds of Preparations 7-16 may be prepared essentially as described in
20 Preparation 6.

Preparation	Compound	Physical Data
7	2-Amino-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethanone hydrochloride	MS (APCI): $m/z = 204$ [M + H]
8	2-Amino-1-phenylethanone hydrochloride (titrated from hot propanol)	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80–8.10 (br s, 3H), 8.02 (dd, $J = 1.0, 8.5$ Hz, 2H), 7.75–7.72 (m, 1H), 7.61–7.58 (m, 2H), 4.59 (s, 2H)
9	2-Amino-1-(4-chlorophenyl)ethanone hydrochloride	^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.05–8.02 (m, 2H), 7.69–7.66 (m, 2H), 4.59 (s, 2H)
10	2-Amino-1-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)ethanone hydrochloride	^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.44–8.35 (m, 2H), 7.98–7.80 (m, 1H), 5.11–4.90 (m, 2H), 4.73–4.68 (m, 2H)
11	2-Amino-1-(3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)ethanone hydrochloride	^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.55–8.40 (br s, 2H), 8.15 (d, $J = 18$ Hz, 2H), 7.98–7.80 (m, 1H), 5.11–4.90 (m, 2H), 4.73–4.68 (m, 2H)
12	2-Amino-1-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-ethanone hydrochloride	^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ : 3.93 (2H, s), 7.41 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.10 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.18 (3H, s).
13	2-Amino-1-(2-chloro-5-trifluoromethyl-phenyl)-ethanone hydrochloride	MS(ES): $m/z = 238.2$ [M + H]
14	2-Amino-1-(2-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-ethanone hydrochloride	MS(ES): $m/z = 222.2$ [M + H]
15	3-(2-Amino-acetyl)-benzonitrile hydrochloride	^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ : 4.62 (2H, s), 7.81–7.77 (1H, m), 8.18 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.50 (1H, s), 8.56 (3H, s).
16	4-(2-Amino-acetyl)-benzonitrile hydrochloride	^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ : 4.62 (2H, s), 8.06 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.16 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.54 (3H, s).

Preparation 17

2-Amino-1-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)ethanone

Add sodium azide (583 mg, 8.96 mmol) to a solution of 3-(trifluoromethoxy)-phenacyl bromide (2.17 g, 7.66 mmol) in methanol (20 mL). Stir at room temperature for 2 h. Concentrate the mixture in vacuo. Dissolve the residue in EtOAc (20 mL) and wash with water (10 mL). Dry the organic layer (Na_2SO_4), filter, and concentrate filtrate in

-18-

vacuo to provide 2-azido-1-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)ethanone (1.70 g, 91%). ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.83 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 4.55 (s, 2H).

Add palladium on carbon (720 mg, 10% Pd/C, 50% water by weight) to a nitrogen purged solution of 2-azido-1-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)ethanone (1.70 g, 6.93 mmol) in ethanol (15 mL). Purge the flask with hydrogen (balloon). Stir at room temperature overnight. Filter the mixture over Celite®, rinse the Celite® with ethanol (3 × 30 mL), and concentrate the filtrate *in vacuo* to provide crude 2-amino-1-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)ethanone (1.56 g, 88%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.56 (br s, 2H), 8.07 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.76 (m, 2H), 4.63 (s, 2H).

10

Preparation 18

2-Amino-1-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-propan-1-one toluene-4-sulfonic acid salt

Add sodium azide (640.94 mg; 1.05 equiv; 9.76 mmoles) in one portion to a solution of 2-Bromo-1-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-propan-1-one (2.78 g; 1.00 equiv; 9.30 mmoles) in tetrahydrofuran (15 mL). Stir the mixture at room temperature overnight. Filter the solids and wash with THF. Add the crude azide (1.00 equiv; 9.30 mmoles; 2.43 g) to a solution of triphenylphosphine (1.06 equiv; 9.86 mmoles; 2.61 g) and p-Toluenesulfonic Acid (2.2 equiv; 20.47 mmoles; 3.56 g) in tetrahydrofuran (15 mL) under 20 °C. Stir the mixture overnight. Filter the solid, then wash with THF to obtain 920mg (24%) of the title compound.

20

MS(ES): *m/z* = 236.2 [M + H].

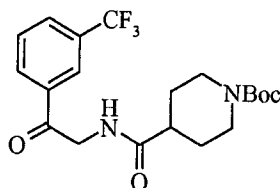
The compounds of Preparations 18A to 18-D may be prepared essentially as described in Preparation 18.

Preparation	Compound	MS(ES): <i>m/z</i> [M+H]
18-A	2-Amino-1-(4-trifluoromethylphenyl)-propan-1-one toluene-4-sulfonic acid salt	217.2
18-B	2-Amino-1-(3-trifluoromethylphenyl)-propan-1-one toluene-4-sulfonic acid salt	217
18-C	2-Amino-1-(3-chloro-4-fluorophenyl)-propan-1-one toluene-4-sulfonic acid salt	210
18-D	2-Amino-1-(3-fluorophenyl)-propan-1-one toluene-4-sulfonic acid salt	167

25

20

Preparation 19

tert-Butyl 4-(2-oxo-2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ethylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate

- 5 Add N-methylmorpholine (13.0 mL, 118 mmol) to a solution of 1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidine-4-carboxylic acid (11.2 g, 48.8 mmol) in THF (400 mL) at -10 °C and stir for 5 min. Add isobutyl chloroformate (5.1 mL, 38.8 mmol) and continue stirring at -10 °C for 2 h. Add 2-amino-1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ethanone hydrochloride (9.35 g, 39.0 mmol) and continue stirring for 1 h. Add methylene chloride
- 10 (500 mL) to the mixture and filter. Wash the filtrate with sat. aqueous sodium bicarbonate (400 mL) and concentrate *in vacuo*. Purify the residue by silica gel chromatography (330 g RediSep column, eluting with a gradient of 0% to 100% ethyl acetate:hexane, 6.0 L) to provide *tert*-butyl 4-(2-oxo-2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ethylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (9.72 g, 60%).
- 15 MS (APCI): $m/z = 315$ [$M - C_5H_8O_2 + H$]⁺.

The compounds of Preparations 20-25 may be prepared essentially as described in Preparation 19.

Preparation	Compound	Physical Data MS(APCI)
20	<i>tert</i> -Butyl 4-(2-oxo-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate	$m/z = 315$ [$M - C_5H_8O_2 + H$] ⁺
21	<i>tert</i> -Butyl 4-(2-oxo-2-phenylethylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate	$m/z = 247$ [$M - C_5H_8O_2 + H$] ⁺
22	<i>tert</i> -Butyl 4-(2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate	$m/z = 280$ [$M - C_5H_8O_2 + H$] ⁺
23	<i>tert</i> -Butyl 4-(2-(2,4-dichlorophenyl)-2-oxoethylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate	$m/z = 315$ [$M - C_5H_8O_2 + H$] ⁺
24	<i>tert</i> -Butyl 4-(2-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-2-oxoethylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate	$m/z = 433$ [$M + H$]
25	<i>tert</i> -Butyl 4-(2-(3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-oxoethylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate	$m/z = 433$ [$M + H$]

Preparation 26*tert*-Butyl 4-(2-oxo-2-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)ethylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate

Add triethylamine (1.1 mL, 7.89 mmol) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC) (1.51 g, 7.87 mmol) to a solution of 2-amino-1-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)ethanone (1.56 g, 6.10 mmol) and 1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidine-4-carboxylic acid (1.66 g, 7.24 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) at 0°C. Stir at 0°C for 3 h, then at room temperature overnight. Concentrate the mixture *in vacuo*. Purify the residue by silica gel chromatography (80 g SiO₂ eluting with 50% ethyl acetate/ hexanes, 1 L) to provide *tert*-butyl 4-(2-oxo-2-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)ethylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (1.50 g, 57%).

MS (APCI): $m/z = 331$ [$M - C_5H_8O_2 + H$]⁺.

Preparation 27

15 4-[2-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1-methyl-2-oxo-ethylcarbamoyl]-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

Add dimethylformamide (20 mL) is to a mixture of 2-amino-1-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-propan-1-one toluene-4-sulfonic acid salt (900 mg; 1.00 equiv; 2.21 mmoles) and 1-Boc-piperidine-4-carboxylic acid (Boc-Inp-OH) (613.96 mg, 1.20 equiv; 2.65 mmoles) at room temperature. Add N-methylmorpholine (6.00 equiv; 13.26 mmoles; 1.46 mL) to the above solution, then 1-propanephosphonic acid cyclic anhydride (1.50 equiv; 3.31 mmoles; 862.14 μ L) at 0°C. Warm the mixture to room temperature while stirring for one hour. Dilute the mixture with EtOAc, wash with water, 1 M citric acid, water, saturated NaHCO₃, and saturated aqueous sodium chloride and dry over Na₂SO₄. Purify the residue by dissolving in CH₂Cl₂, loading onto a silica gel column and eluting with EtOAc to give 500mg (51%) of the title compound.

MS(ES): $m/z = 445.2$ [$M - H$].

The compounds of Preparations 28-32 may be prepared essentially as described in Preparation 27.

Preparation	Compound	MS(ES)
28	4-[2-(4-Cyano-phenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-piperidine-1-carboxylic acid <i>tert</i> -butyl ester	$m/z = 372$ [$M^+ + H$]

Preparation	Compound	MS(ES)
29	4-[2-(3-Cyano-phenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	$m/z = 372$ [M ⁺ +H]
30	4-[2-(2-Chloro-5-trifluoromethyl-phenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	$m/z = 449$ [M ⁺ +H]
31	4-[2-(3-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	$m/z = 433$ [M ⁺ +H]
32	4-[2-(2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	$m/z = 433$ [M ⁺ +H]
32-A	Tert-butyl 4-(1-oxo-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propan-2-ylcarbamoyl]-piperidine-1-carboxylate	$m/z = 428.2$ [M ⁺ +H]
32-B	Tert-butyl 4-(1-oxo-1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)propan-2-ylcarbamoyl]-piperidine-1-carboxylate	$m/z = 428$ [M ⁺ +H]
32-C	Tert-butyl 4-(1-oxo-1-(3-chloro-4-fluorophenyl)propan-2-ylcarbamoyl]-piperidine-1-carboxylate	$m/z = 412$ [M ⁺ +H]
32-D	Tert-butyl 4-(1-oxo-1-(3-fluorophenyl)propan-2-ylcarbamoyl]-piperidine-1-carboxylate	$m/z = 378$ [M ⁺ +H]

Preparation 33

4-(4-(3-(Trifluoromethyl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidine

Microwave heat a mixture of *tert*-butyl 4-(2-oxo-2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-ethylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (2.5 g, 6.09 mmol) and NH₄Cl (1.68 g, 31.4 mmol) in ethanol (20 mL) at 300W, 120 °C, and 200 PSI for 16 h in a CEM Discover microwave apparatus. Cool the mixture to room temperature. Repeat the procedure with a second portion of *tert*-butyl 4-(2-oxo-2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ethylcarbamoyl)-piperidine-1-carboxylate (2.35 g, 5.67 mmol) and NH₄Cl (1.8 g, 33.6 mmol) in ethanol (20 mL) utilizing the same microwave and heating program. Cool the mixture to room temperature. Repeat the above procedure with a third portion of *tert*-butyl 4-(2-oxo-2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ethylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (2.0 g, 4.82 mmol) and NH₄Cl (1.34 mg, 25.0 mmol) in ethanol (15 mL) at 300W, 160 °C, and 200 PSI for 12 h in a microwave apparatus. Cool the mixture to room temperature. Combine the batches, adsorb onto silica gel, and concentrate *in vacuo*. Purify the residue by silica gel chromatography (120 g RediSep column, eluting with a gradient of 0% through 100%

93

CMA:methylene chloride, 3 L) to provide 4-(4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl)piperidine (3.40 g, 75%).

MS (APCI): m/z = 296 [M + H].

The compounds of Preparations 34-35 may be prepared essentially as described in

5 Preparation 33.

Preparation	Compound	Physical Data
34	4-(4-(4-(Trifluoromethyl)phenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)piperidine	MS (APCI): m/z = 296 [M + H]
35	4-(4-(2,4-Dichlorophenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)piperidine	MS (ES): m/z = 296 [M + H]

Preparation 36

4-(4-Phenyl-1*H*-imidazol-2-yl)piperidine hydrochloride

- Microwave heat a mixture of *tert*-butyl 4-(2-oxo-2-phenylethylcarbamoyl)-piperidine-1-carboxylate (1.0 g, 2.88 mmol) and NH₄Cl (0.462 g, 8.65 mmol) in ethanol (12 mL) at 300W, 160 °C, and 14 bar for 11 h in a Personal Chemistry microwave. Cool the mixture to room temperature, add silica gel (5 mL), and concentrate the mixture *in vacuo*. Purify the residue by silica gel chromatography (80 g RediSep column, elute with a gradient of 0% through 100% CMA/methylene chloride over 60 min, 60 mL/min) to provide 4-(4-phenyl-1*H*-imidazol-2-yl)piperidine (0.418 g, 64%) as an off-white solid. Add 4-(4-phenyl-1*H*-imidazol-2-yl)piperidine (0.060 g, 0.26 mmol) to methylene chloride (15 mL) and concentrated hydrochloric acid (28 μ L). Stir the mixture for 45 min, then concentrate the mixture *in vacuo* to provide 4-(4-phenyl-1*H*-imidazol-2-yl)piperidine hydrochloride (0.070 g, 99%).
- 20 MS (APCI): m/z = 228 [M + H].

The compound of Preparation 37 may be prepared essentially as described in Preparation 36.

Preparation	Compound	Physical Data
37	4-(4-(4-Chlorophenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)piperidine hydrochloride	MS (APCI): m/z = 262 [M + H]

25

Preparation 38

4-(4-(4-Fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl)piperidine hydrochloride

Microwave heat a mixture of *tert*-butyl 4-(2-oxo-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-ethylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (1.7 g, 3.92 mmol) and NH₄Cl (0.579 g, 10.8 mmol) in ethanol (17 mL) at 300W, 120 °C, and 14 bar for 12 h in a Personal Chemistry microwave. Cool the mixture to room temperature and add silica gel (20 g). Purify the
5 residue by silica gel chromatography (330 g RediSep column, elute with a gradient of 0% to 100% CMA/methylene chloride over 30 min and hold at 100% CMA for an additional 30 min, 100 mL/min) to provide 4-(4-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl)piperidine (600 mg, 51%). MS (APCI): $m/z = 314$ [M + H].

Suspend 4-(4-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl)piperidine
10 (250 mg, 0.80 mmol) in methanol (20 mL) and add hydrogen chloride (2 M in diethyl ether, 0.798 mL, 0.80 mmol). Stir at room temperature for 30 min. Concentrate the mixture *in vacuo*, and add water (15 mL) and acetonitrile (5 mL). Freeze-dry the mixture to afford an off-white solid. Dry the solid *in vacuo* at 100 °C for 2 h to afford 4-(4-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl)piperidine hydrochloride as an off-
15 white solid (220 mg, 79%).
MS (APCI): $m/z = 314$ [M + H].

Preparation 39

4-(4-(3-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl)piperidine hydrochloride
20 Microwave heat a mixture of *tert*-butyl 4-(2-(3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-oxoethylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (517 mg, 1.19 mmol) and NH₄Cl (350 mg, 6.54 mmol) in ethanol (2 mL) at 300W, 120 °C, and 200 PSI with power max on for 12 h in a CEM Discover microwave. Cool the mixture to room temperature and add silica gel (~5 g). Purify the residue by silica gel chromatography (40 g RediSep column, elute with
25 a gradient of 0% through 100% CMA/methylene chloride over 60 min, 40 mL/min) to provide 4-(4-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl)piperidine (228 mg, 61%) as an off-white solid. MS (APCI): $m/z = 314$ [M + H].

Dissolve the product (29 mg) in methanol (2 mL) and add hydrogen chloride (2 M in diethyl ether, 95 µL) and stir at room temperature for 30 min. Concentrated the
30 mixture *in vacuo*, add water (10 mL), and freeze-dry to afford 4-(4-(3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl)piperidine hydrochloride (29 mg) as an off-white solid.

MS (APCI): $m/z = 314$ $[M + H]$.

Preparation 40

4-(4-(3-(Trifluoromethoxy)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidine

- 5 Add *tert*-butyl 4-(2-oxo-2-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)ethylcarbamoyl)-piperidine-1-carboxylate (1.50 g, 3.48 mmol) to a mixture of ammonium acetate (1.40 g, 18.1 mmol), and glacial acetic acid (10 mL) and heat at reflux for 15 h. Cool the mixture to room temperature and concentrated *in vacuo*. Dissolve the residue in ethyl acetate (50 mL) and adjust to pH 8 with saturated NaHCO_3 . Extract the aqueous layer with ethyl
- 10 acetate (2×50 mL). Combine the organic layers, dry (Na_2SO_4), filter, and concentrate *in vacuo*. Purify the residue by silica gel chromatography (80 g, eluting with a gradient of 10% to 20% methanol/ethyl acetate, 1.5 L) to provide 4-(4-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidine (491 mg, 45%).
- MS (APCI): $m/z = 312$ $[M + H]$.

15

Preparation 41

4-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester.

- Dissolve hydroxylamine hydrochloride (1.65 g; 4.99 equiv; 23.74 mmol) in water (5 mL) and add sodium carbonate (2.53 g; 23.87 mmol). Place 4-cyano-
- 20 piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (1 g; 1.00 equiv; 4.76 mmol) (Astatech) in a small vial and dissolve in methanol (6 mL; 148.25 mmol), then add to the flask containing the hydroxylamine. Heat the mixture to reflux with stirring and hold for 3 h. Remove the methanol by evaporation and extract the aqueous layer with ethyl acetate (2×100 mL). Wash the combined organics with water (1×100 mL), dry over magnesium
- 25 sulfate, filter and concentrate to a white solid. Dry under reduced pressure to obtain 1.05 g (91%) of the title compound as a white solid.
- LCMS: $m/z = 188.2$ $[M - \text{tBu}, M + H]$

Preparation 42

- 30 4-Carbamimidoyl-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

Dissolve 4-(N-Hydroxycarbamimidoyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (9.7 g 1.00 equiv; 39.9 mmol) in methanol (300 mL) and add acetic acid (2 equiv,

36

79.73 mmoles; 4.6 mL), and methanol washed Raney Nickel (2.7 g). Heat the reaction to 50°C, then hydrogenate with 1 ATM hydrogen gas for 4.5 hours. Filter the reaction mixture through Celite and concentrate under reduced pressure. Suspend the solid in diethyl ether, filter and dry under reduced pressure to give 10.39 g of 4-carbamimidoyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

MS (ES): $m/z = 228$ [M + H].

Preparation 43

4-Carbamidoyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester acetic acid salt

10 Add 10% Pd/C (0.079 g; 37.12 μ moles) to 4-(N-Hydroxycarbamidoyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (805 mg; 1.00 equiv; 3.31 mmoles) in acetic acid (15 mL; 261.77 mmoles) and acetic acid anhydride (0.5 mL; 5.29 mmoles). Hydrogenate at room temperature for 7 hr at 20 PSI. Purge flask with nitrogen to provide 1.2 g of a foam. Triturate with acetonitrile and filter to provide 270mg (28%) of the product as a white solid.

15 MS (ES): $m/z = 228.0$ [M + H].

Preparation 44

4-[4-(3-Chlorophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

20 Suspend 4-Diaminomethyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester acetic acid salt (685 mg ; 1.00 equiv; 2.38 mmoles) in dimethylformamide (10 mL; 129.33 mmoles) and add powdered potassium carbonate (1400 mg; 10.13 mmoles). Stir 10 minutes at room temperature then add 2-Bromo-1-(3-chloro-phenyl)-ethanone (1400 mg; 6.00 mmoles) dissolved in 4 mL DMF dropwise to the amidine at room temperature. After 3 h, dilute the reaction with ethyl acetate and wash with 50% aq. sodium bicarbonate. Dry the organic layer over sodium sulfate, filter and concentrate to a crude oil. Purify using ISCO chromatography over a biotage 40M column, eluting with a gradient of DCM to 6%MeOH/DCM. Concentrate the appropriate fractions to give a 20% yield of 4-[4-(3-Chloro-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. MS

25 (ES): $m/z = 262.0$ [M + H].

30

Dissolve 4-[4-(3-Chloro-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (171 mg; 472.54 μ moles) in dichloromethane (3 mL; 46.80 mmoles) and

slowly add hydrogen chloride (4 mL; 16.00 mmoles) (4M HCl in dioxane) at room temperature. Stir the solution 1 h. Concentrate *in vacuo* (2 x DCM) to give 4-[4-(3-Chloro-phenyl)- 1*H* -imidazol-2-yl]-piperidine hydrochloride salt.

MS (ES): $m/z = 262.0$ [M + H].

- 5 The compounds of Preparations 45-47 may be prepared essentially as described in Preparation 44.

Preparation	Compound	MS (ES): $m/z =$ [M + H]
45	4-[4-(2,4-Difluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidine hydrochloride salt	264.0
46	4-[4-(3-Chloro-5-fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidine hydrochloride	280.0
47	4-[4-(3-Nitro-phenyl)- 1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidine hydrochloride	273.2
47-A	tert-Butyl 4-(4-(3-bromophenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate	408.0

Preparation 48

- 10 Add 4-Cyanopiperidine (7.19 g; 1.00 equiv; 65.269 mmoles); benzaldehyde (1.05 equiv; 68.533 mmoles; 7.0 mL), then sodium triacetoxyborohydride (1.3 eq, 84.85 mmoles; 18.73 g) to 2%(v/v) acetic acid in tetrahydrofuran (435 mL) and stir rapidly until complete. Dilute with ethyl acetate and wash with sat. sodium bicarbonate, saturated aqueous sodium chloride, dry with MgSO₄, filter, evaporate under reduced pressure to give 13.0 g oil. Dissolve in ether (~300 mL), filter, and slowly add 60 mL 1M HCl in
- 15 ether. Cool in ice bath. Filter, rinse with ether, dry under vacuum and collect 13.616 g (57.51 mmol, 88%) 1-benzyl-piperidine-4-carbonitrile.
- MS (ES): $m/z = 201$ [M + H].

Preparation 49

- 20 1-Benzyl-piperidine-4-carboximidic acid methyl ester hydrochloride
- Dissolve 1-Benzyl-piperidine-4-carbonitrile hydrochloride (1.00 equiv; 57.3 mmoles; 13.57 g) in 75 mL MeOH and cool in ice bath. Saturate with HCl gas for 25 minutes, then remove ice bath and stir for 3 hours. Evaporate under reduced pressure to give 17.47 g (65.0 mmol, 113%) 1-benzyl-piperidine-4-carboximidic acid methyl ester
- 25 hydrochloride.

MS (ES): $m/z = 233$ [M + H].

Preparation 50

1-Benzyl-piperidine-4-carboxamidine dihydrochloride

- 5 Dissolve 1-benzyl-piperidine-4-carboximidic acid methyl ester hydrochloride (17.47 g 1.00 equiv; 65 mmoles) in 2M ammonia in methanol (~350 mL). Saturate with ammonia gas for 15 min. Stir for 18 hours and evaporate. Co-evaporate with dry methanol. Dry under high vacuum to give 18.29 g (63.03 mmol, 97%) of 1-benzyl-piperidine-4-carboxamidine dihydrochloride as a light yellow solid.
- 10 MS (ES): $m/z = 218$ [M + H].

Preparation 51

1-Benzyl-4-[5-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)- 1H -imidazol-2-yl]-piperidine

- Dissolve 1-benzyl-piperidine-4-carboxamidine dihydrochloride (2 g; 1.00 equiv; 6.89 mmoles) in dimethylformamide (90 mL). Add powdered potassium carbonate (4 equiv; 27.56 mmoles; 3.8095 g) and warm to ~45 °C. Add 3-chloro-4-fluoro-phenacyl bromide (2.00 equiv; 13.782 mmoles; 3.5366 g) in 8 mL with DMF dropwise over 40 minutes. Dilute with 50 mL ethyl acetate, stir 5 min and filter. Evaporate and partition with ethyl acetate/sat. sodium bicarbonate, wash organic layer with water, then saturated aqueous sodium chloride. Dry with MgSO₄, filter and evaporate to red foam. Purify over flash silica gel with 0-10%MeOH/ACN. Pool fractions to give 1.9772 g (5.346 mmol, 78%) 1-Benzyl-4-[5-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)- 1H -imidazol-2-yl]-piperidine.
- 20 MS (ES): $m/z = 370$ [M + H].

- The compounds of Preparations 52-53 may be prepared essentially as described in Preparation 51.
- 25

Preparation	Compound	MS (ES): $m/z = [M + H]$
52	1-Benzyl-4-[5-(3,4-difluoro-phenyl)- 1H -imidazol-2-yl]-piperidine	368
53	1-Benzyl-4-[4-(4-fluoro-phenyl)- 1H -imidazol-2-yl]-piperidine	336.0

Preparation 54

4-[5-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)- 1H -imidazol-2-yl]-piperidine dihydrochloride

Dissolve 1-benzyl-4-[5-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)- 1*H*-imidazol-2-yl]-piperidine (1.00 equiv; 1.595 mmoles; 590 mg);, N,N,N',N'-tetramethyl-1,8-naphthalenediamine (1 equiv; 1.595 mmoles; 341.8 mg) in 1,2-dichloroethane (12 mL) and cool in an ice bath. Add 1-chloroethyl chloroformate (3 equiv; 4.785 mmoles; 517 μ L) and warm to reflux for 1 hour. Cool to RT and filter through 1 cm plug silica gel, rinse with DCM. Evaporate to give 760 mg foam. Dissolve in MeOH and heat to reflux for 6 hours. Evaporate to give 556.3 mg (99%) 4-[5-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)- 1*H*-imidazol-2-yl]-piperidine dihydrochloride as a yellow foam. MS (ES): $m/z = 280$ [M + H].

The compounds of Preparations 55-56 may be prepared essentially as described in Preparation 54.

Preparation	Compound	MS (ES): $m/z = [M + H]$
55	4-[5-(4-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidine dihydrochloride	330
56	4-[5-(3,4-dichloro-phenyl)- 1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidine dihydrochloride	297

Preparation 57

4-[4-(4-Fluoro-phenyl)- 1*H*-imidazol-2-yl]-piperidine

Hydrogenate 1-Benzyl-4-[4-(4-fluoro-phenyl)- 1*H*-imidazol-2-yl]-piperidine in 20% Pd(OH)₂/C (Pearlman's catalyst) (0.15gm) in 125 mL 2B EtOH, at 30°C for 23 h at 60 PSI. Filter and concentrate to yield the title compound as an oil.

MS (ES): $m/z = 246.0$ [M + H].

The compounds of Preparations 58-59 may be prepared essentially as described in Preparation 57.

Preparation	Compound	MS (ES): $m/z = [M + H]$
58	4-[4-(4-Methoxy-phenyl)- 1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidine	258.0
59	4-[4-(3,4-Difluoro-phenyl)- 1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidine (NH ₄ CO ₂)	264.0

H0

Preparation 60*tert*-Butyl 4-(4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)- 1*H* -imidazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate

Add 4-(4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)- 1*H* -imidazol-2-yl)piperidine (795 mg, 2.69 mmol) to a solution of CH₂Cl₂ (25 mL) and THF (25 mL) under nitrogen followed by triethylamine (0.985 mL, 5.64 mmol) and di-*tert*-butyl dicarbonate (650 mg, 2.96 mmol). Stir the mixture at room temperature overnight. Concentrate the mixture *in vacuo* and purify the residue by silica gel chromatography (120 g RediSep column, elute with a gradient of 0% to 100% ethyl acetate/hexanes, over 35 min, 85 mL/min) to provide *tert*-butyl 4-(4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)- 1*H* -imidazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate (550 mg, 51%) as an off-white solid.

MS (APCI): m/z = 396 [M + H].

The compound of Preparation 61 may be prepared essentially as described in Preparation 60.

Preparation	Compound	Physical Data
61	<i>tert</i> -Butyl 4-(4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)- 1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate	MS (APCI): m/z = 396 [M + H].

15

Preparation 62*tert*-Butyl 4-(1-methyl-4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)- 1*H* -imidazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate

Add *tert*-butyl 4-(4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)- 1*H* -imidazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate (540 mg, 1.36 mmol) to diethyl ether (100 mL) and cool to 0 °C. Add sodium hydride (55 mg, 1.5 mmol, 60% in mineral oil) to the mixture followed by methyl iodide (0.142 mL, 2.72 mmol). Stir the mixture for 1 h at 0 °C and warm to room temperature. Add THF (40 mL) and stir the mixture for 12 h. Concentrate the mixture, and purify the residue by silica gel chromatography (120 g RediSep column, elute with a gradient of 0% to 100% ethyl acetate:hexane, over 40 min, 85mL/min) to provide *tert*-butyl 4-(1-methyl-4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)- 1*H* -imidazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate (425 mg, 76%).

MS (APCI): m/z = 410 [M + H].

The compound of Preparation 63 may be prepared essentially as described in Preparation 62.

Preparation	Compound	Physical Data
-------------	----------	---------------

Preparation	Compound	Physical Data
63	<i>tert</i> -Butyl 4-(1-methyl-4-(4-(trifluoromethyl)-phenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate	MS (APCI): m/z = 410 [M + H]
63-A	<i>tert</i> -Butyl 4-(4-(3-bromophenyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate	MS(ES): m/z = 422(M+H)

Preparation 64

4-(1-Methyl-4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl)piperidine dihydrochloride

Add hydrogen chloride (4 M in 1,4-dioxane, 5 mL, 20 mmol) to a solution of *tert*-butyl 4-(1-methyl-4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate (400 mg, 1.10 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) at 0 °C under nitrogen and stir for 2 h. Concentrate the mixture *in vacuo* to provide 4-(1-methyl-4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl)piperidine dihydrochloride (435 mg, >99%). MS (APCI): m/z = 310 [M + H].

10 The compound of Preparation 65 may be prepared essentially as described in Preparation 64.

Preparation	Compound	Physical Data
65	4-(1-Methyl-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)piperidine dihydrochloride	MS (APCI): m/z = 310 [M + H]

Preparation 66

15 4-[4-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

Add ammonium acetate (3.24g, 41.63 mmoles) to a solution of *tert*-butyl 4-(2-oxo-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethylcarbamoyl)piperidine-1-carboxylate (600 mg, 1.00 equiv; 1.39 mmoles) in 1-Butanol (7 mL), followed by triethylamine (1 equiv; 193.40 μ L). Stir the mixture at 160 °C in a sealed tube for 2 hours. Remove the solvent *in vacuo* by co-evaporating with toluene and CH₂Cl₂. Redissolve the crude in EtOAc, wash with water, dry over Na₂SO₄ and concentrate. Purify the residue via silica gel chromatography, eluting with EtOAc : Hexane (6 : 4) to offer 280 mg (49% yield) of the title compound.

25 LCMS: MS(IS): m/z = 314.2 [M + H].

The compounds of Preparations 67-73 may be prepared essentially as described in Preparation 66.

Preparation	Compound	Physical Data
67	4-[4-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)- 1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-3-methyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	MS(IS): m/z = 428.2 [M+H]
68	4-[4-(4-Cyano-phenyl)- 1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	MS (ES): m/z = 353.2 [M + H]
69	4-[4-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-5-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	MS (ES): m/z = 428.2 [M + H]
70	4-[4-(3-Cyano-phenyl)- 1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	MS (ES): m/z = 353.2 [M + H]
71	4-[4-(2-Chloro-5-trifluoromethyl-phenyl)- 1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	MS (ES): m/z = 430.2 [M + H]
72	4-[4-(3-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)- 1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	MS (ES): m/z = 414.2 [M + H]
73	4-[4-(2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)- 1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	MS (ES): m/z = 414.2 [M + H]
73-A	<i>Tert</i> -butyl 4-(5-methyl-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)- 1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)-piperidine-1-carboxylate	MS(IS): m/z = 409.2 [M + H]
73-B	<i>Tert</i> -butyl 4-(5-methyl-4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)- 1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)-piperidine-1-carboxylate	MS(IS): m/z = 409.2 [M + H]
73-C	<i>Tert</i> -butyl 4-(5-methyl-4-(3-chloro-4-fluorophenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)-piperidine-1-carboxylate	MS(IS): m/z = 393.2 [M + H]
73-D	<i>Tert</i> -butyl 4-(5-methyl-4-(3-fluorophenyl)- 1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)-piperidine-1-carboxylate	MS(IS): m/z = 359.2 [M + H]

Preparation 74

5 4-[4-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

Dissolve 4-[4-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)- 1*H* -imidazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (860 mg, 2.08 mmoles) in diethyl ether (100 mL) under N₂. Cool the solution to 0°C in an ice bath, and add sodium hydride (1.1 equiv; 2.29 mmoles; 91.52 mg), followed by injecting methyl iodide (2.00 equiv; 4.16 mmoles; 259.12 μ L). Stir the mixture for 1 hour at 0 °C, and then warm to room

10

temperature. Inject tetrahydrofuran (40 mL) into the above mixture, and then stir at room temperature overnight. Concentrate the mixture under reduced pressure, and then dissolve the residue in EtOAc. Wash with saturated aqueous sodium chloride. Purify the residue via silica gel chromatography, eluting with EtOAc : hexane (7:3) to offer 270 mg (30% yield) of a title compound.

MS (IS): $m/z = 428.2$ [M + H].

Preparation 74-A

Tert-butyl 4-(1,5-dimethyl-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylate

Add freshly powdered potassium hydroxide (193.45 mg, 2.93 mmols, 4 equiv) to a solution of tert-butyl 4-(5-dimethyl-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylate (300 mg, 0.73 mmoles) in dimethyl sulfoxide (2 mL). Stir the mixture at room temperature for one hour, and add methyl iodide (156 mg, 1.5 equiv) in one portion. After stirring for three hours, dilute with AcOEt, wash with saturated aq. sodium chloride and dry over Na₂SO₄. Purify the residue via silica gel chromatography, eluting with EtOAc : hexane (6:4) to offer 210 mg (68% yield) of a title compound. MS (IS): $m/z = 423.2$ [M + H].

The compounds of Preparations 74-B to 74-F may be prepared essentially as described in Preparation 74-A.

Preparation	Compound	MS (IS): $m/z = [M + H]$
74-B	Tert-butyl 4-(1,5-dimethyl-4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylate	423.2
74-C	Tert-butyl 4-(4-(3-chloro-4-(fluorophenyl)-1,5-dimethyl-1H-imidazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylate	407.2
74-D	Tert-butyl 4-(4-(3-fluorophenyl)-1, 5-dimethyl-1H-imidazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylate	373.2
74-E	tert-Butyl 4-(4-(3,4-difluorophenyl)-1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate	

Preparation	Compound	MS (IS): m/z = [M + H]
74-F	tert-butyl 4-(1-isopropyl-4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate	

Preparation 75

4-[4-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)- 1H -imidazol-2-yl]-piperidine hydrochloride

5 Add hydrogen chloride (2 mL, 12 M aqueous) to a solution of 4-[4-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)- 1H -imidazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (275 mg; 665.19 μ moles) in methanol (10 mL). Stir the mixture at room temperature overnight, and then concentrate and dry to offer 210 mg (90% yield) of the title compound.

MS (IS): m/z = 314.2 [M + H].

10 The compounds of Preparations 76-83F may be prepared essentially as described in Preparation 75.

Preparation	Compound	MS (IS): m/z = [M + H]
76	4-[4-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)- 1H -imidazol-2-yl]-3-methyl-piperidine dihydrochloride	328.2
77	4-[4-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1-methyl-1H -imidazol-2-yl]-piperidine hydrochloride	328.2
78	4-[4-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-5-methyl-1H -imidazol-2-yl]-piperidine dihydrochloride salt	328.2
79	4-(2-Piperidin-4-yl-1H -imidazol-4-yl)-benzonitrile dihydrochloride salt	253.2
80	3-(2-Piperidin-4-yl-1H -imidazol-4-yl)-benzonitrile dihydrochloride salt	253.2
81	4-[4-(2-Chloro-5-trifluoromethyl-phenyl)- 1H -imidazol-2-yl]-piperidine dihydrochloride salt	330.2
82	4-[4-(3-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)- 1H -imidazol-2-yl]-piperidine dihydrochloride salt	314.2
83	4-[4-(2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)- 1H -imidazol-2-yl]-piperidine dihydrochloride salt	314.2
83-A	4-(1, 5-dimethyl-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)- 1H -imidazol-2-yl)-piperidine hydrochloride salt	323.2
83-B	4-(1,5-dimethyl-4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidine hydrochloride salt	323.2
83-C	4-(4-(3-chloro-4-fluorophenyl)-1,5-dimethyl-1H-imidazol-2-yl)piperidine hydrochloride salt	307.2

US

Preparation	Compound	MS (IS): m/z = [M + H]
83-D	4-(4-(3-fluorophenyl)-1,5-dimethyl-1H-imidazol-2-yl)piperidine hydrochloride salt	273.2
83-E	4-[4-(3,4-Difluoro-phenyl)-1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl]-piperidine hydrochloride salt	
83-F	4-(1-Isopropyl-4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidine hydrochloride salt	
83-G	4-(4-(3-Bromophenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl)piperidine hydrochloride	322

Preparation 84

1-Benzyl-4-[5-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)- 1H -imidazol-2-yl]-piperazine

Heat 4-Benzylpiperazine-1-carboxamide hemisulfate (500 mg, 1.00 equiv; 1.580 mmol); sodium carbonate (4 equiv, 6.321 mmol); dimethylformamide (10.5 mL), and acetone (110. mL) to reflux. Add 2-Bromo-1-[4-fluoro-3(trifluoromethyl)phenyl]-1-ethanone (1.00 equiv; 1.580 mmol; 450 mg) in 4 mL acetone dropwise over 15 minutes and stir the reaction for 30 minutes, then cool to room temperature. Filter the reaction and concentrate under reduced pressure, dilute with ethyl acetate, wash with 20% sat. sodium bicarbonate, water, and saturated aqueous sodium chloride. Dry with $MgSO_4$, filter and evaporate under reduced pressure. Purify the on silica gel with 2-5% 1M NH_3 -MeOH/DCM to give 262.0 mg (0.678mmol, 43%) 1-Benzyl-4-[5-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)- 1H -imidazol-2-yl]-piperazine.

MS (ES): m/z = 405 [M + H].

15

Preparation 85

1-[5-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)- 1H -imidazol-2-yl]-piperazine

Combine 1-Benzyl-4-[5-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)- 1H -imidazol-2-yl]-piperazine (260 mg, 1.00 equiv; 0.643 mmol), 20 wt% $Pd(OH)_2/C$ Degussa E101NE/W (250 mg); methanol (10 mL), formic acid, ammonium salt (20 equiv, 12.8 mmol; 810 mg) and heated to 50°C for 2 hours, then cooled to room temperature. Filter the reaction mixture through Celite®, evaporate under reduced pressure and coevaporate once with methanol to give 195.2 mg (0.621 mmol, 97%) 1-[5-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)- 1H -imidazol-2-yl]-piperazine as a yellow foam.

MS (ES): m/z = 315 [M + H].

25

vfb

Preparation 861-Benzyl-4-[4-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-1-ethyl-1H-imidazol-2-yl]-piperidine

Add dimethyl sulfoxide (0.3 M, 2.7 mL) to powdered potassium hydroxide (1.5 equiv, 1.217 mmoles; 68 mg). Add 1-Benzyl-4-[5-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidine (300 mg, 1.00 equiv; 0.811 mmoles), dropwise add iodoethane (1.1 equiv, 0.892 mmoles; 71 μ L) over 8 min. Stir the reaction for 60 minutes, then dilute with water (120 mL) plus saturated sodium chloride (25 mL) and extract four times with DCM. Wash the organic extracts with water, then saturated aqueous sodium chloride, and dry with MgSO_4 . Filter and purify on silica gel with 10% methanol/acetonitrile to give 262 mg (0.659 mmol, 81%) of 1-Benzyl-4-[4-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-1-ethyl-1H-imidazol-2-yl]-piperidine.

MS (ES): m/z = 398 [M + H].

The compounds of Preparations 87-89 may be prepared essentially as described in Preparation 86.

Preparation	Compound	MS (ES): m/z = [M + H]
87	1-Benzyl-4-[4-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl]-piperidine	384
88	1-Benzyl-4-[4-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl]-piperidine	412
89	1-Benzyl-4-[4-(3,4-difluoro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl]-piperidine	412

Preparation 904-[4-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-1-ethyl-1H-imidazol-2-yl]-piperidine hydrochloride

Dissolve 1-Benzyl-4-[4-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-1-ethyl-1H-imidazol-2-yl]-piperidine (263.3 mg, 1.00 equiv; 0.662 mmoles) and 1,8-Naphthalenediamine, N,N,N',N'-Tetramethyl- (0.05 equiv, 0.033 mmoles, 7.0 mg) in 1,2-Dichloro-ethane (5 mL) and cool in an ice bath. Add 1-chloroethyl chloroformate (1.2 equiv, 0.794 mmol; 0.086 mL). Stir the reaction 10 minutes in an ice bath then heat to reflux for 20 minutes and evaporate to dryness. Dissolve the residue in methanol (5 mL) and reflux for 45 minutes and evaporate to dryness to give 268 mg (0.779 mmol, 118%) 4-[4-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-1-ethyl-1H-imidazol-2-yl]-piperidine hydrochloride.

MS (ES): $m/z = 308$ [M + H].

The compounds of Preparations 91-93 may be prepared essentially as described in Preparation 90.

Preparation	Compound	MS (ES): m/z = [M + H]
91	4-[4-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl]-piperidine hydrochloride	294
92	4-[4-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl]-piperidine hydrochloride	440.2
93	4-[4-(3,4-Difluoro-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl]-piperidine	278.0

5

Preparation 94

4-Chloro-5-fluoro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

Combine 4-Chloropyrrolo[2,3-d]pyrimidine (2.985g, 19.40mmol), [1-(chloromethyl)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octanebis(tetrafluoroborate)] (Selectfluor) (10.523g, 29.704 mmol), acetonitrile (200 mL), and acetic acid (40 mL) and heat to 70°C for 24 hours. Monitor loss of starting material by HPLC then concentrate. Add two portions of toluene (50 mL) and evaporate. Filter crude material thru a pad of celite, washing with 1:1 EtOAc/CH₂Cl₂. Finally, concentrate the filtrate and chromatograph on a silica column eluting with CH₂Cl₂/MeOH [0-10%MeOH gradient]. Check fractions by MS and combine product fractions to provide 1.931g (58%) of 4-Chloro-5-fluoro-7H-pyrrolo[2,3-d] pyrimidine.

MS (ES): $m/z = 172$ [M + H]

15

Preparation 95

4-Chloro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine

To a solution of allopurinol (20 g, 146.94 mmoles) in toluene (205.71 mL), add phosphoryl chloride (68.27 mL, 734.68 mmoles) and diisopropylethylamine (56.38 mL, 323.26 mmoles) and heat the mixture at 80°C for 2 hours. Remove the solvent in vacuo to half and pour the mixture into 2 M potassium phosphate, dibasic (734.68 mL, 1.47 moles) in water at 4°C. Stir the mixture overnight at room temperature. Filter off the precipitate through a pad of celite and wash it subsequently with EtOAc. Separate the filtrate, wash the aqueous layer with more EtOAc, join the organic layers, dry it over

20

25

-37-

MgSO₄, filter and concentrate in vacuo to afford 4-Chloro-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (16 g, 70.45% yield) as a yellow solid.

MS (APCI): m/z = 155.1 [M + H]

5

Preparation 95-A

4,6-Dichloropyrimidine-5-carbaldehyde

Charge DMF (8.9 mL, 1.3eq) in a round bottom flask and cool to 0°C. Add POCl₃ (32.6 mL, 4.0eq) to the reaction drop wise at 0°C. Stir the reaction mass at 0°C for 1h.

10 Charge 4,6-dihydroxy pyrimidine (10.0g, 1.0eq) to the reaction mass and allowed it to come to room temperature slowly. Reflux the reaction mass for 4h and monitor the reaction by TLC (10% acetone in DCM). Concentrate the reaction mass under vacuum and pour the concentrated reaction mass over crushed ice. Extract the product with diethyl ether and wash with saturated aq. sodium chloride. Dry the organic layer over anhydrous

15 sodium sulfate and concentrate it under vacuum to get pale yellow solid as product (6.2g, 40 %).

Preparation 95-B

1-(4,6-Dichloropyrimidin-5-yl)propan-1-ol

20

Charge 4,6-dichloro-pyrimidine-5-carbaldehyde (2.5g, 1.0eq) and toluene (50 mL) in a round bottom flask. Cool the reaction mass to -10°C. Add ethyl magnesium bromide (3M) in THF solution (5.1 mL, 1.1eq) drop wise at -10°C. Slowly allow the reaction mass to come to RT in 1h. Charge chilled ammonium chloride solution to the reaction mass and

25 extract with diethyl ether. Wash ether layer with saturated aq. sodium chloride solution. Dry the ether layer over anhydrous sodium sulfate and concentrated it under reduced pressure to get the desired product (2.3g, 79.3%).

The compound of Preparation 95-C may be prepared essentially as described in Preparation 95-B.

Preparation	Compound
95-C	1-(4,6-Dichloropyrimidin-5-yl)ethanol

30

Preparation 95-D4-Chloro-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine

Charge 4-chloro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine (6.1g, 1.0eq), N-iodosuccinimide (NIS) (21.55g, 2.0eq) and DMF (213.5 mL) in a round bottom flask. Stir the reaction mass at 50°C for 16h. Monitor the reaction by TLC (10% acetone in DCM). Concentrate the reaction mass under reduced pressure. Charge ethyl acetate and wash with water and saturated aq. sodium chloride. Dry the organic layer over anhydrous sodium sulfate and concentrate the organic layer under reduced pressure to give 4-chloro-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine (6.8g, 61.43%).

Preparation 95-E4-Chloro-3-((trimethylsilyl)ethynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine

Charge 4-chloro-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine (5.4g, 1.0eq), trimethyl silyl acetylene (11.347g, 6.0eq), CuI (1.833g, 0.5eq), TEA (2.68 mL, 1.0eq), DMF (67.5 mL), and THF (202.5 mL) in a round bottom flask under argon atmosphere. Stir the reaction mass under argon atm for 30min. Charge (PPh₃)₄Pd (2.225g, 0.1eq) and stir the reaction mass at 35°C for 3h. Monitor the reaction by TLC (10% acetone in DCM). Concentrate the reaction mass under reduced pressure. Charge ethyl acetate and wash with saturated sodium bicarbonate solution, water and saturated aq. sodium chloride. Dry the organic layer over anhydrous sodium sulfate and concentrate the organic layer under reduced pressure. Purify the compound by column chromatography (silica 100-200 mesh, DCM – Acetone) to give desired product (1.81g, 36.14%).

25

Preparation 96Cyclopropyl-(4,6-dichloro-pyrimidin-5-yl)-methanol

Add slowly n-BuLi (2.37 g, 36.0 mmol) to a cooled solution of diisopropylamine (3.72g, 36.0 mmol) in 50.0 mL THF at -78 °C under nitrogen atmosphere. Stir the reaction mixture for 30 min at the same temperature, then add 4,6-dichloropyrimidine (5.0 g, 33.0 mmol) dissolved in 15 mL of THF. Stir the resultant reaction mixture for an additional 30 min at -78°C, then add cyclopropane carbaldehyde (2.58 g, 36.8 mmol). Allow the reaction mixture to warm up to room temperature. Add 50.0 mL of water and

extract the organic with ethyl acetate (3 x 50 mL), wash with saturated aqueous sodium chloride, then dry over anhydrous sodium sulfate. Concentrate under reduced pressure under vacuum to give Cyclopropyl-(4,6-dichloro-pyrimidin-5-yl)-methanol (4.0 g, 54% yield). MS (APCI): $m/z = 220$ [M + H]

5

Preparation 97

Cyclopropyl-(4,6-dichloro-pyrimidin-5-yl)-methanone

Add chromium oxide (VI) (5.84 g, 58.4 mmol) portion wise to cyclopropyl-(4,6-dichloro-pyrimidin-5-yl)-methanol (4.0 g, 18.2 mmol) in 80.0 mL acetone at 0 °C and stir for 30 min at 0 °C. Next add isopropyl alcohol to quench the excess reagent and stir for another 15 min at room temperature. Cool to 0 °C and pour onto sat. NaHCO₃ solution. Filter through Celite® bed, extract with ethyl acetate (3x50 mL), and wash the combined organic layers with saturated aqueous sodium chloride. Dry and concentrate under reduced to give the title compound as a colorless oil (2.0 g, Yield 50 %, 9.2 mmol). MS (ES): $m/z = 218$ [M + H].

The following Preparations may be prepared essentially as described in Preparation 97.

Preparation	Compound
97-A	1-(4,6-dichloropyrimidin-5-yl)propan-1-one
97-B	1-(4,6-dichloropyrimidin-5-yl)ethanone

20

Preparation 98

4-Chloro-3-cyclopropyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine

Add hydrazine hydrate (2.67 g, 53.4 mmol) slowly to cyclopropyl-(4,6-dichloro pyrimidin-5-yl)-methanone (9.66 g, 44.5 mmol) dissolved in 300 mL THF at room temperature and stir for 4 hours. Upon completion, partition the reaction mixture between water and ethyl acetate, collect the organic layer, wash with saturated aqueous sodium chloride, dry over anhydrous sodium sulfate, and concentrate under vacuum. Purify the resultant title compound by passing through a short silica gel (60-120 mesh) pad using Chloroform/ methanol (97:3) as eluent. MS (ES): $m/z = 195$ [M + H].

25

S

Preparation 994-(3-Trifluoromethyl-phenyl)- 1H -imidazole

- 5 Add formamide (15 mL; 32.72 equiv; 376.99 mmol; 15.00 mL; 16.98 g) and 2-Bromo-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethanone (3.077 g; 1.00 equiv; 11.52 mmol; 3.08 g) to a sealed tube and heat to 185°C for 3 hours. Pour the reaction into NaHCO₃ and dilute with EtOAc, wash with water, saturated aqueous sodium chloride and dry over Na₂SO₄, filter, and concentrate to dryness. Take the crude mixture and purify by flash
- 10 chromatography on silica eluting with dichloromethane (DCM)/methanol 0-10%. Collect fractions with product and remove solvent to give 4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)- 1H -imidazole (1.373 g; 0.56 equiv; 6.47 mmol; 1.37 g; 56.16% yield).
- MS (ES): $m/z = 213.0$ [M + H].

- The compound of Preparation 100 may be prepared essentially as described in
- 15 Preparation 99.

Preparation	Compound	Physical Data
100	4-(4-Trifluoromethyl-phenyl)- 1H -imidazole	MS (ES): $m/z = 213.0$ [M + H]

Preparation 1014-(3-Trifluoromethyl-phenyl)-1-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)- 1H -imidazole

- To a 250 mL round bottom flask (fitted with rubber septum and nitrogen blanket
- 20 and stir bar) add Tetrahydrofuran (30 mL; 368.66 mmol; 30.00 mL; 26.58 g), 4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)- 1H -imidazole (1.047 g; 1.00 equiv; 4.93 mmol; 1.05 g) and cool the mixture to 0°C with stirring on and hold for 5 min. Add sodium hydride (0.138 g; 1.11 equiv; 5.46 mmol; 138.00 mg) to the flask and stir the reaction for 20 min. Add 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride (1.15 mL; 1.31 equiv; 6.49 mmol; 1.15 mL;
- 25 1.08 g) and allow the reaction to warm to room temperature. Dilute the reaction with water and extract the mixture two times with ethyl acetate and discard the aqueous phase. Dry the material over Na₂SO₄, filter, and concentrate to dryness. Purify the crude mixture by flash chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate/hexane from 10-60% EtOAc. Combine the appropriate fractions and concentrated to give 4-(3-

52

Trifluoromethyl-phenyl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)- 1H -imidazole (1.178 g; 0.70 equiv; 3.44 mmol; 1.18 g; 69.71% yield).

MS(ES): (*m/z*) = 343.2 [M+H].

The compound of Preparation 102 may be prepared essentially as described in

5 Preparation 101.

Preparation	Compound	Physical Data
102	4-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)- 1H -imidazole	MS(ES): (<i>m/z</i>) = 343.2 [M+H]

Preparation 103

4-Hydroxy-4-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)- 1H -imidazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

- 10 To a 100 mL round bottom flask (fitted with cooling bath, stir bar and nitrogen blanket) add 4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)- 1H -imidazole (0.995 g; 1.00 equiv; 2.91 mmol; 995.00 mg), n-Butyl Lithium (2.8 mL; 1.54 equiv; 4.48 mmol; 2.80 mL; 1.90 g), and Tetrahydrofuran (30 mL; 368.66 mmol; 30.00 mL; 26.58 g) and cool the mixture to -78°C with stirring on and hold for 30 min.
- 15 Add N-T-Butoxycarbonyl-4-piperidone (0.706 g; 1.22 equiv; 3.54 mmol; 706.00 mg) and allow the reaction to warm to room temperature. Dilute the reaction with CH₂Cl₂, wash with water, dry over Na₂SO₄, filter, and concentrate to dryness. Purify the crude mixture by flash chromatography on silica eluting with ethyl acetate/hexane from 10-50% EtOAc. Combine the appropriate fractions and concentrate to give 4-Hydroxy-4-[4-(3-
- 20 trifluoromethyl-phenyl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)- 1H -imidazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (1.248 g; 0.79 equiv; 2.30 mmol; 1.25 g; 79.29% yield).

MS(ES): (*m/z*) = 542.2 [M+H].

The compound of Preparation 104 may be prepared essentially as described in

25 Preparation 103.

Preparation	Compound	Physical Data
104	4-Hydroxy-4-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)- 1H -imidazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester	MS(ES): (<i>m/z</i>) = 542.2 [M+H]

Preparation 105

3

4-[4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)- 1*H* -imidazol-2-yl]-piperidin-4-ol

To a microwave vial add 4-hydroxy-4-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-1-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)- 1*H* -imidazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.453 g; 1.00 equiv; 836.28 μ moles; 453.00 mg), ethanol (5 mL; 85.88 mmol; 5.00 mL; 3.96 g), and hydrogen chloride (5 mL; 5.00 mmol; 1N aqueous) and heat to 70°C in a microwave with stirring on and hold for 4 h. Concentrate the reaction mixture to give 4-[4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)- 1*H* -imidazol-2-yl]-piperidin-4-ol salt (0.32 g; 1.00 equiv; 832.84 μ moles; 320.00 mg; 99.59% yield).

MS(ES): (*m/z*) = 312.2 [M+H].

10 The compound of Preparation 106 may be prepared essentially as described in Preparation 105.

Preparation	Compound	Physical Data
106	4-[4-(4-Trifluoromethyl-phenyl)- 1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidin-4-ol	MS(ES): (<i>m/z</i>) = 312.2 [M+H]

Preparation 107

15 1-Methyl-4-phenyl-1*H*-imidazole

Add 20 mL dimethyl sulfoxide (35 mL; 492.74 mmol) to powdered potassium hydroxide (20.81 mmol; 1.17 g). Add 5-phenyl-1*H*-imidazole (13.87 mmol; 2.00 g) at room temperature and solid quickly dissolves giving an orange solution. After stirring 5min add methyl iodide (15.26 mmol; 950.36 μ L) in one portion. Stir 4h at room temp. Dilute with water and extract with ethyl acetate (2X), then wash the organics with saturated aq. sodium chloride/water (2X) solution, dry over MgSO₄, filter, evaporate to give 1.71g yellow solid. Purify the crude by using ISCO chromatography over a biotage 40M column eluting with a gradient of 0.5%MeOH/DCM to 5%MeOH/DCM at a flow rate of 40 mL/min. Dry product fractions to give 1.43g (65% yield) off-white solid. (7% of undesired regioisomer) MS(ES): (*m/z*) = 159.0 [M+H].

Preparation 108

4-(1-Methyl-4-phenyl-1*H*-imidazol-2-yl)-piperidin-4-ol dihydrochloride

Dissolve 1-methyl-4-phenyl-1*H*-imidazole (9.05 mmol; 1.43 g) in anhydrous tetrahydrofuran (30.00 mL) and the mixture cooled to -78 °C. Slowly add *n*-butyl lithium (1.30 equiv; 11.77 mmol; 7.35 mL) (1.6M in hexanes) and the reaction stirs at -78°C for 30 minutes then add a THF (20mL) solution of *N*-*T*-butoxycarbonyl-4-piperidone (11.77 mmol; 2.34 g) dropwise over 20min. Allow to stir overnight with warming to room temperature. Dilute with DCM and saturated aq. sodium chloride/water (50/50), (2x DCM), then dry over MgSO₄. Filter and concentrate to 3.8g crude yellow oil. Purify the reaction by using ISCO chromatography over a Biotage 40M column eluting with 50:50 EtOAc:Hex at a flow rate of 40 mL/min. Concentrate product fractions to 2.00g of 4-hydroxy-4-(1-methyl-4-phenyl-1*H*-imidazol-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester as a white solid. ES-MS (M+H) = 358.3. Dissolve it in 5mL dichloromethane and add hydrogen chloride (20.00 mmol; 5.00 mL) (4M in dioxane) slowly at room temperature. After approximately 5min the solution becomes cloudy and add 3mL of methanol to get the reaction back into solution. After 1h the reaction is 95% complete. Add 1mL of 4M HCl in dioxane and stir 15min. Concentrate to 2.1g of 4-(1-Methyl-4-phenyl-1*H*-imidazol-2-yl)-piperidin-4-ol dihydrochloride as a light yellow solid. MS(ES): (*m/z*) = 258.3 [M+H].

Preparation 109

4-Chloro-5-iodo-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine

Dissolve 6-chloro-7-deazapurine (10.75 g, 70 mmol) and *N*-iodosuccinimide (16.8 g, 75 mmol) in 400 mL of dry DMF and leave at ambient temperature in the darkness over night. Evaporate the solvent. Distribute the dark residue between 500 mL of ethyl acetate and 150 mL of 10 % Na₂SO₃. Wash the organic fraction with 10 % Na₂SO₃ (2x100 mL), saturate aqueous sodium chloride solution (150 mL), dry over Na₂SO₄ and evaporate. Crystalize the yellow residue from ethanol to yield 16.2 g (83%) of 4-chloro-5-iodo-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine as off-white crystals. Evaporate the mother liquor, dissolve in toluene, and purify by flush chromatography on silica gel (7x 4 cm). Wash the column with toluene until the eluant is colourless then elute the title compound with 5 % ethyl acetate in toluene to give an additional 3.5 g of the product.

Preparation 110

SS

4-(4-Chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-methylbut-3-yn-2-ol

Charge 4-chloro-5-iodo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (5.0g, 1.0eq), 2- methyl-3- butyn-2-ol (9.02g, 6.0eq), TEA (1.68g, 0.93eq), CuI (1.36g, 0.4eq), DMF (62.5 mL) and THF (187.5 mL) at RT under argon atmosphere. Stir the reaction mass at RT under argon atmosphere for 5min. Charge Pd(PPh₃)₄ (1.03g, 0.05eq) and stir the reaction mass at 45°C for 16h. Monitor the reaction by TLC (65% CHCl₃: 23% Hexane: 12% Acetone). Concentrate the reaction mass under vacuum. Charge ethyl acetate and give washing with water and saturated aq. sodium chloride. Dry the organic layer over anhydrous Na₂SO₄ and concentrate it under vacuum. Crystallize the compound in 65% CHCl₃ : 23% hexane :12% Acetone to give the desired compound (3.35g, 79.7%).

The compound of Preparation 111-112 may be prepared essentially as described in Preparation 110.

Preparation	Compound	Physical Data
111	3-(4-Chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)prop-2-yn-1-ol	
112	4-Chloro-5-trimethylsilanylethynyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine	LCMS=250(M+H)

Preparation 113

4-Chloro-5-(3-methyl-3-(trimethylsilyloxy)but-1-ynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

Charge 4-(4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-methylbut-3-yn-2-ol (3.35g, 1.0eq), imidazole (2.9g, 3.0eq), TEA (2.16g, 1.5eq) and diethyl ether (84 mL) at RT. Cool the reaction mass to 0°C and add trimethyl silyl chloride (1.53g, 1.0eq). Stir the reaction mass at RT for 4h. Monitor the reaction by TLC (5% MeOH in DCM). Charge chilled DM water and extract with diethyl ether. Wash the ether layer with saturated aq. sodium chloride. Dry the organic layer over anhydrous Na₂SO₄ and concentrate it under vacuum to get the desired compound (3.06g, 70%).

Preparation	Compound	Physical Data
114	4-Chloro-5-(3-(trimethylsilyloxy)prop-1-ynyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine	

56

4-(4-(5-(2,4-Dichlorophenyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidine hydrochloride

Heat a mixture of 4-(4-(2,4-dichlorophenyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidine (270 mg, 0.91 mmol), 4-chloro-1H-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (280 mg, 1.82 mmol), Et₃N (0.63 mL, 4.5 mmol), and 2-propanol (10 mL) at 90 °C overnight under N₂. Cool the mixture to room temperature and pour into water (100 mL). Extract the mixture with CH₂Cl₂ (2×200 mL), combine the organic layers, and wash with water (50 mL). Dry (Na₂SO₄) the organic layer, filter the mixture, and concentrate the filtrate *in vacuo*. Purify the residue by silica gel chromatography (25 g of SiO₂, elute with CH₂Cl₂/CMA 4:1, 1000 mL) to provide 4-(4-(5-(2,4-dichlorophenyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (304 mg, 80%). Add hydrochloric acid (2.0 M aqueous, 0.36 mL, 0.72 mmol) to a suspension of 4-(4-(5-(2,4-dichlorophenyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (300 mg, 0.72 mmol) in methanol (7 mL). Concentrate the mixture *in vacuo* to dryness. Dissolve the residue in methanol (2 mL) and add diethyl ether (50 mL) to form a precipitate. Filter the precipitate, and wash the filter cake with Et₂O. Dissolve the solid in methanol (10 mL) and remove the solvent *in vacuo* to dryness to provide 4-(4-(5-(2,4-dichlorophenyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine hydrochloride (210 mg, 65%) as an off-white solid. MS (APCI): *m/z* = 414 [M + H].

The compounds of EXAMPLES 2-33 may be prepared essentially as described in EXAMPLE 1.

EXAMPLE	Compound	Physical Data
2	4-(4-(4-(4-(Trifluoromethyl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine hydrochloride	MS (APCI): <i>m/z</i> = 414 [M + H]
3	4-(4-(4-Phenyl-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine hydrochloride	MS (APCI): <i>m/z</i> = 346 [M + H]
4	4-(4-(4-(4-Chlorophenyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine hydrochloride	MS (APCI): <i>m/z</i> = 380 [M + H]
5	4-{4-[4-(3-(Trifluoromethyl)-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1H-pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine hydrochloride	MS (APCI): <i>m/z</i> = 414 [M + H]
6	4-(4-(4-(4-fluoro-3-trifluoromethyl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine hydrochloride	MS (APCI): <i>m/z</i> = 432 [M + H]

EXAMPLE	Compound	Physical Data
7	4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidine hydrochloride	MS (IS): (<i>m/z</i>) = 431.41 [M+H]
8	6-{4-[5-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-9H-purine hydrochloride	MS (IS): (<i>m/z</i>) = 431.41 [M+H]
9	5-Fluoro-4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidine hydrochloride	MS (IS): (<i>m/z</i>) = 449.40 [M+H]
10	4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1H-pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine hydrochloride	MS (IS): (<i>m/z</i>) = 446.2 [M+H]
11	4-(4-(1-Methyl-4-((3-trifluoromethyl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine hydrochloride	MS (APCI): <i>m/z</i> = 428 [M + H]
12	4-(4-(1-methyl-4-((4-trifluoromethyl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine hydrochloride	MS (APCI): <i>m/z</i> = 428 [M + H]
13	4-(4-(4-(3-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine hydrochloride	MS (APCI): <i>m/z</i> = 432 [M + H]
14	4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-3-methyl-piperidin-1-yl}-1H-pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine hydrochloride	MS (IS): (<i>m/z</i>) = 446.2 [M+H]
15	4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-3-methyl-piperidin-1-yl}-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidine hydrochloride	MS (IS): (<i>m/z</i>) = 445.2 [M+H]
16	4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidine dihydrochloride	MS (IS): (<i>m/z</i>) = 445.2 [M+H]
17	4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1H-pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine dihydrochloride	MS (IS): (<i>m/z</i>) = 446.2 [M+H]
18	6-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-9H-purine dihydrochloride	MS (IS): (<i>m/z</i>) = 446.2 [M+H]
19	4-{2-[1-(3-Cyclopropyl-1H-pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-3H-imidazol-4-yl}-benzonitrile dihydrochloride	MS (IS): (<i>m/z</i>) = 411.2 [M+H]
20	4-{2-[1-(1H-Pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-3H-imidazol-4-yl}-benzonitrile dihydrochloride	MS (IS): (<i>m/z</i>) = 371.2 [M+H]
21	3-{2-[1-(1H-Pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-3H-imidazol-4-yl}-benzonitrile dihydrochloride	MS (IS): (<i>m/z</i>) = 371.2 [M+H]
22	3-{2-[1-(3-Cyclopropyl-1H-pyrazolo[3,4-	MS (IS): (<i>m/z</i>) =

EXAMPLE	Compound	Physical Data
	<i>d</i>]pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-3 <i>H</i> -imidazol-4-yl}-benzonitrile dihydrochloride	411.22 [M+H]
23	4-{4-[5-(2-Chloro-5-trifluoromethyl-phenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine dihydrochloride	MS (IS): (<i>m/z</i>) = 448.2 [M+H]
24	4-{4-[5-(3-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine dihydrochloride	MS (IS): (<i>m/z</i>) = 432.2 [M+H]
25	4-{4-[5-(2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidine dihydrochloride	MS (IS): (<i>m/z</i>) = 432.2 [M+H]
26	4-{4-[5-(2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine dihydrochloride	MS (IS): (<i>m/z</i>) = 432.2 [M+H]
27	6-{4-[5-(2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-9 <i>H</i> -purine dihydrochloride	MS (IS): (<i>m/z</i>) = 432.2 [M+H]
28	3-Cyclopropyl-4-{4-[5-(4-fluoro-3-trifluoromethylphenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine dihydrochloride	MS (IS): (<i>m/z</i>) = 472.2 [M+H]
29	1-(1 <i>H</i> -Pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidin-4-yl)-4-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidin-4-ol dihydrochloride	MS (ES): (<i>m/z</i>) = 430.0 [M+H]
30	1-(1 <i>H</i> -Pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidin-4-yl)-4-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidin-4-ol dihydrochloride	MS (ES): (<i>m/z</i>) = 430.0 [M+H]
30-A	1-(7 <i>H</i> -Pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-yl)-4-(4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)piperidin-4-ol dihydrochloride	ES-MS (M+H) = 429.0
30-B	1-(9 <i>H</i> -Purin-6-yl)-4-(4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)piperidin-4-ol dihydrochloride	ES-MS (M+H) = 430.0
30-C	1-(7 <i>H</i> -Pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-yl)-4-(4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)piperidin-4-ol dihydrochloride	ES-MS (M+H) = 429.2
30-D	1-(9 <i>H</i> -Purin-6-yl)-4-(4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)piperidin-4-ol dihydrochloride	ES-MS (M+H) = 430.0
31	6-{4-[4-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-9 <i>H</i> -purine hydrochloride	MS (ES): (<i>m/z</i>) = 414.0 [M+H]
32	6-{4-[4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-9 <i>H</i> -purine hydrochloride	MS (ES): (<i>m/z</i>) = 414.0 [M+H]
33	4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidine hydrochloride	MS (ES): (<i>m/z</i>) = 445.0 [M+H]

59

EXAMPLE	Compound	Physical Data
33-A	4-(4-(1, 5-dimethyl-4-(4-trifluoromethyl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-1 H-pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine dihydrochloride (Coupling reaction in dimethylformamide with diisopropylethylamine)	MS (APCI): <i>m/z</i> = 441 [M + H]
33-B	4-(4-(1,5-dimethyl-4-(3-trifluoromethyl)phenyl)-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-1 H-pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine dihydrochloride (Coupling reaction in dimethylformamide with diisopropylethylamine)	MS (APCI): <i>m/z</i> = 441 [M + H]
33-C	4-(4-(4-(3-chloro-4-fluorophenyl)-1,5-dimethyl-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-1 H-pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine dihydrochloride (Coupling reaction in dimethylformamide with diisopropylethylamine)	MS (APCI): <i>m/z</i> = 425 [M + H]
33-D	4-(4-(4-(3-fluorophenyl)-1,5-dimethyl-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-1 H-pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine dihydrochloride (Coupling reaction in dimethylformamide with diisopropylethylamine)	MS (APCI): <i>m/z</i> = 391 [M + H]
33-E	6-{4-[4-(3,4-Difluoro-phenyl)-1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-9H-purine hydrochloride	MS (APCI): <i>m/z</i> = 424 [M + H]
33-F	4-{4-[4-(3,4-Difluoro-phenyl)-1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1H-pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine hydrochloride	MS (APCI): <i>m/z</i> = 424 [M + H]
33-G	4-{4-[1-Isopropyl-4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7H-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidine hydrochloride	MS (APCI): <i>m/z</i> = 455 [M + H]
33-H	4-{4-[1-Isopropyl-4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1H-pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine hydrochloride	MS (APCI): <i>m/z</i> = 456 [M + H]

EXAMPLE 34

5 4-{4-[5-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperazin-1-yl}-1H-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine hydrochloride

Combine 1-[5-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperazine (195 mg, 1.00 equiv; 0.620 mmoles); 4-Chloro-1H-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (1.00 equiv; 0.620 mmoles; 96 mg); isopropyl alcohol (3 mL); diisopropylethylamine (1 mL)
10 and heat in a microwave reactor at 80°C for 60 min. Evaporate the reaction mixture and purify on silica gel with 5% MeOH/DCM. Combine the fractions to give 213.2 mg

(0.494mmol, 80%) of 4-{4-[5-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperazin-1-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine. Dissolve the free base in DCM/MeOH and add 1.0 eq 1M HCl in ether. Concentrate the mixture to give 237.2 mg 4-{4-[5-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperazin-1-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine hydrochloride.

MS (ES): $m/z = 443$ [M + H].

The following compounds may be prepared essentially as described in EXAMPLE 34.

EXAMPLE	Compound	Physical Data MS (ES)
35	4-{4-[5-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine hydrochloride	$m/z = 398$ [M ⁺ +H]
36	4-{4-[5-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine hydrochloride	$m/z = 348$ [M ⁺ +H]
37	4-{4-[5-(3,4-dichloro-phenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine hydrochloride	$m/z = 414$ [M ⁺ +H]
38	4-{4-[4-(4-Fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine hydrochloride	$m/z = 364.2$ [M ⁺ +H]
39	4-{4-[4-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-1-ethyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine hydrochloride	$m/z = 426$ [M ⁺ +H]
40	4-{4-[4-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine hydrochloride	$m/z = 412$ [M ⁺ +H]
41	6-{4-[4-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-9 <i>H</i> -purine hydrochloride	$m/z = 412$ [M ⁺ +H]
41-A	3-Cyclopropyl-4-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine	MS (M+H): $m/z = 486.5$
41-B	3-Cyclopropyl-4-(4-(4-(3,4-difluorophenyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine	MS (M+H): $m/z = 436.4$
42	4-{4-[4-(3-Chloro-phenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine hydrochloride	$m/z = 380.2$ [M ⁺ +H]
43	4-{4-[4-(2,4-Difluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine hydrochloride salt	$m/z = 382.0$ [M ⁺ +H]

61

EXAMPLE	Compound	Physical Data MS (ES)
44	4-{4-[4-(3-Chloro-5-fluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine hydrochloride	$m/z = 398.0$ [$M^+ + H$]
44-A	4-{4-[4-(3,4-Difluoro-phenyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidine bis hydrochloride	MS (APCI): $m/z = 395$ [$M + H$]
44-B	6-{4-[4-(3,4-Difluoro-phenyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-9 <i>H</i> -purine bis hydrochloride	MS (APCI): $m/z = 396$ [$M + H$]
44-C	4-{4-[4-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidine bis hydrochloride	MS (APCI): $m/z = 411$ [$M + H$]
45	4-{4-[4-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-1-isopropyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine hydrochloride	$m/z = 440.2$ [$M^+ + H$]
46	4-{4-[4-(3,4-Difluoro-phenyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine hydrochloride	$m/z = 396.0$ [$M^+ + H$]
47	4-{4-[4-(3,4-Difluoro-phenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine hydrochloride	$m/z = 382.0$ [$M^+ + H$]
48	4-{4-[4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidine hydrochloride	$m/z = 413$ [$M^+ + H$]
49	4-{4-[1-Methyl-4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidine hydrochloride	$m/z = 427$ [$M^+ + H$]
50	6-{4-[1-Methyl-4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-9 <i>H</i> -purine hydrochloride	$m/z = 428$ [$M^+ + H$]
50-A	4-(1-methyl-4-phenyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)-1-(1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ol (free base)	ES-MS ($M+H$) = 376.3
50-B	4-(1-methyl-4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)-1-(1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ol (free base)	ES-MS ($M+H$) = 444.2
50-C	4-(1-methyl-4-phenyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)-1-(9 <i>H</i> -purin-6-yl)piperidin-4-ol (free base)	ES-MS ($M+H$) = 376.2
50-D	4-(1-methyl-4-phenyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)-1-(7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ol (free base)	ES-MS ($M+H$) = 375.3

EXAMPLE	Compound	Physical Data MS (ES)
50-E	1-(3-cyclopropyl-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidin-4-yl)-4-(1-methyl-4-phenyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)piperidin-4-ol hydrochloride	ES-MS (M+H) = 416.3
50-F	6-(4-(4-(3-bromophenyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-9 <i>H</i> -purine hydrochloride	ES-MS (M+H) = 438.0
50-G	4-(4-(4-(3-bromophenyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine hydrochloride	ES-MS (M+H) = 438.0
50-H	4-(4-(1-methyl-4-phenyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine hydrochloride	ES-MS (M+H) = 360.3
50-I	6-(4-(1-methyl-4-phenyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-9 <i>H</i> -purine hydrochloride	ES-MS (M+H) = 360.3

EXAMPLE 51

6-(4-(4-(3-(Trifluoromethoxy)phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-7*H*-purine

- Add 4-(4-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl)piperidine (200 mg, 0.642 mmol), 6-chloropurine (105 mg, 0.679 mmol), and triethylamine (95 μ L, 0.681 mmol) to 2-propanol (5 mL). Heat the mixture at 80 °C for 3 h. Cool the mixture to room temperature and concentrate *in vacuo*. Triturate the solid in CH₂Cl₂ (10 mL). Purify the remaining solid by silica gel chromatography (60 g, eluting with 40% methanol/methylene chloride, 0.500 L) to provide 6-(4-(4-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-7*H*-purine (179 mg, 65%).
- MS (APCI): m/z = 430 [M + H]

EXAMPLE 52

4-{4-[4-(4-Methoxy-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidine

- Place 4-chloro-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (135 mg; 1.10 equiv; 873.45 μ moles) and 4-[4-(4-Methoxy-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidine (205 mg, 1.00 equiv; 796.63 μ moles; 205.00 mg) in a microwave vial and dissolve in isopropyl alcohol (3 mL; 39.24 mmoles; 3.00 mL). Add diisopropylethylamine (0.5 mL; 2.87 mmoles; 500.00 μ L). Heat the mixture to 70 °C in a microwave with stirring on and hold for 1 hr. Dissolve in 5%MeOH/DCM and wash with saturated aqueous sodium bicarbonate. Dry over sodium

-52-

sulfate, filter and concentrated. Purify using ISCO chromatography over a biotage 40S column eluting with a gradient of 2.5%MeOH/DCM to 10%MeOH/DCM at a flow rate of 40 mL/min. over 35min collection. Combine the fractions to give 4-{4-[4-(4-Methoxy-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine.

5 MS (APCI): m/z = 376.2 [M + H]

EXAMPLE 53

4-{4-[4-(3-Nitro-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidine

10 Place 4-Chloro-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (150 mg; 1.16 equiv; 970.50 μ moles; 150.00 mg), and 4-[4-(3-Nitro-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidine hydrochloride salt (258 mg 1.00 equiv; 835.58 μ moles; 258.00 mg) in a microwave vial and dissolve in isopropyl alcohol (3 mL; 39.24 mmol; 3.00 mL) and add diisopropylethylamine (0.5 mL; 2.87 mmol; 500.00 μ L). Heat the mixture to 70 °C in a
15 Emrys Optimizer microwave for 1 hour while stirring. Filter, and concentrate filtrate to an oil. Combine solid and oil and dissolve in 3%MeOH/DCM. Purify using ISCO chromatography over a biotage 40S column eluting with a gradient of 2.5%MeOH/DCM to 10%MeOH/DCM at a flow rate of 40 mL/min. Collect appropriate fractions, concentrate to an oil. Dissolve oil in 10% MeOH/DCM and wash with a mixture of
20 aqueous sodium bicarbonate /saturated aqueous sodium chloride three times. Wash the combined organic layers with saturated aqueous sodium chloride and dry over sodium sulfate. Concentrate and dry under reduced pressure to obtain the title compound.

MS (APCI): m/z = 391.0 [M + H].

25

EXAMPLE 53-A

4-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-3-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine

In a microwave vial charge 4-[4-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidine dihydrochloride salt (0.5g, 1.0eq), 1-(4,6-dichloro-
30 pyrimidin-5-yl)-ethanone (0.22g, 1.0eq), TEA (1.2 mL, 8.0eq) and isopropyl alcohol (5 mL). Stirr the reaction mass at 80°C for 45 min in microwave. Monitor the reaction by

TLC (10% MeOH in DCM). Cool the reaction mass to 0°C and add hydrazine hydrate (0.07 mL, 1.2eq). Slowly bring the reaction mass to RT. Stirr the reaction mass at 80°C for 45min in microwave. Monitor the reaction by TLC (10% MeOH in DCM). Concentrate the reaction mass under vacuum. Charge ethyl acetate and then wash with water and saturated aq. sodium chloride. Dry the organic layer over anhydrous Na₂SO₄ and concentrate it under reduced pressure. Purify the compound by column chromatography (Silica gel 60-120 mesh, DCM – Methanol). Crystallize the product in diethyl ether and filter it to give 4-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-3-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (0.254g, 50.29%). MS (M+H): *m/z* = 460.5

The following example may be prepared essentially as described in Example 53-

A.

Example	Compound	Physical Data
53-B	3-Ethyl-4-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine	MS (M+H): <i>m/z</i> = 474.6

15

EXAMPLE 53-C

3-ethynyl-4-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine

In a microwave vial charge 4-[4-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidine.2HCl (0.2g, 1.0eq), 4-chloro-3-trimethylsilanylethynyl-1*H*-pyrazolo [3,4-*d*] pyrimidine (0.151g, 1.1eq), diisopropylethylamine (0.72 mL, 7.6eq) and isopropyl alcohol (6 mL). Stir the reaction mass at 80°C for 45min in microwave. Monitor the reaction by TLC (30% Acetone in DCM). Concentrate the reaction mass. Charge ethyl acetate and then wash with water and saturated aq. sodium chloride. Dry the organic layer over anhydrous Na₂SO₄ and concentrate it under reduced pressure. Purify the compound by column chromatography (Silica gel 100-200 mesh, DCM – Acetone) to give 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-3-trimethyl silanylethynyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (0.18g, 60.56%)

Charge 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-3-trimethyl silanylethynyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (0.18g, 1.0eq), KOH (0.057g, 3.0eq), MeOH (3.7 mL) and DCM (1.85 mL) in a round bottom flask. Stir the reaction mass at RT for 40min. Monitor the reaction by TLC (30% Acetone in DCM).

- 5 Concentrate the reaction mass under vacuum. Charge DCM and given water and saturated aq. sodium chloride washings. Dry the organic layer over anhy. Na₂SO₄ and concentrated it under vacuum to give 3-ethynyl-4-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (0.074g, 46.07%). LCMS = 470.4 (M+1).

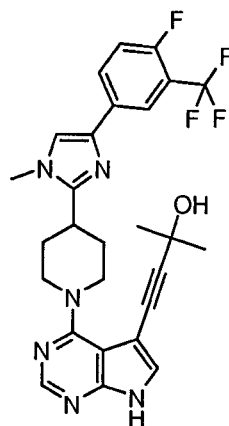
- 10 The following compound may be prepared essentially as described in Example 53-C.

Example	Compound	Physical Data
53-D	4-(4-(4-(3,4-Difluorophenyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-3-ethynyl-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine	MS (M+H): <i>m/z</i> = 420.5

EXAMPLE 53-E

4-(4-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)-2-methylbut-3-yn-2-ol

15



- 20 In a microwave vial charge 4-[4-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidine dihydrochloride (0.5g, 1.0eq), 4-chloro-3-(3-methyl-3-trimethylsilyloxy-but-1-ynyl)-1*H*-pyrrolo[3,4-*d*]pyrimidine (0.47g, 1.0eq), diisopropylethylamine (2 mL, 7.6eq) and isopropyl alcohol (10 mL). Stir the reaction

mass at 80°C for 1h in microwave. Monitor the reaction by TLC (10% MeOH in DCM). Concentrate the reaction mass under vacuum. Charge ethyl acetate and give water and saturated aq. sodium chloride washings. Dry the organic layer over anhydrous Na₂SO₄ and concentrate it under vacuum. Purify the compound by column chromatography (Silica gel 60-120 mesh, DCM – MeOH). Crystalize the product in diethyl ether and filter it to get the desired product 4-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-5-(3-methyl-3-(trimethylsilyloxy)but-1-ynyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (0.21g, 23%).

Charge 4-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-5-(3-methyl-3-(trimethylsilyloxy)but-1-ynyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (0.21g, 1.0eq) and THF (2 mL) in a round bottom flask. Cool the reaction mass to 0°C. Add tetra-butylammonium fluoride (0.19 mL, 2.0eq) drop wise. Stir the reaction mass at RT for 40min. Monitor the reaction by TLC (10% MeOH in DCM). Charge ethyl acetate and give washing with saturated sodium bicarbonate solution and saturated aq. sodium chloride. Dry the organic layer over anhy. Na₂SO₄ and concentrate it under vacuum. Crystallize the product in diethyl ether and filtered it to give 4-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)-2-methylbut-3-yn-2-ol (0.11g, 64%). MS (M+H): *m/z* = 474.6.

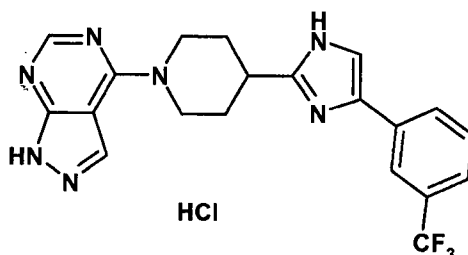
The following compounds may be prepared essentially as described in Example 53-E.

Example	Compound	Physical Data
53-F	4-(4-(4-(4-(3,4-difluorophenyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl)-2-methylbut-3-yn-2-ol	MS (M+H): <i>m/z</i> = 475.6
53-G	3-(4-(4-(4-(3,4-difluorophenyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl)prop-2-yn-1-ol	MS (M+H): <i>m/z</i> = 449.4
53-H	3-(4-(4-(1-methyl-4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-5-yl)prop-2-yn-1-ol	MS (M+H): <i>m/z</i> = 481.4
53-I	5-Ethynyl-4-{4-[1-methyl-4-(3-trifluoromethylphenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidine (<i>heat in sealed tube 100°C overnight, Et₃N, deprotect with TBAF</i>)	MS (M+H): <i>m/z</i> = 451

Example	Compound	Physical Data
53-J	4-{4-[4-(3,4-Difluoro-phenyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5-ethynyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidine (<i>heat in sealed tube 100°C overnight, Et₃N, deprotect with TBAF</i>)	MS (M+H): <i>m/z</i> = 419
53-K	5-Ethynyl-4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidine (<i>heat in sealed tube 100°C overnight, Et₃N, deprotect with TBAF</i>)	MS (M+H): <i>m/z</i> = 469

EXAMPLE 54

4-{4-[4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1*H*-pyrazolo-
[3,4-*d*]pyrimidine hydrochloride



5

To a 22L 4-necked round bottom flask (fitted with addition funnel, nitrogen blanket, condenser, scrubber and mechanical stirrer) add: 3-trifluoromethyl-acetophenone (1500 g, 1.00 equiv; 7.97 moles) and dichloromethane (7.5L). Stir the resulting clear, colorless solution at room temperature while adding a solution of bromine (1274 g; 1.00 equiv; 7.97 moles) in dichloromethane at room temperature via addition funnel over 4 hours. Quench the reaction by slow addition of saturated aqueous NaHCO₃ (2000 mL), controlling the temperature by ice bath to less than 25 °C. Separate the phases and wash the organic layer with saturated aqueous sodium chloride (2000 mL), then dry the solution over sodium sulfate, filter and concentrate to a clear colorless oil.

15 Purify this crude oil by silica gel chromatography (step gradient, 20% to 50% CH₂Cl₂ in heptane) to afford 2-Bromo-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethanone (1667g, 6.24 mol, 78%) as a clear, colorless oil.

Charge 2-bromo-1-[3(trifluoromethyl)phenyl]-1-ethanone (1664.7 g; 1.00 equiv; 6.23 moles) and tetrahydrofuran (7500 mL) to a 12 L 3-necked round bottom flask (fitted with water-cooled condenser, nitrogen blanket, mechanical stirrer and cooling bath.

20

-57-

Charge sodium azide (425.6 g; 1.05 equiv; 6.55 moles) in one portion. Rinse into the flask with water (135 mL). Stir the pale yellow slurry at RT under nitrogen. After 6 hours, add water (260 mL) and continue to stir overnight. Filter the resulting orange slurry over a thin pad of Celite® and rinse with THF (1L). Divide the resulting solution

5 into two equal portions (5146.5 g each). Charge two identical 22 L 3-necked round bottom flask (fitted with addition funnel, water-cooled condenser, nitrogen blanket, mechanical stirrer and cooling bath) with triphenylphosphine (889 g, 3.43 mol, 1.1 eq), p-toluenesulfonic acid monohydrate (1304 g, 6.86 mol, 2.2 eq) and THF (5.6L). Add the two portions of intermediate mixture via addition funnels to the individual flasks over

10 four hours, controlling the foaming from nitrogen evolution by addition rate and the temperature by use of an ice bath. On completion of addition stir the slurry at ambient temperature for two hours, then filter solids from both reactors onto the same filter. Wash both flasks and the combined cake with a total THF (4 L). Dry in a vacuum oven at 40 °C overnight to afford (2-Amino-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethanone)-, p-toluene

15 sulfonate (1:1) as a white, crystalline solid (2340g, 6.23 mol, 72%).

Charge (2-Amino-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethanone)-, p-toluene sulfonate (1:1) (913 g, 2.43 mol) and 1-tert-Butoxycarbonylisonipecotic acid (623 g, 2.73 mol, 1.12 eq) along with THF (2.75 L) and EtOAc (5.5 L) and cool to 0-5 °C. Add 1.2 equivalents of propylphosphonic anhydride (T3P) (1.2 eq, 2.91 mol, 1.512 L of a 50% solution in

20 EtOAc) and maintain the reaction temperature at 0-5°C during addition. Stir for 10 min, then add N-methylmorpholine (566 g, 5.6 mol, 2.3 eq) holding the temperature below 5 °C during addition. Warm the reaction to room temperature and after 10 hours, cool in an ice bath and add water (7.3 L). Separate the layers and wash the aqueous layer with EtOAc (2.75L). Combine the organic layers and wash with 0.5M aqueous sodium

25 bicarbonate solution (2.75L). Wash the organic layer with saturated aqueous sodium chloride (2.75L), then treat the resulting organic layer with sodium sulfate and filter. Remove the solvent via distillation down to ~4.6 L. Add back heptane (11 L) while removing solvent via distillation until the final volume reaches ~11L. Cool to 50 °C and seed. Hold the resulting slurry at 50°C for 3 h, then cool the slurry to room temperature

30 and stir for 2 h. Filter the solids and wash the cake, first with 10% EtOAc in heptane (2L) then with heptane (2L). After drying in a vacuum oven at 60°C for 3h, 800 g (79%) of 4-

01

-58-

[2-Oxo-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethylcarbamoyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester is obtained as a white solid.

Prepare a solution of 4-[2-Oxo-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethylcarbamoyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (773.3 g; 1.00 equiv; 1.87 moles) in methanol (2300 mL). Prepare a solution of ammonium acetate (755.08 g; 9.80 moles) in methanol (3500 mL). Pump the two solutions at a 5:1 mol ratio of ammonium acetate to 4-[2-Oxo-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethylcarbamoyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester, with a residence time of 45 minutes. Combine the two streams in a tee at room temperature and then allow to flow into a thermal tube reactor with the oven temperature at 170 °C for 5 hours. Combine all of the collected product solution and concentrate under reduced pressure, then solvent exchange into 3500 mL of n-BuOH. Wash this solution with a mixture of 3000 mL of saturated aqueous NaHCO₃ and 1000 mL water. Wash again with saturated aqueous sodium chloride (3000 mL), followed by azeotropic drying by distillation of 1L of n-BuOH (45 °C bath temp). Filter the solids that precipitate during distillation. Charge the filtrate to a 5L 4-neck flask in a cooling bath. Bubble anhydrous HCl gas slowly into the solution, controlling the temperature < 55 °C with ice water bath. On completion of reaction add Heptane (4000 mL) slowly via addition funnel, then cool the resulting slurry to < 5 °C in an ice bath, hold for 15 min. Filter the solids and wash the cake with heptane (2 x 600 mL). Dry solids in 40 °C vacuum oven to afford (4-[4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidine)-, Hydrochloride (1:1) as a white solid (619.1g, 1.87 mol, 92%).

Charge 4-Chloro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine (93.3 g; 1.00 equiv; 603.66 mmoles; 93.30 g), (4-[4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)-1H-imidazol-2-yl]-piperidine)-, Hydrochloride (1:1) (200.1 g; 1.00 equiv; 603.13 mmoles), and Methanol (1800 mL) to a 5000 mL 4-necked round bottom flask (fitted with nitrogen blanket, rubber septum, mechanical stirrer, heating mantle, condenser and thermocouple probe). Add Triethylamine (280 mL; 2.01 moles) via addition funnel over approximately 15 min. Heat the resulting clear orange solution to 50 °C and hold at 50 °C for 15 min. When reaction is deemed complete by HPLC, add Water (2000 mL) via an addition funnel at 50°C. Add seed crystals during this water addition and the product crystallizes. On completion of addition, heat the slurry to reflux for 1 hour. Cool to room temperature then filter and wash solids with 20% MeOH in water (2x250 mL). Dry the solids in a

-59-

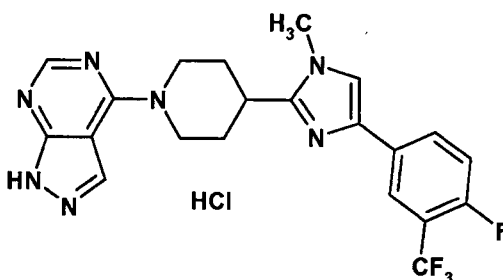
vacuum oven at 45°C overnight to afford 4-{4-[4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine as a tan solid (211.5g, 0.603 mol, 85%).

m.p. = 281 °C; MS *m/z* = 414 [M + H]

- 5 4 Charge 4-{4-[4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (442.9 g, 1.07 mol) along with IPA (4.43L) and stir the resulting slurry at RT. Slowly add HCl (214 mL of a 5M aqueous solution, 1.07 mol, 1.0 eq) and heat to 50 °C. Stir for 30 minutes and add acetone (4.43 L) and continue heating for 4 h. Cool to 15 °C for 2 hr then filter the solid. Wash the filter cake with acetone
10 (800 mL) and dry resulting solid in vacuum oven at 60 °C for 3 h to afford the title compound (458 g, 94%) as a tan to off-white solid. M.p. = 306 °C; MS (ES): *m/z* = 414 [M+H]

EXAMPLE 55

- 15 4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine hydrochloride



- 20 Add methenamine (1.10 equiv; 231.55 mmol; 32.46 g) to a solution of 4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenacyl bromide (60.00 g 1.00 equiv; 210.50 mmol) in ethyl acetate (450 mL; 4.60 moles). Stir the mixture at room temperature overnight. Remove the solvent *in vacuo* and triturate the solid in MTBE. Filter and dry under reduced pressure. Add ethanol (450 mL; 7.73 moles), followed by hydrogen chloride (150 mL;
25 8.30 equiv; 1.75 moles) and stir the mixture at room temperature overnight. Remove the solvent *in vacuo* and dry the solid *in vacuo* at 50 °C for a week to obtain 2-Amino-1-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-ethanone hydrochloride (54.23 g; 100% yield) as a white solid.

-60-

Add N-methylmorpholine (3 equiv ; 631.52 mmol; 69.66 mL) to a solution of Piperidine-1,4-dicarboxylic acid mono-tert-butyl ester (1.20 equiv; 252.61 mmol; 57.92 g) in THF (400 mL). Cool the mixture to -10 °C with a dry ice-acetone bath. Add isobutyl chloroformate (1.1 equiv ; 231.56 mmol; 30.26 mL) dropwise while
5 maintaining the temperature below -5 °C. After 30 min at -5 °-10 °C, add 2-amino-1-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-ethanone hydrochloride (54.23 g; 1.00 equiv; 210.51 mmol) suspended in THF (300 mL) and stir the mixture in the bath at -5 °C for 20 min. Stir for 1 hour at room temperature. Add water and EtOAc, then wash the organic layer with water and saturated aqueous sodium chloride. Dry over MgSO₄, filter and remove
10 solvent *in vacuo*. Suspend the crude in MTBE and stir for 2 hours. Filter the solid and dry *in vacuo* to give 1-[2-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-piperidine-4-carboxylic acid tert-butyl ester (64.44 g; 70.79% yield).

Add ammonium acetate (15 equiv; 1.02 moles; 78.61 g) to a solution of 1-[2-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-piperidine-4-carboxylic acid
15 tert-butyl ester (29.4 g; 1.00 equiv; 67.99 mmol) in 1-butanol (150 mL; 1.64 moles), then add triethylamine (1 equiv ; 67.99 mmol; 9.48 mL). Stir the mixture at 160 °C in a sealed tube for 3 h. Add EtOAc and water, then wash the organic layer with more water and saturated aqueous sodium chloride and concentrated *in vacuo*. Triturate the crude in MTBE, filter and dry under reduced pressure to give 4-[4-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-
20 phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (18.23 g; 44.10 mmol, 64.86% yield) as a white solid.

Add 4-[4-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (16.03 g; 1.00 equiv; 38.77 mmol) in 40 mL of dimethyl sulfoxide to a solution of potassium hydroxide (1.5 equiv ; 58.16 mmol; 3.26 g) in 200
25 mL of dimethyl sulfoxide. After 5 min at room temperature, add methyl iodide (1.1 equiv; 42.65 mmol; 2.66 mL) in one portion. Stir at room temperature for two hours, then pour the mixture into ice water. Filter the solid, wash with water, and dry under reduced pressure. Triturate the solid in hot heptane, filter and dried under reduced pressure to give 4-[4-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl]-
30 piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (8.7 g; 52.49% yield) as a white solid.

Add hydrogen chloride (4.00 equiv; 81.41 mmol; 20.35 mL) to a solution of 4-[4-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidine-1-

carboxylic acid tert-butyl ester (8.7 g; 1.00 equiv; 20.35 mmol) in dichloromethane (101.77 mL), at room temperature. Stir the solution at room temperature for 1 hour. Remove the solvent under reduced pressure, and dissolve the crude in isopropyl alcohol (101.77 mL). Add 4-chloro-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (1.65 equiv; 33.58 mmol; 5.19 g) and triethylamine (10 equiv; 203.54 mmol; 28.37 mL). Stir the mixture at reflux for 1 hour. Remove the solvent under reduced pressure and triturate the crude in water overnight. Filter the solid and triturate in hot acetonitrile, filter and dry *in vacuo*. 4-{4-[5-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-methyl-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (8.42 g; 18.86 mmol; 92.66% yield) is obtained as a light yellow solid.

Add hydrogen chloride (1.1 equiv; 18.52 mmol; 4.63 mL) to a suspension of 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (7.5 g; 1.00 equiv; 16.84 mmol) in dichloromethane (50 mL), and stir the mixture for 1 hour at room temperature. Remove the solvent *in vacuo*, and triturate the crude in MTBE for 1 hour. Filter the solid and dry *in vacuo* overnight to give 4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-methyl-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine hydrochloride (7.99 g; 16.58 mmol; 98.47% yield) as a white solid. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ 14.01-13.99 (m, 1H), 8.57-8.54 (m, 2H), 8.26-8.19 (m, 3H), 7.72-7.63 (m, 1H), 5.23-5.20 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 2.15-2.07 (m, 3H), 1.10 (s, 2H).

EXAMPLE 56

Crystalline 4-{4-[4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine hydrochloride

Suspend 4-{4-[4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (134 mg) in acetone (2 mL). Heat the suspension to 77°C, then add methanol (1 mL). Add 0.25M HCl (1.28 mL) to the solution and cool slowly. Add heptane (2 mL) followed by acetone (6 mL). Allow evaporation overnight at room temperature. Add acetone (3 mL) to the resulting oil and slurry the resulting white solid in acetone for 4 hours. Filter the suspension and air-dry to provide 98 mg, dry in vacuum oven at 45°C under vacuum. The form has endothermic onset at 294 °C.

X-ray powder diffraction analysis is performed with a D4 Endeavor diffractometer, equipped with a CuK α source ($\lambda=1.54056 \text{ \AA}$) operating at 40 kV and 50 mA. The sample is scanned from 4° to 40° in 2 θ , with a step size of 0.009° in 2 θ and a scan rate of ≥ 1.5 sec per step. Sample displacement error is corrected using the NIST standard SRM675 (standard peak at 8.8° in 2 θ).

Angle 2-theta ($\pm 0.1^\circ$)	Intensity %	Angle 2-theta ($\pm 0.1^\circ$)	Intensity %
7.1	39.5	19.8	30.7
10.7	9.1	20.4	16.0
12.8	13.3	21.7	100.0
13.0	14.8	22.6	44.1
13.5	15.1	22.7	30.4
15.0	9.3	23.1	17.5
16.1	28.1	24.6	34.9
16.3	20.3	26.0	7.5
17.2	24.0	27.0	6.3
18.7	20.6	29.7	11.0
18.9	9.8	30.3	7.2
19.4	17.3		

The present invention provides crystalline 4-{4-[4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine hydrochloride characterized by at least one peak in the x-ray pattern at 2 θ diffraction angle of $7.1^\circ \pm 0.1$ or $21.7^\circ \pm 0.1$. The present invention also provides a pharmaceutical formulation comprising crystalline 4-{4-[4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine hydrochloride characterized by at least one peak in the x-ray pattern at 2 θ diffraction angle of $7.1^\circ \pm 0.1$ or $21.7^\circ \pm 0.1$. The present invention further provides the use of crystalline 4-{4-[4-(3-Trifluoromethyl-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine hydrochloride characterized by at least one peak in the x-ray pattern at 2 θ diffraction angle of $7.1^\circ \pm 0.1$ or $21.7^\circ \pm 0.1$ for the manufacture of a medicament for the inhibition of angiogenesis or treatment of adenocarcinoma of the colon.

General Procedure for the Preparation of Salts and Crystals

A master plate is prepared with 250 μ L of the free base of the subject compound in methanol (0.1 M) added to all wells set in a 96 well format. An array of acids is dispensed to each well in stoichiometric molar equivalents. The solvents are evaporated from all 96 wells using a Genevac Series II evaporator leaving solid residues or oils in the master plate. An array of solvents is dispensed to each one of these wells through a sealing gasket and then heated to 55°C with stirring and allowed to equilibrate for 60 - 90 minutes at about 55°C. Each sample is then filtered hot and transferred to corresponding wells in an evaporation plate, a precipitation plate, and a cooling plate. The evaporation plate is prepared by transferring 200 μ L of the filtrate from the master plate using 55°C heated syringes to the open well titer plate and is then allowed to evaporate to dryness over night at room temperature and ambient humidity. The precipitation plate is prepared by adding 100 μ L of the filtrate from the master plate using 55°C heated syringes to a gasket-sealed 96 well titer plate where each well contains an anti-solvent of 200 μ L of heptane or water. After equilibrating for a period of nine hours at room temperature, the excess solution is wicked away using pre-cut Whatman filter paper. The cooling plate is prepared by transferring 200 μ L of the filtrate from the master plate to individual wells using 55°C heated syringes in a gasket-sealed titer plate, and cooling exponentially from 55°C to 10°C over a period of 8 hours. Photomicrographs are collected on the material in each well in the 96 well plates using a Zeiss Axiovert 200M inverted incident-light microscope with a 2.5X objective. If the material is crystalline, it exhibits birefringence that is displayed as white against a dark background. Amorphous solids or oils appear dark or as opaque droplets or rings.

EXAMPLE 57

4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine p-toluenesulfonate

Cool a solution of 4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenacyl bromide (93% pure by HPLC, 1000 g; 3.51 moles) and tetrahydrofuran (5 L) to <5 °C in an ice bath. Add a solution of sodium azide (239 g; 3.68 moles, 1.05 eq) in water (800 mL) drop wise over one hour at < 5 °C. After stirring at < 5 °C for one hour, separate and discard the aqueous layer. While still cold, add the organic layer slowly over 3 hours to a solution of

-64-

triphenylphosphine (920.2g, 3.51 moles, 1.0 eq), p-toluenesulfonic acid monohydrate (1335g, 7.02 moles, 2.0 eq), and THF (5L). Maintain the temperature at $< 15^{\circ}\text{C}$ throughout this addition and solids precipitate during the addition.

Stir the reaction mixture at $< 20^{\circ}\text{C}$ for 2 hours and then filter the solid, wash with THF (3 x 2 L), and dry at 50°C under vacuum to give 1167.4g (85%, 92% corrected for starting material purity) of 2-amino-1-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-ethanone p-toluenesulfonate as a white crystalline solid.

Combine 2-amino-1-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-ethanone p-toluenesulfonate (1133 g; 2.88 moles), 1-(tert-butoxycarbonyl)piperidine-4-carboxylic acid (795 g; 3.47 moles, 1.20 eq), tetrahydrofuran (3450 mL), and ethyl acetate (7500 mL) to form a thin white slurry. Cool the slurry to $< 5^{\circ}\text{C}$ in ice bath and add 2-propanephosphonic acid anhydride (T_3P) (50% solution in EtOAc) (2385 g; 3.75 moles, 1.3 eq). Then add N-methylmorpholine (795 mL; 7.21 moles, 2.5 eq) over 1 hour, maintaining the temperature $< 10^{\circ}\text{C}$. Warm the resulting slurry to ambient temperature and stir for 2 hours.

Quench the reaction by addition of water. Separate the organic phase, then wash with aqueous NaHCO_3 , aqueous NaCl . Warm the organic phase to 50°C on a rotary evaporator and add n-heptane. Distill solvent under vacuum until the final slurry volume is approximately 5 L. Cool the slurry to room temperature and filter the solids, wash with n-heptane (2 x 1L) and then dry in a vacuum oven at 50°C overnight, resulting in 1-[2-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-piperidine-4-carboxylic acid tert-butyl ester (1124.8g, 90%) as a white solid.

Combine 1-[2-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-piperidine-4-carboxylic acid tert-butyl ester (100 g, 231 mmol), ammonium acetate (178.3 g; 2.31 moles, 10 eq), and methanol (1000 mL). The reactor used for this transformation is a coiled 1/16" I.D. stainless steel tube (total internal volume of tubing in oven is 541 mL). Heat the reactor in an oven to 140°C . Control the back pressure in this tube at 250 psig by a regulator to allow super-heating of the solution above its normal boiling point. Pump the solution prepared above continuously through the heated tube under pressure at 6.01 mL/min (affording a total residence time in the heated tube of 90 minutes). As the solution exits the oven, cool it back to 20°C in a tube-in-tube heat

26

-65-

exchanger. Once the entire solution process through the reactor (8 hours total processing time), concentrate the resulting orange solution under vacuum at 30°C to a total volume of 600 mL. Add acetonitrile (200 mL) and heat the solution to 50 °C. Add water (700 mL) drop wise with seeding over 2 hours to crystallize the product. Cool the resulting
5 slurry to 20°C and filter the solid, then wash with 20% MeOH in water (2 x 200 mL). Dry the resulting solid under vacuum at 50 °C. Re-slurry the solid in acetonitrile (200 mL) at 50 °C. Cool the slurry to ambient temperature, filter the solid and wash with acetonitrile (100 mL) to afford 4-[4-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (54.43g, 132 mmoles, 57%) as an off
10 white solid.

Dissolve 4-[4-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (80.02 g, 183.69 mmoles) in dimethyl sulfoxide (1060 mL). Add KOH (18.47 g; 279.82 mmoles; 1.5 eq) in one portion. Add methyl iodide (27.74 g; 193.48 mmoles, 1.05 eq) over 30 minutes at 25 °C. Stir the solution at 25 °C
15 for 1 hour. Add a mixture of 4-[4-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester seed crystals (0.17 g) and water (80 mL) over 5 minutes to the solution. Stir the resulting thin slurry at 25 °C for 30 minutes. Add additional water (240.73 mL) over 30 minutes at 25 °C. Filter The solid and wash with 20% DMSO in water (2 x 120 mL) and then water (120 mL). Dry the
20 solid under vacuum at 60 °C. Dissolve the resulting dried solids in ethanol (480 mL) at 50 °C. Add water (240 mL) over 5 minutes. Then add 4-[4-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester seed (0.038 g) and more water (240 mL) over 30 minutes. Cool the resulting slurry to 25 °C over 2 hours. Filter the solids and wash the cake with 20% EtOH in water. Dry the solid
25 under vacuum at 60 °C affording 4-[4-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (72.36g, 92%) as a white solid.

Prepare an anhydrous HCl solution by slow addition of acetyl chloride (193.14 mL; 2.71 moles, 4.00 eq) to methanol (1160 mL) over 45 minutes at < 5°C. Add the
30 resulting solution to a separate flask containing a solution of 4-[4-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-

- butyl ester (290 g; 678.46 mmoles) in methanol (2320 mL) over 90 minutes at 20 °C. Stir the reaction mixture at 20 °C overnight. Concentrate the reaction mixture under vacuum at 30 °C. Add dimethyl sulfoxide (1080 mL; 15.20 moles; 1.08 L; 1.19 kg) and the distillation continues until the internal temperature reaches 50 °C at a pressure of 20 mm
- 5 Hg. Add DMSO until the total volume is 2030 mL. Then add triethylamine (473 mL; 3.39 moles, 5 eq) via addition funnel over 30 minutes. Charge solid 4-chloro-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (110.29 g; 713.58 mmoles, 1.05 eq) in equal portions equally spaced over 30 minutes. Stir the resulting slurry at 20 °C overnight. Heat the slurry to 80 °C. Add water (229 mL) to afford a clear solution. Seed the reaction and add more
- 10 water (1273 mL) slowly over 4 hours to fully crystallize the product. Cool the slurry to 50 °C and filter the solid. Wash the cake with 30% water in DMSO (2 x 290mL), then water (290 mL). Dry the solids under vacuum at 60 °C to afford 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (301g, 99%) as an off white solid.
- 15 Dissolve 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (20g, 44.9 mmoles) in a 20:1 H₂O:acetone mixture (360 mL). Add a solution of p-toluenesulfonic acid monohydrate (10.25g, 53.9 mmoles, 1.2 eq) in a 20:1 H₂O:acetone mixture (40 mL) to the reaction over 20 minutes at 20 °C. Heat the reaction mixture to 55 °C, hold for 1 hour, then cool to 25
- 20 °C over 1 hour. Filter the solid and wash the cake with water (40 mL). Drying under vacuum at 50 °C affords 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine p-toluenesulfonate (23.9g, 86%) as a white solid.

EXAMPLE 58

- 25 Crystalline 4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine p-toluenesulfonate

- To a 1-L round bottom flask with overhead stirrer charge with 60.12g of 4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine, followed by 250 mL of 5% aq. MeOH. Stir the resulting
- 30 slurry and add p-toluenesulfonic acid monohydrate (26.88 g) followed by a rinse forward with the remaining 50 mL of 5% aq. MeOH. Stir the resulting slurry and cool the crystals

to 5 °C. After 1 h at 5 °C, stop stirring and filter the slurry on a Buchner funnel. Rinse the flask out with 75mL of cold 5% aq. MeOH and use this rinse to wash the filter cake. Transfer the solids to a weighing dish and dry at 50 °C *in vacuo* all day and all night, with a slow air bleed. The final weight is 71.44 g.

- 5 X-ray powder diffraction analysis is performed with a D4 Endeavor diffractometer, equipped with a CuKα source ($\lambda=1.54056 \text{ \AA}$) operating at 40 kV and 50 mA. The sample is scanned from 4° to 40° in 2θ, with a step size of 0.009 in 2θ and a scan rate of ≥ 1.5 sec per step.

Angle 2-theta ($\pm 0.1^\circ$)	Intensity %	Angle 2-theta ($\pm 0.1^\circ$)	Intensity %
6.826	12	23.485	14
10.256	24	23.615	17
12.984	24	23.866	22
13.131	61	24.024	20
13.431	25	24.667	11
13.688	100	24.795	11
14.062	24	25.029	8
15.745	6	25.552	9
17.121	15	26.234	5
18.599	5	26.556	10
18.919	21	27.031	6
19.38	29	27.693	11
20.603	14	27.97	5
21.661	6	28.352	6
21.962	14	28.428	5
22.108	9	38.232	5

- 10 The present invention provides crystalline 4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine p-toluenesulfonate characterized by at least one peak in the x-ray pattern at 2θ diffraction angle of $13.7^\circ \pm 0.1$ or $10.3^\circ \pm 0.1$. The present invention also provides a pharmaceutical formulation comprising crystalline 4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1-
- 15 methyl-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine p-toluenesulfonate characterized by at least one peak in the x-ray pattern at 2θ diffraction angle of $13.7^\circ \pm 0.1$ or $10.3^\circ \pm 0.1$. The present invention further provides the use of crystalline 4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine p-toluenesulfonate characterized by at

least one peak in the x-ray pattern at 2θ diffraction angle of $13.7^\circ \pm 0.1$ or $10.3^\circ \pm 0.1$ for the manufacture of a medicament for the inhibition of angiogenesis or treatment of adenocarcinoma of the colon.

Inhibition of p70S6 kinase

P70 S6 kinase (T412E) from Upstate USA, Inc. (Charlottesville, VA) is preincubated with 10 concentrations of compound in a 15 μ L volume for 30 min at room temperature in 96-well plates. PKA, PKC, MAPKAP - K1 Substrate from AnaSpec (San Jose, CA) and gamma ^{33} P-ATP from PerkinElmer (Waltham, MA) is added to initiate the reaction which is allowed to proceed for 60 minutes at room temperature in a final 25 μ L volume under the following conditions: 10 mM HEPES pH 7.5, 10 mM $MgCl_2$, 1.0 mM DTT, 0.082 mM EGTA, 0.005% TRITON X-100TM, 25 μ M, 25 μ M ATP, 40 μ Ci/mL, 4 μ M substrate, and 5 nM enzyme. Reactions are terminated with 75 μ L 10% H_3PO_4 and 85 μ L of quenched reaction mix is transferred to a phosphocellulose filter plate (Millipore #MAPHN0B50) and washed with 0.5% H_3PO_4 using a vacuum manifold. 100 μ L of Microscint 20 (Packard #60113621) is added to each well and plates with liner are counted using a Wallac Beta Counter. Relative IC_{50} values are calculated by non-linear four parameter fitting. The exemplified compounds were tested essentially as described above and were found to have IC_{50} values less than or equal to 0.75 μ M. The following compounds were tested essentially as described above and were found to have the following activity:

EXAMPLE	IC ₅₀ (μM)
5	0.0294
7	0.0103
8	0.00758
10	0.00379
57	0.0127

This demonstrates that compounds of the present invention are potent p70 S6
25 kinase inhibitors.

Angiogenesis Cord Formation Assay

Human neonatal dermal fibroblast cells (neo NHDF) are seeded into Parkard 96 well plate on the first day, and incubated in the 37 °C and 5% CO₂ incubator. Human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) are then plated on the top of neo NHDF cells.

5 Starting the third day, the co-culture is treated with eight-dose series of the test compound (starting with 20 μM, 1:3 serial dilution) in the presence of 20ng/mL vascular endothelial growth factor (VEGF). The compound and VEGF are replenished every two to three days. The assay is conducted over a 12 day period. Cells are fixed by cold 70% ethanol for 30 minutes on the 12th day and processed for anti human CD31 immunofluorescence.

10 Cultures are incubated with mouse anti human CD31 antibody and then stained by goat anti mouse alexa 488 secondary antibody. Cells are also stained by Hoechst to visualize the nucleus. After the staining, the cord formation is captured and quantified using Cellomics Arrayscan® VTI high content image analysis platform adopting the tube formation BioApplication. Two parameters, the cord area and angiogenesis index, are

15 used to calculate the relative potency of the test compound in this angiogenesis assay. The compounds of Examples 5 and 10 were tested and analyzed essentially as described above.

EXAMPLE	IC ₅₀ (μM)
5	2.92
10	4.78

This demonstrates that compounds of the present invention are useful in inhibiting

20 angiogenesis.

Cell Assays

Cells are maintained, then typsinized and suspended in Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM_ containing 10% fetal bovine serum (FBS), 25 mM 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid (HEPES), 1.0 mM Sodium Pyruvate and

25 0.1 mM Non Essential Amino Acids (NEAA). 1x10³ HCT116 and 2x10³ Cells may be seeded in 50 μL in 96 well plates and incubated in 5% CO₂ at 37°C overnight. Compounds are prepared at desired starting concentrations and serial diluted in DMSO. 4 μL of diluted compounds are transferred in 1 mL 10% FBS DMEM to make up 2X concentrations as added 50μL to the 50μL in the presence of cells for dosing. The plates

8d

are incubated at 37°C in 5% CO₂ for 72 hours. At the end of incubation period, 10μL Alamar Blue is added and after 2 hours reaction the measurement is determined in CytoFluor at 530 nm excitation, 580 nm emission and Gain 45. The following compounds were tested in the following cell lines essentially as described above.

EXAMPLE	U87MG IC ₅₀ (μM)	A549 IC ₅₀ (μM)	A2780 IC ₅₀ (μM)	NCI- H460 IC ₅₀ (μM)	PANC- 1 IC ₅₀ (μM)	Rat 13762 IC ₅₀ (μM)	PC3 IC ₅₀ (μM)	K562 IC ₅₀ (μM)
5	14.6	22	NA	NA	NA	NA	NA	NA
57	27.52	10.28	25.05	23.99	30.24	51.62	31.92	16.46

5

This indicates that the compounds of the present invention are useful in inhibiting the proliferation of these cell lines via a mechanism involving p70 S6 kinase.

Determination of p70 S6K In Vivo Target Inhibition (HCT 116)

10 HCT 116 human colon carcinoma cells* (5 x 10⁶) are subcutaneously implanted into the flank of athymic nude mice in 0.2 mL of matrigel. Two weeks post-implantation, mice are dosed PO according to a time course, single dose/single time point, or dose response protocol for the determination of TMED₅₀ (threshold minimum effective dose). Tumors are flash frozen at harvest and blood is collected for the determination of parent
15 compound plasma exposure and the calculation of TMEC₅₀ (threshold minimum effective concentration) in the case of dose response studies. Tumors or tissues are homogenized in XY Lysis buffer (10μg/mL Leupeptin, 10 μg/mL Trypsin-Chymotrypsin Inhibitor, 10 μg/mL Tosyl phenylalanyl chloromethyl ketone (TPCK), 10 μg/mL Aprotinin, 60 mM Beta-Glycerol Phosphate, 1% Triton X100, 25 mM Tris pH 7.5, 2.5 mM Pyrophosphate,
20 150 mM NaCl, 2 mM *p*-tosyl-L-arginine methyl ester (TAME), 15 mM *para*-nitrophenyl phosphate (*p*NPP), 5 mM Benzamidine, 1 mM Na Vanadate, 10 mM NaF, 50 μg/mL phenylmethane sulofnyl fluoride (PMSF), 1 mM DTT, 15 mM EDTA pH 8.0, 5 mM EGTA pH 8.0, 1 μM Microcystin, 1 μM Okadaic Acid, and 1 Roche Complete protease inhibitor mini-tablet per 10 mL) using Lysing Matrix A tubes (MP Biomedicals, Solon,
25 OH, cat# 6910-500) and a BIO101 Thermo Savant Fast Prep FP12. Lysates are aliquoted and either assayed immediately or stored at -80 °C for later testing. In Vivo Target Inhibition of p70 S6K is measured utilizing Meso Scale Discovery (Gaithersburg, MD)

ELISA technology to assess effects of the compound on phosphorylation of the serine 240/244 site of the downstream effector S6RP. Phosphorylation of p70 S6K(T389) and Akt(S473) is also assessed using this technology in a multiplex format. In summary, 20 µg of lysate is added to a carbon electrode 96-well plate pre-spotted with the appropriate capture antibodies. The protein of interest is probed using a ruthenium labeled detection antibody. Upon the passage of current over the electrode in the presence of read buffer containing the co-reactant TPA, electro-chemiluminescence results in the generation of light which is quantified and recorded using the MSD Sector 6000 instrument. For each study, percent inhibitions are calculated relative to the vehicle control group and ANOVA analysis is performed using the JMP software package for the determination of statistical significance. The following compounds were tested essentially as described above and have the following potencies based on plasma exposure.

EXAMPLE	IC ₅₀ (µM)
5	7.3
7	1.92
8	47.7
10	1.97

*Alternatively, U87MG cells may be used in the procedure described above.

This demonstrates the ability of compounds of the present invention to inhibit p70 S6 kinase *in vivo*.

Determination of p70 S6K In Vivo Efficacy

HCT 116 human colon carcinoma cells (5×10^6) are subcutaneously implanted into the flank of athymic nude mice in 0.2 mL of matrigel. One week post-implantation, mice are dosed PO according to the pharmacokinetics and the pharmacodynamics of the molecule to maintain 30-50% or 60-90% pS6 Inhibition over a 24 hr period. Dosing is continued for at least 21 days. Tumor volumes are measured bi-weekly to evaluate drug related tumor growth reduction utilizing standard methods. At the end of the study, tumors are flash-frozen at harvest and blood is collected for the determination of parent compound plasma exposure. The compound of Example 5 was tested essentially as described above.

	Vehicle	30 mg/kg PO (BID x 21)	60 mg/kg PO (BID x 21)	60 mg/kg PO (QD x 21)
Day	Tumor Volume ^a	Tumor Volume ^a	Tumor Volume ^a	Tumor Volume ^a
8	38.5 ± 4.1	36.5 ± 3.1 ^b	28.8 ± 2.6 ^b	30.6 ± 3.4 ^b
13	100.9 ± 13.7	58.7 ± 4.8**	42.1 ± 6.2***	57.8 ± 10.7**
16	163.1 ± 25.7	90.9 ± 9.4***	72.1 ± 11.8***	85.0 ± 13.3***
20	287.1 ± 31.9	134.6 ± 13.2***	139.0 ± 26.4***	142.5 ± 18.4***
23	402.2 ± 43.1	192.7 ± 13.5***	188.4 ± 25.9***	194.5 ± 25.7***
27	545.0 ± 41.1	296.3 ± 30.1***	280.0 ± 36.1***	252.7 ± 34.4***

^aMean volume (mm³) of 10 animals ± standard deviation.
^bDifference not significant relative to vehicle treatment group.
**0.001 < p ≤ 0.01 relative to vehicle treatment group
***p ≤ 0.001 relative to vehicle treatment group

This demonstrates that the compounds of the present invention are useful in reducing rates of tumor growth.

Oral administration of the compounds of the present invention is preferred.

10 However, oral administration is not the only route or even the only preferred route. For example, transdermal administration may be very desirable for patients who are forgetful or petulant about taking oral medicine, and the intravenous route may be preferred as a matter of convenience or to avoid potential complications related to oral administration. Compounds of Formula I may also be administered by the percutaneous, intramuscular, 15 intranasal or intrarectal route in particular circumstances. The route of administration may be varied in any way, limited by the physical properties of the drugs, the convenience of the patient and the caregiver, and other relevant circumstances (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990)).

The pharmaceutical compositions are prepared in a manner well known in the 20 pharmaceutical art. The carrier or excipient may be a solid, semi-solid, or liquid material that can serve as a vehicle or medium for the active ingredient. Suitable carriers or excipients are well known in the art. The pharmaceutical composition may be adapted for oral, inhalation, parenteral, or topical use and may be administered to the patient in the form of tablets, capsules, aerosols, inhalants, suppositories, solutions, suspensions, or the 25 like.

The compounds of the present invention, alone, or optionally in combination with an oncolytic, cytotoxic agent, or therapeutic agent, are usually administered in the form of

-73-

pharmaceutical formulations which may be administered orally, for example, with an inert diluent or capsules or compressed into tablets. For the purpose of oral therapeutic administration, the compounds may be incorporated with excipients and used in the form of tablets, troches, capsules, elixirs, suspensions, syrups, wafers, chewing gums and the like. These preparations should contain at least 4% of the compound of the present invention, the active ingredient, but may be varied depending upon the particular form and may conveniently be between 4% to about 70% of the weight of the unit. The amount of the compound present in compositions is such that a suitable dosage will be obtained. Preferred compositions and preparations of the present invention may be determined by methods well known to the skilled artisan.

The tablets, pills, capsules, troches, and the like may also contain one or more of the following adjuvants: binders such as povidone, hydroxypropyl cellulose, microcrystalline cellulose, or gelatin; excipients or diluents such as: starch, lactose, microcrystalline cellulose or dicalcium phosphate, disintegrating agents such as: croscarmellose, crospovidone, sodium starch glycolate, corn starch and the like; lubricants such as: magnesium stearate, stearic acid, talc or hydrogenated vegetable oil; glidants such as colloidal silicon dioxide; wetting agents such as: sodium lauryl sulfate and polysorbate 80; and sweetening agents such as: sucrose, aspartame or saccharin may be added or a flavoring agent such as: peppermint, methyl salicylate or orange flavoring.

When the dosage unit form is a capsule, it may contain, in addition to materials of the above type, a liquid carrier such as polyethylene glycol or a fatty oil. Other dosage unit forms may contain other various materials that modify the physical form of the dosage unit, for example, as coatings. Thus, tablets or pills may be coated with sugar, hydroxypropyl methylcellulose, polymethacrylates, or other coating agents. Syrups may contain, in addition to the present compounds, sucrose as a sweetening agent and certain preservatives, dyes and colorings and flavors. Materials used in preparing these various compositions should be pharmaceutically pure and non-toxic in the amounts used.

The compounds of Formula I are generally effective over a wide dosage range. For example, dosages per day normally fall within the range of about 0.01 to about 10 mg/kg of body weight. In some instances dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed without causing any harmful side effect, and therefore the above dosage range



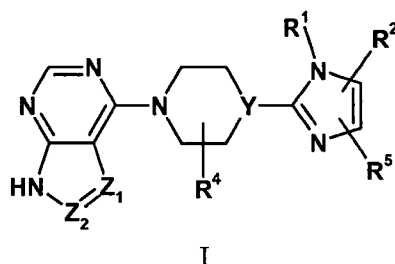
is not intended to limit the scope of the invention in any way. It will be understood that the amount of the compound actually administered will be determined by a physician, in the light of the relevant circumstances, including the condition to be treated, the chosen route of administration, the actual compound or compounds administered, the age, weight, and response of the individual patient, and the severity of the patient's symptoms.

For example, one formation may include a compound of Formula 1 and 2.223 μ L of 1N NaOH per mg of compound, with 1% HEC / 0.25% Tween 80 / 0.05% Antifoam 1510-US vehicle according to the following calculation: mL of vehicle to add = (mg of compound / Theoretical mg/mL) - (mg of compound / 1200 mg/mL estimated compound density) - mL of 1N NaOH added. Another formulation may include 5% vitamin E-TPGS, 1% hydroxyethylcellulose, and 0.05% Dow Corning Antifoam in purified water.

The bioavailability of compounds of the present invention may be measured by methods known to the skilled artisan. For example a compound of Formula I is administered to Sprague Dawley rats at doses of 1 mg/kg (IV) or 10 mg/kg (oral gavage) in a conventional formulation. An oral formulation may include a suspension (0.25% PS80, 1% HEC, 0.05% Antifoam in water) using milled compound of Formula I. Plasma samples are obtained and concentrations of the compound of Formula I are measured. The compound of Example 57 was evaluated in a method substantially similar to that described above and found to have an oral bioavailability of >100%.

WE CLAIM:

1. A compound of the formula:



5 wherein:

Y is N or CR⁶;

Z₁ and Z₂ are independently CR³ or N, provided that Z₁ and Z₂ are not both N;

R¹ is H or C₁-C₄ alkyl;

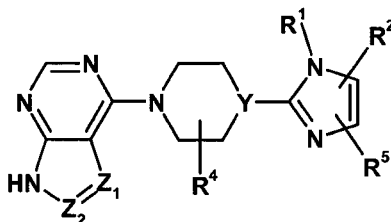
10 R² is phenyl optionally substituted with a first substituent selected from C₁-C₄ alkyloxy, cyano, NO₂, halo, trifluoromethyl, and trifluoromethoxy and optionally further substituted with a second substituent selected from the group consisting of halo;

R³ is hydrogen, halo, C₁-C₄ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, or C₂-C₆ alkynyl, wherein C₂-C₆ alkynyl is optionally substituted with hydroxy;

15 R⁴ and R⁵ are independently hydrogen or C₁-C₄ alkyl;

R⁶ is hydrogen or hydroxy; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound of Claim 1 of the formula:



20

wherein:

Y is N or CR⁶;

Z₁ and Z₂ are independently CR³ or N, provided that Z₁ and Z₂ are not both N;

R¹ is H or C₁-C₄ alkyl;

R^2 is phenyl optionally substituted with a first substituent selected from C_1 - C_4 alkyloxy, cyano, NO_2 , halo, trifluoromethyl, and trifluoromethoxy and optionally further substituted with a second substituent selected from the group consisting of halo;

R^3 is hydrogen, halo, or C_3 - C_6 cycloalkyl;

5 R^4 and R^5 are independently hydrogen or C_1 - C_4 alkyl;

R^6 is hydrogen or hydroxy; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. A compound of Claim 1 or 2 where Y is CR^6 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10 4. A compound of any of Claims 1-3 where Z_2 is N a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. The compound of Claim 1 which is 4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-
15 *d*]pyrimidine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. A pharmaceutical formulation comprising a compound of any of Claims 1-5 in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient.

20 7. A compound as claimed in any one of Claims 1-5, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in therapy.

8. The use of a compound of any of Claims 1-5 for the manufacture of a medicament for the inhibition of angiogenesis.

25 9. The use of a compound of any of Claims 1-5 for the manufacture of a medicament for the treatment of adenocarcinomas of the colon.

30 10. A method of inhibiting angiogenesis in a mammal comprising administering to a mammal in need thereof an effective amount of a compound of any of Claims 1-5.



11. A method for treating adenocarcinomas of the colon in a mammal comprising administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a compound of any of Claims 1-5.

INHIBIDORES DE CINASA P70 S6

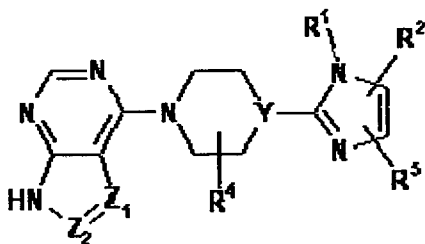
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La cinasa p70 S6 es un efector corriente abajo de la trayectoria de señalización de cinasa fosfatidilinositol 3 (PI3K)/AKT/objetivo mamífero de rapamicina (mTOR) y la cinasa p70 S6 es comúnmente activada en muchos tumores sólidos humanos. La actividad de cinasa p70 S6 regula la biogénesis del ribosoma, crecimiento celular, y progreso del ciclo celular en respuesta a la estimulación mitogénica. Como tal, la supresión de la actividad de cinasa p70 S6, bloqueará la biogénesis del ribosoma, síntesis de proteínas seleccionadas, crecimiento celular y progreso del ciclo celular. De este modo, existe un papel para la cinasa p70 S6 en la proliferación de células tumorales y protección de células a partir de la apoptosis. Además, inhibidores de la cinasa p70 S6 se describen como útiles en el tratamiento de infecciones, inflamación y formación de tumor, así como también en enfermedades y trastornos metabólicos. (Documentos WO 2005/117909, WO 2006/071819, WO 2006/046024, WO 2007/125321 y WO 2008/012635). La presente invención proporciona compuestos sorprendentemente potentes, que inhiben la actividad de cinasa p70 S6. Además, compuestos particulares de la presente invención son altamente biodisponibles.

90

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona compuestos de
Fórmula I:



I

en donde:

10 Y es N o CR⁶;

Z₁ y Z₂ son independientemente CR³ o N, siempre que
Z₁ y Z₂ no sean ambos N;

R¹ es H o alquilo C₁-C₄;

R² es fenilo opcionalmente sustituido con un primer
15 sustituyente seleccionado de alcoxi C₁-C₄, ciano, NO₂, halo,
trifluorometilo, y trifluorometoxi y opcionalmente, además
sustituido con un segundo sustituyente seleccionado del grupo
que consiste de halo;

R³ es hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo
20 C₃-C₆, o alquinilo C₂-C₆, en donde alquinilo C₂-C₆ es
opcionalmente sustituido con hidroxil;

R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno o alquilo
C₁-C₄;

R⁶ es hidrógeno o hidroxil; o una sal del mismo
25 farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también proporciona compuestos de
Fórmula I, en donde:

Y es N o CR⁶;

Z₁ y Z₂ son independientemente CR³ o N, siempre que
5 Z₁ y Z₂ no sean ambos N;

R¹ es H o alquilo C₁-C₄;

R² es fenilo opcionalmente sustituido con un primer
sustituyente seleccionado de alcoxi C₁-C₄, ciano, NO₂, halo,
trifluorometilo, y trifluorometoxi y opcionalmente, además
10 sustituido con un segundo sustituyente seleccionado del grupo
que consiste de halo;

R³ es hidrógeno, halo o cicloalquilo C₃-C₆;

R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno o alquilo
C₁-C₄;

15 R⁶ es hidrógeno o hidroxilo; o una sal del mismo
farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona un método
para inhibir la cinasa p70 S6 en un mamífero, que comprende
administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento,
20 una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o IA o una
sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona un método
para inhibir la angiogénesis en un mamífero que comprende,
administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento,
25 una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una sal

del mismo farmacéuticamente aceptable.

Adicionalmente, la presente invención también proporciona un método para tratar adenocarcinomas del colon en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero en
5 necesidad de tal tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Adicionalmente, la presente invención también proporciona un método para tratar cáncer de pulmón de células
10 no pequeñas en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona un método
15 para tratar glioblastoma multiforme en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención además proporciona un método
20 para tratar carcinoma de ovario en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención además proporciona un método
25 para tratar leucemia en un mamífero, que comprende

administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento,
una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una sal
del mismo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención además proporciona un método
5 para tratar carcinoma pancreático en un mamífero, que
comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal
tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula
I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención adicionalmente proporciona un
10 método para tratar cáncer de próstata en un mamífero, que
comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal
tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula
I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención además proporciona un método
15 para tratar carcinoma mamario en un mamífero, que comprende
administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento,
una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una sal
del mismo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona un método
20 para tratar linfangioleiomiomatosis en un mamífero, que
comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal
tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula
I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona una
25 formulación farmacéutica que comprende un compuesto de

af

Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también proporciona el uso de un
5 compuesto de Fórmula I o IA, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para la manufactura de un medicamento para la inhibición de cinasa p70 S6. Adicionalmente, esta invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable
10 para uso en la inhibición de cinasa p70 S6 en mamíferos. Además, esta invención proporciona una composición farmacéutica adaptada para la inhibición de cinasa p70 S6 que comprende, un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más
15 excipientes, portadores o diluyentes del mismo, farmacéuticamente aceptables.

Esta invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para la manufactura de un medicamento para la
20 inhibición de angiogénesis. Adicionalmente, esta invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para uso en la inhibición de angiogénesis en mamíferos. Además, esta invención proporciona una composición farmacéutica adaptada para la inhibición de
25 angiogénesis que comprende, un compuesto de Fórmula I o una

sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con
uno o más excipientes, portadores o diluyentes del mismo,
farmacéuticamente aceptables.

Esta invención además proporciona el uso de un
5 compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente
aceptable, para la manufactura de un medicamento para el
tratamiento de adenocarcinomas del colon. Adicionalmente,
esta invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una
sal del mismo farmacéuticamente aceptable para uso en el
10 tratamiento de adenocarcinomas del colon en mamíferos.
Además, esta invención proporciona una composición
farmacéutica adaptada para el tratamiento de adenocarcinomas
del colon que comprende, un compuesto de Fórmula I o una sal
del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno
15 o más excipientes, portadores o diluyentes del mismo,
farmacéuticamente aceptables.

Esta invención también proporciona el uso de un
compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente
aceptable, para la manufactura de un medicamento para el
20 tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas.
Adicionalmente, esta invención proporciona un compuesto de
Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable
para uso en el tratamiento de cáncer de pulmón de células no
pequeñas en mamíferos. Además, esta invención proporciona una
25 composición farmacéutica adaptada para el tratamiento de

db

cáncer de pulmón de células no pequeñas que comprende, un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más excipientes, portadores o diluyentes del mismo, farmacéuticamente
5 aceptables.

Esta invención además proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de glioblastoma multiforme. Adicionalmente, esta
10 invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de glioblastoma multiforme en mamíferos. Además, esta invención proporciona una composición farmacéutica adaptada para el tratamiento de glioblastoma multiforme que comprende,
15 un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más excipientes, portadores o diluyentes del mismo, farmacéuticamente aceptables.

Esta invención además proporciona el uso de un
20 compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de carcinoma de ovario. Adicionalmente, esta invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento
25 de carcinoma de ovario en mamíferos. Además, esta invención



proporciona una composición farmacéutica adaptada para el
tratamiento de carcinoma de ovario que comprende, un
compuesto de Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente
aceptable, en combinación con uno o más excipientes,
5 portadores o diluyentes del mismo, farmacéuticamente
aceptables.

Esta invención además proporciona el uso de un
compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente
aceptable, para la manufactura de un medicamento para el
10 tratamiento de leucemia. Adicionalmente, esta invención
proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo
farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de
leucemia en mamíferos. Además, esta invención proporciona una
composición farmacéutica adaptada para el tratamiento de
15 leucemia que comprende, un compuesto de Fórmula I o una sal
del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno
o más excipientes, portadores o diluyentes del mismo,
farmacéuticamente aceptables.

Esta invención además proporciona el uso de un
20 compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente
aceptable, para la manufactura de un medicamento para el
tratamiento de carcinoma pancreático. Adicionalmente, esta
invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal del
mismo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento
25 de carcinoma pancreático en mamíferos. Además, esta invención

98

proporciona una composición farmacéutica adaptada para el
tratamiento de cáncer pancreático que comprende, un compuesto
de Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable,
en combinación con uno o más excipientes, portadores o
5 diluyentes del mismo, farmacéuticamente aceptables.

Esta invención además proporciona el uso de un
compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente
aceptable, para la manufactura de un medicamento para el
tratamiento de cáncer de próstata. Adicionalmente, esta
10 invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal del
mismo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento
de cáncer de próstata en mamíferos. Además, esta invención
proporciona una composición farmacéutica adaptada para el
tratamiento de cáncer de próstata que comprende, un compuesto
15 de Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable,
en combinación con uno o más excipientes, portadores o
diluyentes del mismo, farmacéuticamente aceptables.

Esta invención además proporciona el uso de un
compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente
20 aceptable, para la manufactura de un medicamento para el
tratamiento de carcinoma mamario. Adicionalmente, esta
invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal del
mismo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento
de carcinoma mamario en mamíferos. Además, esta invención
25 proporciona una composición farmacéutica adaptada para el

99

tratamiento de carcinoma mamario que comprende, un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más excipientes, portadores o diluyentes del mismo, farmacéuticamente aceptables.

5 Esta invención además proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de linfangioleiomiomatosis. Adicionalmente, esta invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de linfangioleiomiomatosis en mamíferos. Además, esta invención proporciona una composición farmacéutica adaptada para el tratamiento de linfangioleiomiomatosis que comprende, un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más excipientes, portadores o diluyentes del mismo, farmacéuticamente aceptables.

10

15

Además, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I en terapia.

20

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los términos químicos generales usados en las fórmulas anteriores, tienen sus significados usuales. Por ejemplo, el término "alquilo C₁-C₄" se refiere a una cadena alifática recta o ramificada, monovalente, saturada de uno a

25

cuatro átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y t-butilo y similares. Del mismo modo, el término "alquilo C₁-C₃", incluye metilo, etilo e isopropilo y similares.

5 Como se usa en este documento, el término "alcoxi C₁-C₄", se refiere a una cadena alquilo lineal o ramificada que tiene de uno a cuatro átomos de carbono unidos a un átomo de oxígeno. Grupos alcoxi C₁-C₄ típicos incluyen, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, *terc*-butoxi y similares.

10 Como se usa en este documento, los términos "Halo", se refieren a un átomo de cloro, bromo, yodo, o flúor, a menos que se especifique de otro modo en este documento.

 Como se usa en este documento, el término "cicloalquilo C₃-C₆" significa un anillo completamente saturado que comprende átomos de carbono e hidrógeno e incluye ciclopropilo y ciclobutilo.

15 Como se usa en este documento, el término "alquinilo C₂-C₆" es una cadena alquinilo lineal o ramificada que tiene de dos a seis átomos de carbono y un enlace triple, que incluye pero no se limita a, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y similares.

20 Los compuestos de esta invención son bases, y por consiguiente, reaccionan con cualquiera de un número de ácidos orgánicos e inorgánicos para formar sales farmacéuticamente aceptables y la presente invención incluye

25

100

las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de
Fórmula I o IA. El término "sal farmacéuticamente aceptable"
como se usa en este documento, se refiere a sales de los
compuestos de Fórmula I que son sustancialmente no tóxicos a
5 los organismos vivientes. Tales sales incluyen las sales
farmacéuticamente aceptables listadas en el Journal of
Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977), las cuales se
conocen por el experto en la técnica. Las sales de
clorhidrato, mesilato y tosilato (también conocidas como p-
10 toluen sulfonato), son sales preferidas. Las sales de
clorhidrato y tosilato son más preferidas.

Algunos de los compuestos de la presente invención
tienen uno o más centros quirales y pueden existir en una
variedad de configuraciones estereoisoméricas. Como una
15 consecuencia de estos centros quirales, los compuestos de la
presente invención ocurren como racematos, mezclas de
enantiómeros y como enantiómeros individuales, así como
también diastereómeros y mezclas de diastereómeros. Todos lo
racematos, enantiómeros y diastereómeros, están dentro del
20 campo de la presente invención. Los estereoisómeros y
enantiómeros específicos de los compuestos de Fórmula I,
pueden ser preparados por uno de habilidad ordinaria en la
técnica utilizando técnicas y procesos bien conocidos, tales
como aquellos descritos por J. Jacques, et al., "Enantiomers,
25 Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981,

102 ✓

y E.L. Eliel and S.H. Wilen," Stereochemistry of Organic Compounds", (Wiley-Interscience 1994), y Solicitud de Patente Europea No. EP-A-838448, publicada en Abril 29, 1998. Ejemplos de resoluciones incluyen técnicas de
5 recristalización o cromatografía quiral.

El experto en la técnica también apreciará que compuestos de Fórmula I en donde R^1 es hidrógeno o en donde Z_1 o Z_2 son N, existen como tautómeros. Aunque los tautómeros son estructuralmente distintos, el experto en la técnica
10 apreciará que existen en equilibrio y son fácilmente y rápidamente no convertibles bajo condiciones ordinarias. (Véase, March, Advanced Organic Chemistry, Tercera Edición, Wiley Interscience, New York, New York (1985), páginas 66-70; y Allinger, Organic Chemistry, Segunda Edición, Worth
15 Publishers, New York, New York, (1976), página 173). Como tal, la representación de un compuesto de Fórmula I en una forma tautomérica única, contempla ambas formas tautoméricas individualmente y mezclas de las mismas. Del mismo modo, el nombramiento de un compuesto de Fórmula I en donde, por
20 ejemplo, R^1 es hidrógeno ya sea como 1H-imidazol o un 3H-imidazol, contempla ambas formas tautoméricas.

Ciertas clases de compuestos de Fórmula I son inhibidores de cinasa p70 S6 preferidos. Las siguientes gráficas describen tales clases preferidas:

25 a) Y es CR^6 ;

103

b) Y es CH;

c) R^1 es H;

d) R^1 es CH_3 ;

e) Z_1 es CR^3 ;

5 f) Z_1 es CH;

g) Z_2 es N;

h) R^2 es fenilo sustituido con un primer
sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halo y
trifluorometilo, y opcionalmente además sustituido con un
10 segundo sustituyente el cual es halo;

i) R^2 es fenilo sustituido con un primer
sustituyente seleccionado de halo y trifluorometilo y además,
sustituido con un segundo sustituyente el cual es halo;

j) R^2 es fenilo sustituido en la posición 3 o 4
15 con un primer sustituyente seleccionado del grupo que
consiste de halo y trifluorometilo, y opcionalmente además
sustituido con un segundo sustituyente el cual es halo.

k) R^2 es fenilo sustituido en la posición 3 o 4
con un primer sustituyente seleccionado del grupo que
20 consiste de halo y trifluorometilo, y además sustituido con
un segundo sustituyente el cual es halo.

l) R^2 es fenilo sustituido en la posición 3 con
un primer sustituyente seleccionado a partir del grupo que
consiste de halo y trifluorometilo, y opcionalmente además
25 sustituido en la posición 4 con un segundo sustituyente el

104

cual es halo;

- m) R^5 es H;
- n) El compuesto de Fórmula I es una base libre;
- o) El compuesto de Fórmula I es una sal;
- 5 p) El compuesto de Fórmula I es la sal de clorhidrato;
- q) El compuesto de Fórmula I es la sal de tosilato.

Otros compuestos preferidos de Fórmula I son
10 aquellos en donde Y es CR^6 y R^1 es H o CH_3 . Compuestos preferidos adicionales de Fórmula I, son aquellos en donde Y es CR^6 y R^1 es H o CH_3 ; y R^2 es fenilo sustituido con un primer sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halo y trifluorometilo, y opcionalmente además sustituido con
15 un segundo sustituyente el cual es halo.

Compuestos preferidos de Fórmula I también incluyen aquellos en donde Y es CR^6 y R^1 es H o CH_3 ; R^2 es fenilo sustituido con un primer sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halo y trifluorometilo, y opcionalmente
20 además sustituido con un segundo sustituyente el cual es halo; R^5 es H; Z_1 es CR^3 y Z_2 es N.

También preferidos son aquellos compuestos de Fórmula I en los cuales Y es CH; R^1 es H o CH_3 ; R^2 es fenilo sustituido con un primer sustituyente seleccionado del grupo
25 que consiste de halo y trifluorometilo, y opcionalmente

además sustituido con un segundo sustituyente el cual es halo; R^5 es H; Z_1 es CH; y Z_2 es N.

Además, preferidos son aquellos compuestos de Fórmula I en los cuales Y es CH; R^1 es H o CH_3 ; R^2 es fenilo
5 sustituido con un primer sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halo y trifluorometilo, y además sustituido con un segundo sustituyente el cual es halo; R^5 es H; Z_1 es CH; y Z_2 es N.

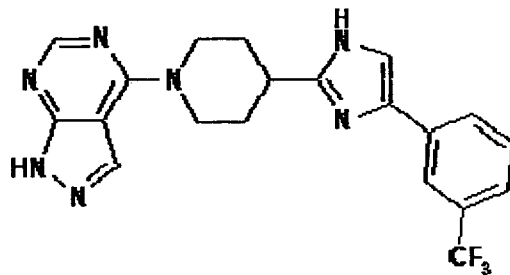
Compuestos más preferidos de Fórmula I, son
10 aquellos en los cuales Y es CH; R^1 es H o CH_3 ; R^2 es fenilo sustituido en la posición 3 con un primer sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halo y trifluorometilo, y opcionalmente, además sustituido en la posición 4 con un segundo sustituyente el cual es halo; R^5 es
15 H; Z_1 es CH; y Z_2 es N.

Además, compuestos más preferidos de Fórmula I, son aquellos en los cuales Y es CH; R^1 es H o CH_3 ; R^2 es fenilo sustituido en la posición 3 con un primer sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halo y
20 trifluorometilo, y además sustituido en la posición 4 con un segundo sustituyente el cual es halo; R^5 es H; Z_1 es CH; y Z_2 es N.

Particularmente preferidos son aquellos compuestos de Fórmula I en los cuales, Y es CH, Z_1 es CH y Z_2 es N.

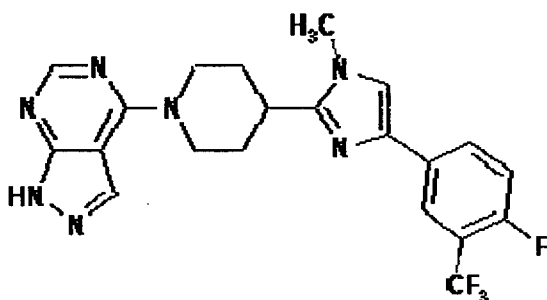
25 El siguiente compuesto, 4-{4-[4-(3-(Trifluorometil)-

fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-piperidin-1-il)-1*H*-pirazol[3,4-
d]pirimidina:



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, es
más especialmente preferido.

Adicionalmente, el compuesto 4-{4-[4-(4-Fluoro-3-
trifluorometil-fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidin-1-
il)-1*H*-pirazol[3,4-*d*]pirimidina:



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, es
también más especialmente preferido.

Los compuestos de Fórmula I son inhibidores de la
cinasa p70 S6 y son por lo tanto, empleados en el tratamiento
de enfermedades y trastornos metabólicos tales como obesidad,
diabetes, síndrome metabólico, resistencia a insulina,
hiperglicemia, hiperaminoacidemia, e hiperlipidemia, y
trastornos proliferativos, particularmente glioblastoma
multiforme, cáncer colorectal, cáncer hepatocelular, cáncer

102

de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario y carcinoma de células renales en mamíferos. Además, se ha encontrado que la trayectoria de cinasa p70 S6 es activada en células de tumores benignos, tales como aquellos asociados con

5 linfangioleiomiomatosis (LAM). Véase Journal of Biological Chemistry, 277:34, 30958-30967 (2002), and Modern Pathology 19, 839-846 (2006). De este modo, los inhibidores de cinasa p70 S6 pueden ser empleados en el tratamiento de LAM. Inhibidores de cinasa p70 S6 son también inhibidores útiles

10 de la angiogénesis en mamíferos. Se prefiere que el mamífero a ser tratado sea un humano.

Los compuestos de Fórmula I pueden ser preparados por uno de habilidad ordinaria en la técnica, siguiendo técnicas y procedimientos reconocidos en el arte. Más

15 específicamente, compuestos de Fórmula I pueden ser preparados como se expone en los esquemas de reacción, métodos y ejemplos expuestos abajo. Se reconocerá por uno de habilidad ordinaria en la técnica, que etapas individuales en los siguientes esquemas de reacción pueden ser variadas para

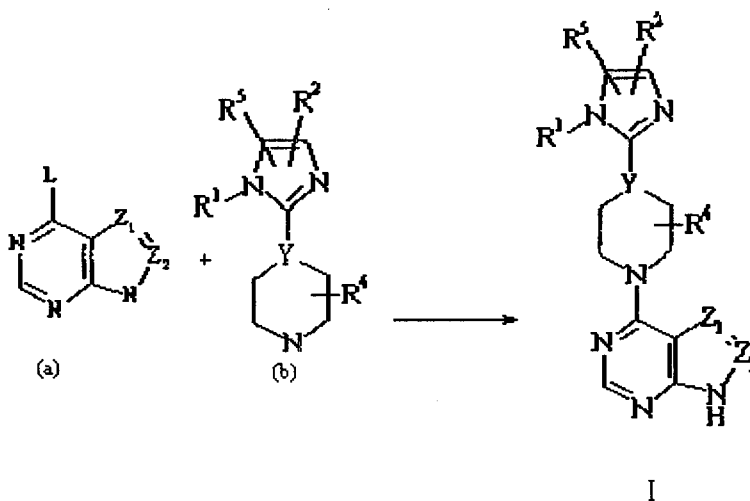
20 proporcionar los compuestos de Fórmula I o IA. Los reactivos y materiales de partida son fácilmente disponibles para uno de habilidad ordinaria en la técnica. Todos los sustituyentes, a menos que se especifique de otro modo, son como se definen previamente. Algunos sustituyentes han sido

25 eliminados en los siguientes esquemas de reacción por el bien

de claridad y no están propuestos para limitar las enseñanzas en los esquemas de reacción en forma alguna.

Los compuestos de Fórmula I pueden ser preparados como se ilustra en los siguientes esquemas de reacción, en donde R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , Z_1 , Z_2 y Y , son como se definen previamente, y L es un grupo saliente adecuado tal como halo.

ESQUEMA DE REACCIÓN I



Un compuesto de pirazolopirimidina sustituida (o purina o pirrolopirimidina) de fórmula (a), se hace reaccionar con una piperazina o piperidina sustituida de fórmula (b), para formar compuestos de Fórmula I o IA. Por ejemplo, una solución de un compuesto de fórmula (a), la piperazina (b) y una base adecuada tal como trietilamina, diisopropiletilamina o N-metilmorfolina, en un solvente adecuado, tal como propanol o alcohol isopropílico, son calentados a aproximadamente 70°C - 100°C , para proporcionar

109

compuestos de Fórmula I o IA, los cuales pueden entonces ser aislado y, si es necesario y se desea, es purificado usando técnicas bien conocidas en el arte, tales como cromatografía.

5 Los compuestos de fórmula (a) son comercialmente disponibles, o pueden ser sintetizados por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, compuestos de fórmula (a) en donde Z_1 es CR^3 y Z_2 es N, pueden ser preparados de alopurinol por reacción con un agente de

10 cloración tal como cloruro de fosforilo y calentamiento a aproximadamente 80°C-90°C. Además, compuestos de fórmula (a) pueden ser sustituidos si se desea, bajo condiciones bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, un compuesto de fórmula

15 (a) en donde Z_1 o Z_2 es CR^3 es fluorado bajo exposición a un agente de fluoración apropiado, tal como [1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octanbis(tetrafluoroborato)] en un solvente o mezcla adecuada de solventes adecuados, tales como acetonitrilo y ácido acético. Sin embargo, compuestos de fórmula (a) en donde R^3 es alquilo o

20 cicloalquilo, son sintetizados por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, dicloropirimidina se hace reaccionar con ciclopropan carbaldehído en la presencia de una base fuerte tal como LDA, en un solvente tal como THF, a temperaturas enfriadas para producir el alcohol requisito. La

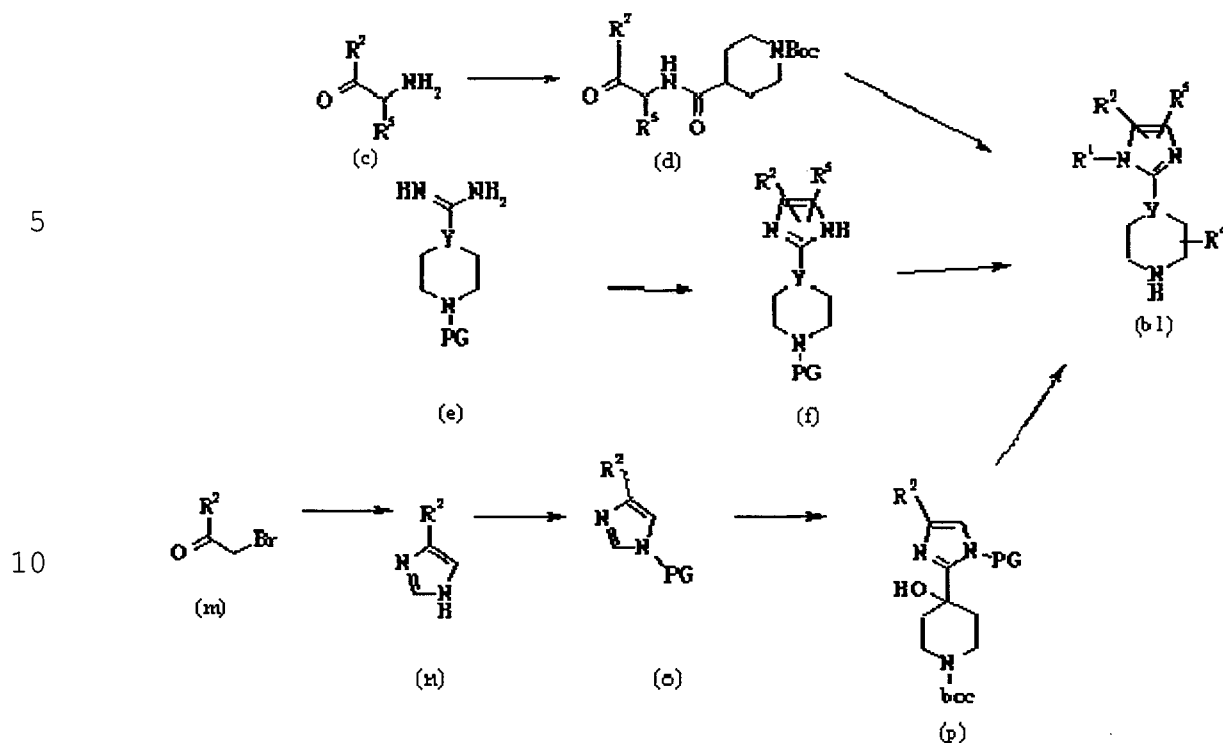
25 oxidación en la presencia de óxido de cromo(VI) a 0°C en un

110

solvente adecuado tal como acetona, proporciona la cetona
requerida, la cual entonces se hace reaccionar con hidrato de
hidrazina en un solvente adecuado tal como THF a temperatura
ambiente, para proporcionar compuestos pirazolopirimidina
5 cicloalquilo sustituidos de fórmula (a). Adicionalmente,
métodos para producir compuestos en donde R^3 es alquinilo,
son conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, un
compuesto clorado de fórmula (a) trimetilsililacetileno en
triethylamina y un solvente adecuado tal como DMF y/o THF
10 usando tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) ($Pd(Ph_3P)_4$) como
un catalizador, para proporcionar el compuesto
etinilsustituido de fórmula (a).

Los compuestos de piperidin/piperazina requisito
(b), pueden ser preparados como se ilustra en el siguiente
15 esquema de reacción, en donde R^1 , R^2 , R^4 , R^5 y Y son como se
describen previamente, y PG es un grupo protector adecuado.

ESQUEMA DE REACCIÓN 2



La amina (c) se hace reaccionar con una piperidina
 15 protegida en la presencia de agentes de acoplamiento
 adecuados tales como cloroformiato de isobutilo, clorhidrato
 de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]-carbodiimida (EDC), o
 anhídrido cíclico del ácido 1-propanfosfónico (PPA) y una
 base apropiada tal como N-metilmorfolina o trietilamina, en
 20 un solvente adecuado tal como THF, cloruro de metileno, o
 N,N-dimetilformamida (DMF) a temperaturas reducidas para
 formar compuestos amida de fórmula (d). La imidazol
 piperidina subsecuente (b1), en donde Y es CR⁶, se forma
 después de la exposición del compuesto (d) a acetato de
 25 amonio o cloruro de amonio en un recipiente sellado, o por

112

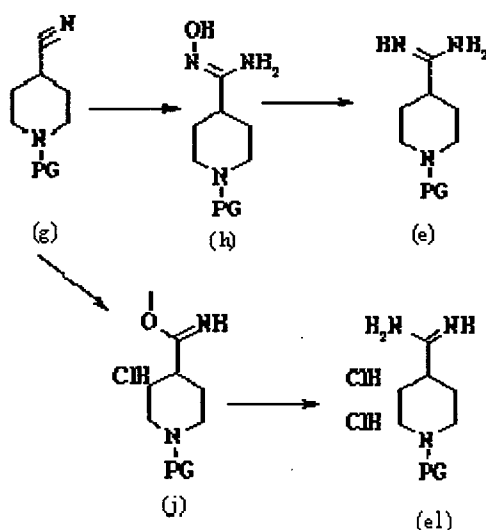
compuestos en donde R^5 es H, después de la exposición a calor de microondas bajo presión. Alternativamente, compuestos de fórmula (b1) pueden ser formados haciendo reaccionar amidina (e) con una halo cetona apropiada en un solvente adecuado, tal como DMF o acetona, en la presencia de una base, al como carbonato de potasio o carbonato de sodio, seguido por desprotección bajo condiciones bien conocidas por el experto artesano. Las hidroxipiperidinas de fórmula (b1) pueden también ser sintetizadas haciendo reaccionar un bromuro de fenacilo de fórmula (m) con formamida en la presencia de calor. El imidazol (n) es entonces agregado a un solvente adecuado tal como THF, enfriado, y tratado con un grupo protector de nitrógeno tal como cloruro de 2,2-(trimetilsilil)etoxi-metilo en la presencia de hidruro de sodio, mientras se permite a la mezcla de reacción calentarse a temperatura ambiente para proporcionar el intermediario de fórmula (o). El imidazol protegido subsecuente, puede entonces ser tratado con un agente de metalación, tal como n-butil litio, en un solvente inerte tal como THF, bajo temperatura reducida y bajo una atmósfera inerte. Esta mezcla se trata con una piperidinona apropiadamente sustituida y se deja calentar a temperatura ambiente por aproximadamente 1 h para dar compuestos de tipo (p). El tratamiento del intermediario (p) con un ácido acuoso tal como HCl 1N a temperaturas elevadas proporciona (b1).

113

Las amidinas requeridas pueden ser sintetizadas como se describe en el esquema de reacción 3, en donde PG es un grupo protector adecuado:

5

ESQUEMA DE REACCIÓN 3



10

La amidina (c) es fácilmente producida a partir de nitrilos. Más específicamente, el clorhidrato de hidroxilamina disuelto en un solvente adecuado, tal como agua, se hace reaccionar con cianopiperidina (g) en la presencia de una base tal como carbonato de sodio en un solvente adecuado, tal como en metanol y se expone a calor para proporcionar la hidroxycarbamimidoil-piperidina (h). La hidroxycarbamimidoilpiperidina (h) en un solvente adecuado, tal como ácido acético, es entonces hidrogenada vía catalizador de paladio en la presencia de anhídrido acético bajo presión reducida para proporcionar la amidina (e).

25

Alternativamente, se forma ácido carboximídico (j)

disolviendo cianopiperidina (g) en un solvente adecuado, tal como metanol, enfriamiento, después se hace reaccionar con gas de cloruro de hidrógeno. La amidina es entonces producida tratando ácido carboximídico (j) con amoníaco en metanol, después se satura la mezcla con gas de amoníaco.

El experto en la técnica apreciará que no todos los sustituyentes en los compuestos de Fórmula I, tolerarán ciertas condiciones de reacción empleadas para sintetizar los compuestos. Estas porciones pueden ser introducidas en un punto conveniente en la síntesis, o pueden ser protegidos y después desprotegidos como sea necesario o deseado. El experto en la técnica también apreciará que los grupos protectores pueden ser removidos en cualquier punto conveniente en la síntesis de los compuestos de la presente invención. Los métodos para introducir y remover grupos protectores de nitrógeno, son bien conocidos en la técnica; véase por ejemplo, Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley and Sons, New York, Chapter 7 (1999). Además, el experto en la técnica apreciará que en muchas circunstancias, el orden en el cual son introducidas las moléculas, no es crítico. El orden particular de etapas requeridas para producir los compuestos de Fórmula I, es dependiente del compuesto particular a ser sintetizado, el compuesto de partida y la confiabilidad relativa de las porciones sustituidas.

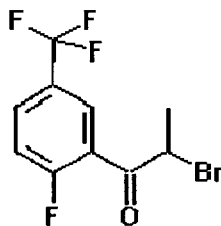
MS

Las abreviaturas, símbolos y términos usados en los ejemplos y ensayos, tienen los siguientes significados: BuOH = butanol, DCM = diclorometano, DMF = N,N-dimetilformamida, EtOAc = acetato de etilo, EtOH = etanol, MeOH = metanol, Pd(OH)₂/C = hidróxido de paladio en carbono (catalizador Pearlman), h = hora(s), LDA = diisopropilamida de litio, EDCI = clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, Et₂O = éter dietílico, Et₃N (o TEA) = trietilamina, NaBH(OAc)₃ = triacetoxiborohidruro de sodio, TBAF = fluoruro de tetrabutylamonio, Tf₂O = anhídrido trifluorometansulfónico, THF = tetrahidrofurano.

Preparación 1

2-Bromo 1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona

15



Se agregó lentamente una solución de bromo (3.34 g, 0.95 equiv.) en diclorometano (80.00 ml) a una solución de 2-fluoro-5-(trifluorometil)propiofenona (5 g, 22.03 mmol) en diclorometano (80 ml), se agitó de manera que el color marrón del bromo solo desaparece. La mezcla de reacción con NaHCO₃, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra para proporcionar 6.22 g del material crudo.

116

EM(ER): $m/z = 301.2$ [M+2H].

Los compuestos de las Preparaciones 2-5-D pueden ser descritos esencialmente como se describe en la Preparación 1.

5	Preparación	Compuesto	EM(ER) : m/z [M+2H]
	2	2-Bromo-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona	301.2
	3	2-Bromo-1-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-etanona	285.2
	4	2-Bromo-1-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etanona	287.2
10	5	2-Bromo-1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etanona	287.2
	5-A	2-Bromo-1-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona	281
	5-B	2-Bromo-1-(3-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona	281.2
	5-C	2-Bromo-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-propan-1-ona	265.2
	5-D	2-Bromo-1-(3-fluorofenil)-propan-1-ona	231.2

15

Preparación 6

Clorhidrato de 2-Amino-1-(3-(trifluorometil)fenil)etanona

Se agregó bromuro de 3-(trifluorometil)fenacilo (10 g, 37.4 mmol) a una solución de hexametilentetramina (HMTA) (5.80 g, 41.3 mmol) en tetracloruro de carbono (100 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Lo filtrado se precipitó y se suspendió la pasta de filtro en etanol (200 ml). Se diluyó la mezcla con ácido clorhídrico concentrado (28 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró lo precipitado, y lo filtrado se

117
concentró en vacío para proporcionar un sólido blancuzco.
Los sólidos se recrystalizaron de ácido clorhídrico
concentrado caliente al 1% en 2-propanol tomando cuidado de
no enfriar por debajo de la temperatura ambiental para
5 proporcionar clorhidrato de 2-amino-1-(3-
(trifluorometil)fenil)etanona (7.67 g, 86%).

EM(APCI): $m/z = 204$ [M + H].

Los compuestos de las Preparaciones 7-16 pueden ser
descritos esencialmente como se describe en la Preparación 6.

10

15

20

Preparación	Compuesto	Datos Físicos
7	clorhidrato de 2-Amino-1-(4-(trifluorometil)-fenil)etanona	EM (APCI): $m/z = 204$ [M + H]
8	clorhidrato de 2-Amino-1-feniletanona (titulado de propanol caliente)	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80-8.10 (br s, 3H), 8.02 (dd, $J = 1.0, 8.5$ Hz, 2H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 4.59 (s, 2H)
9	clorhidrato de 2-Amino-1-(4-clorofenil)etanona	^1H RMN (DMSO- d_6) δ 8.05-8.02 (m, 2H), 7.69-7.66 (m, 2H), 4.59 (s, 2H)
10	clorhidrato de 2-Amino-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanona	^1H RMN (DMSO- d_6) δ 8.44-8.35 (m, 2H), 7.98-7.80 (m, 1H), 5.11-4.90 (m, 2H), 4.73-4.68 (m, 2H)
11	clorhidrato de 2-Amino-1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etanona	^1H RMN (DMSO- d_6) δ 8.55-8.40 (br s, 2H), 8.15 (d, $J = 18$ Hz, 2H), 7.98-7.80 (m, 1H), 5.11-4.90 (m, 2H), 4.73-4.68 (m, 2H)

25

18

Preparación	Compuesto	Datos Físicos
12	clorhidrato de 2-Amino-1-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etanona	^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ : 3.93 (2H, s), 7.41 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.10 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.18 (3H, s).
13	clorhidrato de 2-Amino-1-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-etanona	EM(ER): m/z = 238.2 [M + H]
14	clorhidrato de 2-Amino-1-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-etanona	EM(ER): m/z = 222.2 [M + H]
15	clorhidrato de 3-(2-Amino-acetil)-benzonitrilo	^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ : 4.62 (2H, s), 7.81-7.77 (1H, m), 8.18 (1H, d, J = 7.6Hz), 8.28 (1H, d, J = 8.4Hz), 8.50 (1H, s), 8.56 (3H, s).
16	clorhidrato de 4-(2-Amino-acetil)-benzonitrilo	^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ : 4.62 (2H, s), 8.06 (2H, d, J = 8.4Hz), 8.16 (2H, d, J = 8.4Hz), 8.54 (3H, s).

Preparación 17

2-Amino-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etanona

Se agregó azida de sodio (583 mg, 8.96 mmol) a una solución de bromuro de 3-(trifluorometoxi)-fenacilo (2.17 g, 7.66 mmol) en metanol (20 ml). Se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Se concentró la mezcla en vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (10 ml). Se secó la capa orgánica (Na_2SO_4), filtró, y se concentró lo filtrado en vacío para proporcionar 2-azido-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etanona (1.70 g, 91%). ^1H -RMN (CDCl_3): δ 7.83 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.49 (m,

1H), 4.55 (s, 2H).

Se agregó paladio en carbono (720 mg, 10% Pd/C, 50% agua en peso) a una solución purgada con nitrógeno de 2-azido-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etanona (1.70 g, 6.93 mmol) en etanol (15 ml). Se purgó el matraz con hidrógeno (balón). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla sobre Celite®, se enjuagó el Celite® con etanol (3 x 30 ml), y lo filtrado se concentró en vacío para proporcionar 2-amino-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etanona crudo (1.56 g, 88%). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8.56 (br s, 2H), 8.07 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.76 (m, 2H), 4.63 (s, 2H).

Preparación 18

Sal de ácido toluen-4-sulfónico de 2-Amino-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona

Se agregó azida de sodio (640.94 mg; 1.05 equiv; 9.76 mmoles) en una porción a una solución de 2-Bromo-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona (2.78 g; 1.00 equiv; 9.30 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se filtraron los sólidos y se lavaron con THF. Se agregó la azida cruda (1.00 equiv; 9.30 mmoles; 2.43 g) a una solución de trifenilfosfina (1.06 equiv; 9.86 mmoles; 2.61 g) y ácido p-toluensulfónico (2.2 equiv; 20.47 mmoles; 3.56 g) en tetrahidrofurano (15 ml) bajo 20 °C. Se agitó la mezcla

120

durante la noche. Se filtró el sólido, después se lavó con THF para obtener 920mg (24%) del compuesto del título.

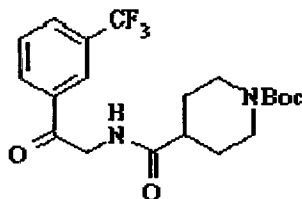
EM(ER): $m/z = 236.2$ [M + H].

Los compuestos de las Preparaciones 18A a 18-D pueden ser descritos esencialmente como se describe en la Preparación 18.

Preparación	Compuesto	EM(ER) : m/z [M+H]
18-A	sal del ácido toluen-4-sulfónico de 2-Amino-1-(4-trifluorometilfenil)-propan-1-ona	217.2
18-B	sal del ácido toluen-4-sulfónico 2-Amino-1-(3-trifluorometilfenil)-propan-1-ona	217
18-C	sal del ácido toluen-4-sulfónico de 2-Amino-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-propan-1-ona	210
18-D	sal del ácido toluen-4-sulfónico de 2-Amino-1-(3-fluorofenil)-propan-1-ona	167

Preparación 19

4-(2-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenil)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato *terc*-butílico



Se agregó N-metilmorfolina (13.0 ml, 118 mmol) a una solución de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (11.2 g, 48.8 mmol) en THF (400 ml) a -10°C y se agitó por 5 min. Se agregó cloroformiato de isobutilo (5.1

121

ml, 38.8 mmol) y se continuó la agitación a -10 °C por 2 h. Se agregó clorhidrato de 2-amino-1-(3-(trifluorometil)fenil)etanona (9.35 g, 39.0 mmol) y se continuó la agitación por 1 h. Se agregó cloruro de metileno (500 ml) a la mezcla y se filtró. Se lavó lo filtrado con bicarbonato de sodio acuoso saturado (400 ml) y se concentró en vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (columna 330 g RediSep, eluyendo con un gradiente de 0% hasta 100% de acetato de etilo:hexano, 6.0 l) para proporcionar 4-(2-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenil)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato *terc*-butílico (9.72 g, 60%).

EM (APCI): $m/z = 315$ $[M - C_5H_8O_2 + H]^+$.

Los compuestos de las Preparaciones 20-25 pueden ser descritos esencialmente como se describe en la Preparación 19.

20

Preparación	Compuesto	Datos Físicos EM(APCI)
20	4-(2-oxo-2-(4-(trifluorometil)fenil)-etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato <i>terc</i> -butílico	$m/z = 315$ $[M - C_5H_8O_2 + H]^+$
21	4-(2-oxo-2-feniletílcarbamoil)-piperidin-1-carboxilato <i>terc</i> -butílico	$m/z = 247$ $[M - C_5H_8O_2 + H]^+$
22	4-(2-(4-clorofenil)-2-oxoetilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato <i>terc</i> -butílico	$m/z = 280$ $[M - C_5H_8O_2 + H]^+$

25

122

Preparación	Compuesto	Datos Físicos EM (APCI)
23	4-(2-(2,4-diclorofenil)-2-oxoetilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato <i>terc</i> -butílico	$m/z = 315$ [M - C ₅ H ₈ O ₂ + H] ⁺
24	4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoetilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato <i>terc</i> -butílico	$m/z = 433$ [M + H]
25	4-(2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-oxoetilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato <i>terc</i> -butílico	$m/z = 433$ [M + H]

Preparación 26

4-(2-oxo-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato *terc*-butílico

Se agregó trietilamina (1.1 ml, 7.89 mmol) y
 15 clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
 (EDC) (1.51 g, 7.87 mmol) a una solución de 2-amino-1-(3-
 (trifluorometoxi)fenil)etanona (1.56 g, 6.10 mmol) y ácido 1-
 (terc-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (1.66 g, 7.24
 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) a 0°C. Se agitó a 0°C por 3 h,
 20 después a temperatura ambiente durante la noche. Se
 concentró la mezcla en vacío. Se purificó el residuo por
 cromatografía en gel de sílice (80 g SiO₂ eluyendo con 50%
 acetato de etilo/ hexanos, 1 l) para proporcionar 4-(2-oxo-2-
 (3-(trifluorometoxi)fenil)etilcarbamoil)piperidin-1-
 25 carboxilato *terc*-butílico (1.50 g, 57%).

123

EM (APCI): $m/z = 331$ $[M - C_5H_8O_2 + H]^+$.

Preparación 27

5 Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(4-Fluoro-3-
trifluorometil-fenil)-1-metil-2-oxo-etilcarbamoil]-piperidin-
1-carboxílico

Se agregó dimetilformamida (20 ml) a una mezcla de sal del ácido toluen-4-sulfónico de 2-amino-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona (900 mg; 1.00 equiv; 2.21
10 mmoles) y ácido 1-Boc-piperidin-4-carboxílico (Boc-Inp-OH) (613.96 mg, 1.20 equiv; 2.65 mmoles) a temperatura ambiente. Se agregó N-metilmorfolina (6.00 equiv; 13.26 mmoles; 1.46 ml) a la solución anterior, después anhídrido cíclico del ácido 1-propanfosfónico (1.50 equiv; 3.31 mmoles; 862.14 μ l)
15 a 0°C. Se calentó la mezcla a temperatura ambiente mientras se agitó por una hora. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó con agua, ácido cítrico 1 M, agua, NaHCO₃ saturado, y cloruro de sodio acuoso saturado y se secó sobre Na₂SO₄. Se purificó el residuo disolviendo en CH₂Cl₂, cargando sobre una
20 columna de gel de sílice y eluyendo con EtOAc para dar 500mg (51%) del compuesto del título.

EM(ER): $m/z = 445.2$ $[M - H]$.

Los compuestos de las Preparaciones 28-32 pueden ser descritos esencialmente como se describe en la
25 Preparación 27.

pl

5

10

15

20

Preparación	Compuesto	EM(ER)
28	éster terc-butílico del ácido 4-[2-(4-Ciano-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-piperidin-1-carboxílico	$m/z = 372$ [M ⁺ +H]
29	éster terc-butílico del ácido 4-[2-(3-Ciano-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-piperidin-1-carboxílico	$m/z = 372$ [M ⁺ +H]
30	éster terc-butílico del ácido 4-[2-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-piperidin-1-carboxílico	$m/z = 449$ [M ⁺ +H]
31	éster terc-butílico del ácido 4-[2-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-piperidin-1-carboxílico	$m/z = 433$ [M ⁺ +H]
32	éster terc-butílico del ácido 4-[2-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-piperidin-1-carboxílico	$m/z = 433$ [M ⁺ +H]
32-A	4-(1-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamoil)-piperidin-1-carboxilato terc-butílico	$m/z = 428.2$ [M ⁺ +H]
32-B	4-(1-oxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamoil)-piperidin-1-carboxilato terc-butílico	$m/z = 428$ [M ⁺ +H]
32-C	4-(1-oxo-1-(3-cloro-4-fluorofenil)propan-2-ilcarbamoil)-piperidin-1-carboxilato terc-butílico	$m/z = 412$ [M ⁺ +H]
32-D	4-(1-oxo-1-(3-fluorofenil)propan-2-ilcarbamoil)-piperidin-1-carboxilato terc-butílico	$m/z = 378$ [M ⁺ +H]

Preparación 33

4-(4-(3-(Trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina

Se calentó en microondas una mezcla de 4-(2-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenil)-etilcarbamoil)piperidin-1-

PS

carboxilato *terc*-butílico (2.5 g, 6.09 mmol) y NH₄Cl (1.68 g, 31.4 mmol) en etanol (20 ml) a 300W, 120 °C, y 200 PSI por 16 h en un aparato de microondas CEM Discover. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se repitió el procedimiento
5 con una segunda porción de 4-(2-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenil)etilcarbamoil)-piperidin-1-carboxilato *terc*-butílico (2.35 g, 5.67 mmol) y NH₄Cl (1.8 g, 33.6 mmol) en etanol (20 ml) utilizando el mismo microondas y programa de calentamiento. Se enfrió la mezcla a temperatura
10 ambiente. Se repitió el procedimiento anterior con una tercera porción de 4-(2-oxo-2-(3-(trifluorometil)fenil)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato *terc*-butílico (2.0 g, 4.82 mmol) y NH₄Cl (1.34 mg, 25.0 mmol) en etanol (15 ml) a 300W, 160 °C, y 200 PSI por 12 h en un
15 aparato de microondas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se combinaron los lotes, adsorbieron sobre gel de sílice, y se concentró en vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (120 g columna RediSep, eluyendo con un gradiente de 0% hasta 100% CMA:cloruro de
20 metileno, 31) para proporcionar 4-(4-(3-(trifluorometil)fenil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidina (3.40 g, 75%).

EM (APCI): m/z = 296 [M + H].

Los compuestos de las Preparaciones 34-35 pueden
25 ser descritos esencialmente como se describe en la

728

Preparación 33.

Preparación	Compuesto	Datos Físicos
34	4-(4-(4-(Trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina	EM (APCI): $m/z = 296$ [M + H]
35	4-(4-(2,4-Diclorofenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina	EM (ES): $m/z = 296$ [M + H]

Preparación 36

Clorhidrato de 4-(4-Fenil-1H-imidazol-2-il)piperidina

10 Se calentó en microondas una mezcla de 4-(2-oxo-2-feniletilcarbamoil)-piperidin-1-carboxilato *terc*-butílico (1.0 g, 2.88 mmol) y NH₄Cl (0.462 g, 8.65 mmol) en etanol (12 ml) a 300W, 160 °C, y 14 bar por 11 h en un microondas Químico Personal. Se enfrió la mezcla a temperatura
15 ambiente, se agregó gel de sílice (5 ml), y se concentró la mezcla en vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (80 g columna RediSep, se eluyó con un gradiente de 0% hasta 100% CMA/cloruro de metileno durante 60 min, 60 ml/min) para proporcionar 4-(4-fenil-1H-imidazol-2-
20 il)piperidina (0.418 g, 64%) como un sólido blancuzco. Se agregó 4-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)piperidina (0.060 g, 0.26 mmol) a cloruro de metileno (15 ml) y ácido clorhídrico concentrado (28 µL). Se agitó la mezcla por 45 min, después se concentró la mezcla en vacío para proporcionar clorhidrato
25 de 4-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)piperidina (0.070 g, 99%).

122

EM (APCI): $m/z = 228$ [M + H].

El compuesto de la Preparación 37 puede ser descrito esencialmente como se describe en la Preparación 36.

5	Preparación	Compuesto	Datos Físicos
	37	clorhidrato de 4-(4-(4-Clorofenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)piperidina	EM (APCI): $m/z = 262$ [M + H]

Preparación 38

10 Clorhidrato de 4-(4-(4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidina

Se calentó en microondas una mezcla de 4-(2-oxo-2-(4-(trifluorometil)fenil)-etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato *terc*-butílico (1.7 g, 3.92 mmol) y NH₄Cl (0.579 g, 10.8 mmol) en etanol (17 ml) a 300W, 120 °C, y 14 bar por 15 12 h en un microondas Químico Personal. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se agregó gel de sílice (20 g). Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (330 g columna RediSep, se eluyó con un gradiente de 0% a 100% CMA/cloruro de metileno durante 30 min y se mantuvo a 100% 20 CMA por 30 min adicionales, 100 ml/min) para proporcionar 4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidina (600 mg, 51%). EM (APCI): $m/z = 314$ [M + H].

se suspendió 4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidina (250 mg, 25 0.80 mmol) en metanol (20 ml) y se agregó cloruro de

125

hidrógeno (2 M en éter dietílico, 0.798 ml, 0.80 mmol). Se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Se concentró la mezcla en vacío, y se agregó agua (15 ml) y acetonitrilo (5 ml). Se secó por congelamiento la mezcla para proporcionar un sólido blancuzco. El sólido se secó en vacío a 100 °C por 2 h para proporcionar clorhidrato de 4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidina como un sólido blancuzco (220 mg, 79%).

EM (APCI): $m/z = 314$ [M + H].

10

Preparación 39

Clorhidrato de 4-(4-(3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidina

Se calentó en microondas una mezcla de 4-(2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-oxoetilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato *terc*-butílico (517 mg, 1.19 mmol) y NH₄Cl (350 mg, 6.54 mmol) en etanol (2 ml) a 300W, 120 °C, y 200 PSI con energía máxima por 12 h en un microondas CEM Discover. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se agregó gel de sílice (~5 g). Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (40 g columna RediSep, se eluyó con un gradiente de 0% hasta 100% CMA/cloruro de metileno durante 60 min, 40 ml/min) para proporcionar 4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidina (228 mg, 61%) como un sólido blancuzco. EM (APCI): $m/z = 314$ [M +

H].

Se disolvió el producto (29 mg) en metanol (2 ml) y se agregó cloruro de hidrógeno (2 M en éter dietílico, 95 µl) y se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La mezcla se concentró en vacío, se agregó agua (10 ml), y se secó por congelamiento para proporcionar clorhidrato de 4-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina (29 mg) como un sólido blancuzco.

EM (APCI): $m/z = 314$ [M + H].

10

Preparación 40

4-(4-(3-(Trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina

Se agregó 4-(2-oxo-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)etilcarbamoil)-piperidin-1-carboxilato terc-butílico (1.50 g, 3.48 mmol) a una mezcla de acetato de amonio (1.40 g, 18.1 mmol), y ácido glacial acético (10 ml) y se calentó a reflujo por 15 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y concentró en vacío. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (50 ml) y se ajustó a pH 8 con NaHCO₃ saturado. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, secaron (Na₂SO₄), filtraron, y se concentraron en vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (80 g, eluyendo con un gradiente de 10% a 20% metanol/acetato de etilo, 1.5 l) para proporcionar 4-(4-(3-

15

20

25

120

(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidina (491 mg, 45%).

EM (APCI): $m/z = 312$ [M + H].

5

Preparación 41

Éster terc-butílico del ácido 4-(N-Hidroxycarbamimidoil)-piperidin-1-carboxílico.

Se disolvió clorhidrato de hidroxilamina (1.65 g; 4.99 equiv; 23.74 mmoles) en agua (5 ml) y se agregó
10 carbonato de sodio (2.53 g; 23.87 mmoles). Se colocó éster
terc-butílico del ácido 4-ciano-piperidin-1-carboxílico (1 g; 1.00 equiv; 4.76 mmoles)(Astatech) en un vial pequeño y se
disolvió en metanol (6 ml; 148.25 mmoles), después se agregó
al matraz que contiene la hidroxilamina. Se calentó la
15 mezcla a reflujo con agitación y se mantuvo por 3 h. Se
removió el metanol por evaporación y la capa acuosa se
extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se lavaron los
orgánicos combinados con agua (1 x 100 ml), se secaron sobre
sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron a un sólido
20 blanco. Se secó bajo presión reducida para obtener 1.05 g
(91%) del compuesto del título como un sólido blanco.

CLEM: $m/z = 188.2$ [M - tBu, M + H]

131

Preparación 42

Éster terc-butílico del ácido 4-Cabamimidoil-piperidin-1-carboxílico

Se disolvió éster terc-butílico del ácido 4-(N-
5 Hidroxicarbamimidoil)-piperidin-1-carboxílico (9.7 g 1.00
equiv; 39.9 mmoles) en metanol (300 ml) y se agregó ácido
acético (2 equiv, 79.73 mmoles; 4.6 ml), y metanol, lavado
con Níquel Raney (2.7 g). La reacción se calentó a 50°C,
después se hidrogenó con 1 ATM de gas de hidrógeno por 4.5
10 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y
se concentró bajo presión reducida. Se suspendió el sólido
en éter dietílico, se filtró y secó bajo presión reducida
para dar 10.39 g de éster terc-butílico del ácido 4-
cabamimidoil-piperidin-1-carboxílico.
15 EM (ES): $m/z = 228$ [M + H].

Preparación 43

Sal del ácido acético del éster terc-butílico del ácido 4-Cabamimidoil-piperidin-1-carboxílico

20 Se agregó 10% Pd/C (0.079 g; 37.12 μ moles) a éster
terc-butílico del ácido 4-(N-Hidroxicarbamimidoil)-piperidin-
1-carboxílico (805 mg; 1.00 equiv; 3.31 mmoles) en ácido
acético (15 ml; 261.77 mmoles) y anhídrido del ácido acético
(0.5 ml; 5.29 mmoles). Se hidrogenó a temperatura ambiente
25 por 7 hr a 20 PSI. Se purgó el matraz con nitrógeno para

132

proporcionar 1.2 g de una espuma. Se trituro con acetonitrilo y se filtró para proporcionar 270mg (28%) del producto como un sólido blanco.

EM (ES): $m/z = 228.0$ [M + H].

5

Preparación 44

Éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-Clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico.

Se suspendió sal del ácido acético del éster terc-butílico del ácido 4-Diaminometil-piperidin-1-carboxílico (685 mg ; 1.00 equiv; 2.38 mmoles) en dimetilformamida (10 ml; 129.33 mmoles) y se agregó carbonato de potasio en polvo (1400 mg; 10.13 mmoles). Se agitó 10 minutos a temperatura ambiente, después se agregó 2-Bromo-1-(3-cloro-fenil)-etanona (1400 mg; 6.00 mmoles) disuelta en 4 ml DMF por goteo a la amidina a temperatura ambiente. Después de 3 h, se diluyó la reacción con acetato de etilo y se lavó con 50% bicarbonato de sodio acuoso. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a un aceite crudo. Se purificó usando cromatografía ISCO sobre una columna biotage 40M, eluyendo con un gradiente de DCM a 6% MeOH/DCM. Se concentraron las fracciones apropiadas para dar un 20% de rendimiento de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-Clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico. EM (ES): $m/z = 262.0$ [M + H].

133

Se disolvió éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-Cloro-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (171 mg; 472.54 μ moles) en diclorometano (3 ml; 46.80 mmoles) y lentamente se agregó cloruro de hidrógeno (4 ml; 16.00 mmoles) (4M HCl en dioxano) a temperatura ambiente. Se agitó la solución 1 h. Se concentró en vacío (2 x DCM) para dar la sal de clorhidrato de 4-[4-(3-Cloro-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-piperidina.

EM (ES): $m/z = 262.0$ [M + H].

Los compuestos de las Preparaciones 45-47 pueden ser descritos esencialmente como se describe en la Preparación 44.

Preparación	Compuesto	EM (ES): $m/z = [M + H]$
45	sal de clorhidrato de 4-[4-(2,4-Difluoro-fenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidina	264.0
46	clorhidrato de 4-[4-(3-Cloro-5-fluoro-fenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidina	280.0
47	clorhidrato de 4-[4-(3-Nitro-fenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidina	273.2
47-A	4-(4-(3-bromofenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato terc-butílico	408.0

Preparación 48

Se agregó 4-Cianopiperidina (7.19 g; 1.00 equiv; 65.269 mmoles); benzaldehído (1.05 equiv; 68.533 mmoles; 7.0

734

ml), después triacetoxiborohidruro de sodio (1.3 eq, 84.85 mmoles; 18.73 g) a 2%(v/v) ácido acético en tetrahidrofurano (435 ml) y se agitó rápidamente hasta terminación. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, cloruro de sodio acuoso saturado, se secó con MgSO_4 , filtró, evaporó bajo presión reducida para dar 13.0 g de aceite. Se disolvió en éter (~300 ml), filtró, y lentamente se agregó 60 ml de 1M HCl en éter. Se enfrió en un baño de hielo. Filtró, enjuagó con éter, se secó bajo vacío y se colectó 13.616 g (57.51 mmol, 88%) de 1-bencil-piperidin-4-carbonitrilo.

EM (ES): $m/z = 201$ [M + H].

Preparación 49

15 Clorhidrato del éster metílico del ácido 1-Bencil-piperidin-4-carboximídico

Se disolvió clorhidrato de 1-Bencil-piperidin-4-carbonitrilo (1.00 equiv; 57.3 mmoles; 13.57 g) en 75 ml de MeOH y se enfrió en un baño de hielo. Se saturó con gas de HCl por 25 minutos, después se removió el baño de hielo y se agitó por 3 horas. Se evaporó bajo presión reducida para dar 17.47 g (65.0 mmol, 113%) de clorhidrato del éster metílico del ácido 1-bencil-piperidin-4-carboximídico.

EM (ES): $m/z = 233$ [M + H].

123

Preparación 50

Diclorhidrato de 1-Bencil-piperidin-4-carboximidina

Se disolvió clorhidrato del éster metílico del ácido 1-bencil-piperidin-4-carboximídico (17.47 g 1.00 equiv;
5 65 mmoles) en 2M amoníaco en metanol (~350 ml). Se saturó con gas de amoníaco por 15 min. Se agitó por 18 horas y evaporó. Se co-evaporó con metanol seco. Se secó bajo alto vacío para dar 18.29 g (63.03 mmol, 97%) de diclorhidrato de 1-bencil-piperidin-4-carboximidina como un sólido amarillo
10 ligero.
EM (ES): $m/z = 218$ [M + H].

Preparación 51

1-Bencil-4-[5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]- 15 piperidina

Se disolvió diclorhidrato de 1-bencil-piperidin-4-carboximidina (2 g; 1.00 equiv; 6.89 mmoles) en dimetilformamida (90 ml). Se agregó carbonato de potasio en polvo (4 equiv; 27.56 mmoles; 3.8095 g) y se calentó a ~45
20 °C. Se agregó bromuro de 3-cloro-4-fluoro-fenacilo (2.00 equiv; 13.782 mmoles; 3.5366 g) en 8 ml con DMF por goteo durante 40 minutos. Se diluyó con 50 ml acetato de etilo, se agitó 5 min y filtró. Se evaporó y dividió con acetato de etilo/bicarbonato de sodio saturado, se lavó la capa orgánica
25 con agua, después con cloruro de sodio acuoso saturado. Se

136

secó con MgSO_4 , se filtró y evaporó a una espuma roja. Se purificó sobre gel de sílice instantáneo con 0-10%MeOH/ACN. Las fracciones se combinaron para dar 1.9772 g (5.346 mmol, 78%) de 1-Bencil-4-[5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina.

EM (ES): $m/z = 370$ [M + H].

Los compuestos de las Preparaciones 52-53 pueden ser descritos esencialmente como se describe en la Preparación 51.

Preparación	Compuesto	EM (ES): $m/z =$ [M + H]
52	1-Bencil-4-[5-(3,4-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina	368
53	1-Bencil-4-[4-(4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina	336.0

Preparación 54

Diclorhidrato de 4-[5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina

Se disolvió 1-bencil-4-[5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina (1.00 equiv; 1.595 mmoles; 590 mg); N,N,N',N'-tetrametil-1,8-naftalendiamina (1 equiv; 1.595 mmoles; 341.8 mg) en 1,2-dicloroetano (12 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó cloroformiato de 1-cloroetilo (3 equiv; 4.785 mmoles; 517 μL) y se calentó a reflujo por 1 hora. Se enfrió a TA y se filtró a través de un obturador de gel de sílice de 1 cm, se enjuagó con DCM. Se evaporó para

127

dar 760 mg de una espuma. Se disolvió en MeOH y calentó a reflujo por 6 horas. Se evaporó para dar 556.3 mg (99%) de diclorhidrato de 4-[5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina como una espuma amarilla.

5 EM (ES): $m/z = 280$ [M + H].

Los compuestos de las Preparaciones 55-56 pueden ser descritos esencialmente como se describe en la Preparación 54.

10

Preparación	Compuesto	EM (ES): $m/z =$ [M + H]
55	diclorhidrato de 4-[5-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina	330
56	diclorhidrato de 4-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina	297

15

Preparación 57

4-[4-(4-Fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina

Se hidrogenó 1-Bencil-4-[4-(4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina en 20% Pd(OH)₂/C (catalizador Pearlman's) (0.15gm) en 125 ml de 2B EtOH, a 30°C por 23 h a 60 PSI. Se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite.

EM (ES): $m/z = 246.0$ [M + H].

25

150

Los compuestos de las Preparaciones 58-59 pueden ser descritos esencialmente como se describe en la Preparación 57.

5

Preparación	Compuesto	EM m/z = [M + H]	(ES): [M + H]
58	4-[4-(4-Metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina	-	258.0
59	4-[4-(3,4-Difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina (NH ₄ CO ₂)	-	264.0

10

Preparación 60

4-(4-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato terc-butílico

Se agregó 4-(4-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina (795 mg, 2.69 mmol) a una solución de CH₂Cl₂ (25 ml) y THF (25 ml) bajo nitrógeno seguida por trietilamina (0.985 ml, 5.64 mmol) y dicarbonato di-terc-butílico (650 mg, 2.96 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla en vacío y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (120 g columna RediSep, se eluyó con un gradiente de 0% a 100% de acetato de etilo/hexanos, durante 35 min, 85 ml/min) para proporcionar 4-(4-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato terc-butílico (550 mg, 51%) como un sólido blancuzco.

139

EM (APCI): $m/z = 396$ [M + H].

El compuesto de la Preparación 61 puede ser descrito esencialmente como se describe en la Preparación 60.

5

Preparación	Compuesto	Datos Físicos
61	4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato <i>terc-butílico</i>	EM (APCI): $m/z = 396$ [M + H].

Preparación 62

10

4-(1-metil-4-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato *terc-butílico*

15

Se agregó 4-(4-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato *terc-butílico* (540 mg, 1.36 mmol) a éter dietílico (100 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó hidruro de sodio (55 mg, 1.5 mmol, 60% en aceite mineral) a la mezcla seguida por yoduro de metilo (0.142 ml, 2.72 mmol). Se agitó la mezcla por 1 h a 0 °C y se calentó a temperatura ambiente. Se agregó THF (40 ml) y se agitó la mezcla por 12 h. Se concentró la mezcla, y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (120 g columna RediSep, se eluyó con un gradiente de 0% a 100% de acetato de etilo:hexano, durante 40 min, 85ml/min) para proporcionar 4-(1-metil-4-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato *terc-butílico* (425 mg, 76%).

20

EM (APCI): $m/z = 410$ [M + H].

25

El compuesto de la Preparación 63 puede ser

140

descrito esencialmente como se describe en la Preparación 62.

5

Preparación	Compuesto	Datos Físicos
63	4-(1-metil-4-(4-(trifluorometil)-fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato <i>terc-butílico</i>	EM (APCI): $m/z = 410$ [M + H]
63-A	4-(4-(3-bromofenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato <i>terc-butílico</i>	EM (ER): $m/z = 422$ (M+H)

Preparación 64

10

Diclorhidrato de 4-(1-Metil-4-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina

15

Se agregó cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 5 ml, 20 mmol) a una solución de 4-(1-metil-4-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato *terc-butílico* (400 mg, 1.10 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a 0 °C bajo nitrógeno y se agitó por 2 h. Se concentró la mezcla en vacío para proporcionar diclorhidrato de 4-(1-metil-4-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina (435 mg, >99%). EM (APCI): $m/z = 310$ [M + H].

20

El compuesto de la Preparación 65 puede ser descrito esencialmente como se describe en la Preparación 64.

Preparación	Compuesto	Datos Físicos
65	diclorhidrato de 4-(1-Metil-4-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina	EM (APCI): $m/z = 310$ [M + H]

25

25

Preparación 66

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

5 Se agregó acetato de amonio (3.24g, 41.63 mmoles) a
una solución de 4-(2-oxo-2-(4-(trifluorometil)fenil)etilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato
terc-butílico (600 mg, 1.00 equiv; 1.39 mmoles) en 1-Butanol
(7 ml), seguido por trietilamina (1 equiv; 193.40 µl). Se
10 agitó la mezcla a 160 °C en un tubo sellado por 2 horas. Se
removió el solvente en vacío co-evaporando con tolueno y
CH₂Cl₂. Se redisolvió lo crudo en EtOAc, se lavó con agua, se
secó sobre Na₂SO₄ y concentró. Se purificó el residuo vía
cromatografía de gel de sílice, eluyendo con EtOAc : Hexano
15 (6 : 4) para ofrecer 280 mg (49% rendimiento) del compuesto
del título.

CLEM: EM(IS): $m/z = 314.2$ [M + H].

Los compuestos de las Preparaciones 67-73 pueden
ser descritos esencialmente como se describe en la
20 Preparación 66.

742

5

10

15

20

Preparación	Compuesto	Datos Físicos
67	éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-metil-piperidin-1-carboxílico	EM (IS): m/z = 428.2 [M+H]
68	éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-Ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	EM (ES): m/z = 353.2 [M + H]
69	éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	EM (ES): m/z = 428.2 [M + H]
70	éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-Ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	EM (ES): m/z = 353.2 [M + H]
71	éster terc-butílico del ácido 4-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	EM (ES): m/z = 430.2 [M + H]
72	éster terc-butílico del ácido 4-[4-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	EM (ES): m/z = 414.2 [M + H]
73	éster terc-butílico del ácido 4-[4-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	EM (ES): m/z = 414.2 [M + H]
73-A	4-(5-metil-4-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-carboxilato Terc-butílico	EM (IS): m/z = 409.2 [M + H]
73-B	4-(5-metil-4-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-carboxilato Terc-butílico	EM (IS): m/z = 409.2 [M + H]
73-C	4-(5-metil-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-carboxilato Terc-butílico	EM (IS): m/z = 393.2 [M + H]
73-D	4-(5-metil-4-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-carboxilato Terc-butílico	EM (IS): m/z = 359.2 [M + H]

74B

Preparación 74

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

5 Se disolvió éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (860 mg, 2.08 mmoles) en éter dietílico (100 ml) bajo N₂. Se enfrió la solución a 0°C en un baño de hielo, y se agregó hidruro de sodio (1.1 equiv; 2.29 mmoles; 91.52 mg), seguido inyectando yoduro de metilo (2.00 equiv; 4.16 mmoles; 259.12 µL). Se agitó la mezcla por 1 hora a 0 °C, y después se calentó a temperatura ambiente. Se inyectó tetrahidrofurano (40 ml) en la mezcla anterior, y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla bajo presión reducida, y después se disolvió el residuo en EtOAc. Se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado. Se purificó el residuo vía cromatografía de gel de sílice, eluyendo con EtOAc : hexano (7:3) para ofrecer 270 mg (30% rendimiento) de un compuesto del título.

10

15

20 EM (IS): $m/z = 428.2$ [M + H].

Preparación 74-A

4-(1,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-carboxilato Terc-butílico

25 Se agregó hidróxido de potasio en polvo fresco

gelf

(193.45 mg, 2.93 mmols, 4 equiv) a una solución de 4-(5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxilato terc-butílico (300 mg, 0.73 mmoles) en dimetil sulfóxido (2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente por una hora, y se agregó yoduro de metilo (156 mg, 1.5 equiv) en una porción. Después de agitar por tres horas, se diluyó con AcOEt, se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado y se secó sobre Na₂SO₄. Se purificó el residuo vía cromatografía de gel de sílice, eluyendo con EtOAc : hexano (6:4) para ofrecer 210 mg (68% rendimiento) de un compuesto del título. EM (IS): $m/z = 423.2$ [M + H].

Los compuestos de las Preparaciones 74-B a 74-F pueden ser descritos esencialmente como se describe en la Preparación 74-A.

15

20

25

Preparación	Compuesto	EM (IS): $m/z = [M + H]$
74-B	4-(1,5-dimetil-4-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxilato Terc-butílico	423.2
74-C	4-(4-(3-cloro-4-(fluorofenil)-1,5-dimetil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxilato Terc-butílico	407.2
74-D	4-(4-(3-fluorofenil)-1,5-dimetil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxilato Terc-butílico	373.2
74-E	4-(4-(3,4-difluorofenil)-1-isopropil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato terc-butílico	
74-F	4-(1-isopropil-4-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato terc-butílico	

745

Preparación 75

Clorhidrato de 4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina

Se agregó cloruro de hidrógeno (2 ml, 12 M acuoso) a una solución de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (275 mg; 665.19 μ moles) en metanol (10 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, y después se concentró y secó para ofrecer 210 mg (90% de rendimiento) del compuesto del título.

EM (IS): $m/z = 314.2$ [M + H].

Los compuestos de las Preparaciones 76-83F pueden ser descritos esencialmente como se describe en la Preparación 75.

15

20

Preparación	Compuesto	EM (IS): $m/z = [M + H]$
76	diclorhidrato de 4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-metil-piperidina	328.2
77	clorhidrato de 4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina	328.2
78	sal de diclorhidrato de 4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina	328.2
79	sal de diclorhidrato de 4-(2-Piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il)-benzonitrilo	253.2

25

746

Preparación	Compuesto	EM (IS) : m/z = [M + H]
80	sal de diclorhidrato de 3-(2-Piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il)-benzonitrilo	253.2
81	sal de diclorhidrato de 4-[4-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina	330.2
82	sal de diclorhidrato de 4-[4-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina	314.2
83	sal de diclorhidrato de 4-[4-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina	314.2
83-A	sal de clorhidrato de 4-(1, 5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-piperidina	323.2
83-B	sal de clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-4-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-piperidina	323.2
83-C	sal de clorhidrato de 4-(4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-piperidina	307.2
83-D	sal de clorhidrato de 4-(4-(3-fluorofenil)-1,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-piperidina	273.2
83-E	sal de clorhidrato de 4-[4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-isopropil-1H-imidazol-2-il]-piperidina	
83-F	sal de clorhidrato de 4-(1-Isopropil-4-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-piperidina	
83-G	clorhidrato de 4-(4-(3-Bromofenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)-piperidina	322

248

Preparación 84

1-Bencil-4-[5-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperazina

Se calentó hemisulfato de 4-Bencilpiperazina-1-carboximidina (500 mg, 1.00 equiv; 1.580 mmoles); carbonato de sodio (4 equiv, 6.321 mmoles); dimetilformamida (10.5 ml), y acetona (110. ml) a reflujo. Se agregó 2-Bromo-1-[4-fluoro-3(trifluorometil)fenil]-1-etanona (1.00 equiv; 1.580 mmoles; 450 mg) en 4 ml acetona por goteo durante 15 minutos y se agitó la reacción por 30 minutos, después se enfrió a temperatura ambiente. Se filtró la reacción y se concentró bajo presión reducida, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con 20% bicarbonato de sodio saturado, agua, y cloruro de sodio acuoso saturado. Se secó con MgSO₄, se filtró y evaporó bajo presión reducida. Se purificó en gel de sílice con 2-5% 1M NH₃-MeOH/DCM para dar 262.0 mg (0.678mmol, 43%) del-1-Bencil-4-[5-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperazina.

EM (ES): $m/z = 405$ [M + H].

20

Preparación 85

1-[5-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperazina

Se combinó 1-Bencil-4-[5-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperazina (260 mg,

25

ms

1.00 equiv; 0.643 mmoles), 20 % en peso de Pd(OH)₂/C Degussa E101NE/W (250 mg); metanol (10 ml), ácido fórmico, sal de amonio (20 equiv, 12.8 mmoles; 810 mg) y se calentó a 50°C por 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. Se
5 filtró la mezcla de reacción a través de Celite®, evaporó bajo presión reducida y coevaporó una vez con metanol para dar 195.2 mg (0.621 mmol, 97%) de 1-[5-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-piperazina como una espuma amarilla.

10 EM (ES): $m/z = 315$ [M + H].

Preparación 86

1-Bencil-4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-etil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidina

15 Se agregó dimetil sulfóxido (0.3 M, 2.7 ml) a hidróxido de potasio en polvo (1.5 equiv, 1.217 mmoles; 68 mg). Se agregó 1-Bencil-4-[5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-piperidina (300 mg, 1.00 equiv; 0.811 mmoles), por goteo, se agregó yodoetano (1.1 equiv, 0.892 mmoles; 71
20 μ l) durante 8 min. Se agitó la reacción por 60 minutos, después se diluyó con agua (120 ml) más cloruro de sodio saturado (25 ml) y se extrajo cuatro veces con DCM. Se los extractos orgánicos se lavaron con agua, después con cloruro de sodio acuoso saturado, y se secaron con MgSO₄. Se filtró
25 y se purificó en gel de sílice con 10% de

11/19

metanol/acetonitrilo para dar 262 mg (0.659 mmol, 81%) de 1-Bencil-4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-etil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidina.

EM (ES): $m/z = 398$ [M + H].

5 Los compuestos de las Preparaciones 87-89 pueden ser descritos esencialmente como se describe en la Preparación 86.

10

Preparación	Compuesto	EM (ES) : $m/z =$ [M + H]
87	1-Bencil-4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidina	384
88	1-Bencil-4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-isopropil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidina	412
89	1-Bencil-4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il]-piperidina	412

15

Preparación 90

Clorhidrato de 4-[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-1-etil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidina

20 Se disolvió 1-Bencil-4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-etil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidina (263.3 mg, 1.00 equiv; 0.662 mmoles) y 1,8-Naftalendiamina, N,N,N',N'-Tetrametil- (0.05 equiv, 0.033 mmoles, 7.0 mg) en 1,2-Dicloro-etano (5 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó cloroformiato de 1-cloroetilo (1.2 equiv , 0.794 mmol; 0.086 ml). Se agitó
25 la reacción 10 minutos en un baño de hielo después se calentó

150

a reflujo por 20 minutos y se evaporó a sequedad. Se disolvió el residuo en metanol (5 ml) y reflujo por 45 minutos y se evaporó a sequedad para dar 268 mg (0.779 mmol, 118%) de clorhidrato de 4-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-etil-1H-imidazol-2-il]-piperidina.

EM (ES): $m/z = 308 [M + H]$.

Los compuestos de las Preparaciones 91-93 pueden ser descritos esencialmente como se describe en la Preparación 90.

10

Preparación	Compuesto	EM (ES): $m/z = [M + H]$
91	clorhidrato de 4-[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina	294
92	clorhidrato de 4-[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-imidazol-2-il]-piperidina	440.2
93	4-[4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina	278.0

15

Preparación 94

4-Cloro-5-fluoro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina

Se combinó 4-Cloropirrol[2,3-d]pirimidina (2.985g, 19.40mmol), [1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octanbis(tetrafluoroborato)] (Selectfluoro) (10.523g, 29.704 mmol)], acetonitrilo (200 ml), y ácido acético (40 ml) y se calentó a 70°C por 24 horas. Se monitoreó la pérdida de material de partida por CLAR después se concentró. Se agregó dos porciones de

20

25

151

tolueno (50 ml) y se evaporó. Se filtró el material crudo a través de una almohadilla de celite, se lavó con 1:1 EtOAc/CH₂Cl₂. Finalmente, lo filtrado se concentró y cromatografió en una columna de sílice eluyendo con 5 CH₂Cl₂/MeOH [gradiente 0-10% de MeOH]. Las fracciones se verificaron por EM y las fracciones del producto se combinaron para proporcionar 1.931g (58%) de 4-Cloro-5-fluoro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina.

EM (ES): $m/z = 172$ [M + H]

10

Preparación 95

4-Cloro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina

A una solución de alopurinol (20 g, 146.94 mmoles) en tolueno (205.71 ml), se agregó cloruro de fosforilo (68.27 15 ml, 734.68 mmoles) y diisopropiletilamina (56.38 ml, 323.26 mmoles) y se calentó la mezcla a 80°C por 2 horas. Se removió el solvente en vacío a la mitad y se vertió la mezcla en fosfato de potasio 2 M, dibásico (734.68 ml, 1.47 moles) en agua a 4°C. Se agitó la mezcla durante la noche a 20 temperatura ambiente. Se filtró lo precipitado a través de una almohadilla de celite y se lavó subsecuentemente con EtOAc. Se separó lo filtrado, se lavó la capa acuosa con más EtOAc, las capas orgánicas se unieron, se secaron sobre MgSO₄, filtraron y concentraron en vacío para proporcionar 4- 25 Cloro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (16 g, 70.45% de

rendimiento) como un sólido amarillo.

EM (APCI): $m/z = 155.1$ [M + H]

152

Preparación 95-A

5 4,6-Dicloropirimidina-5-carbaldehído

Se cargó DMF (8.9 ml, 1.3eq) en un matraz de fondo redondo y se enfrió a 0°C. Se agregó POCl₃ (32.6 ml, 4.0eq) a la reacción por goteo a 0°C. Se agitó la masa de reacción a 0°C por 1h. Se cargó 4,6-dihidroxi pirimidina (10.0g, 1.0eq) a la masa de reacción y se dejó llegar a temperatura ambiente lentamente. Se sometió a reflujo la masa de reacción por 4h y se monitoreó la reacción por CCD (10% acetona en DCM). Se concentró la masa de reacción bajo vacío y vertió la masa de reacción concentrada sobre hielo triturado. Se extrajo el producto con éter dietílico y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío para dar un sólido amarillo pálido como producto (6.2g, 40 %).

20 Preparación 95-B

1-(4,6-Dicloropirimidin-5-il)propan-1-ol

Se cargó 4,6-dicloro-pirimidina-5-carbaldehído (2.5g, 1.0eq) y tolueno (50 ml) en un matraz de fondo redondo. Se enfrió la masa de reacción a -10°C. Se agregó bromuro de etil magnesio (3M) en solución de THF (5.1 ml,

153

1.1eq) por goteo a -10°C . Lentamente se dejó a la masa de reacción llegar a TA en 1h. Se cargó solución de cloruro de amonio enfriada a la masa de reacción y se extrajo con éter dietílico. Se lavó la capa de éter con solución de cloruro de sodio acuoso saturado. La capa de éter se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar el producto deseado (2.3g, 79.3%).

El compuesto de la Preparación 95-C puede ser descrito esencialmente como se describe en la Preparación 95-B.

Preparación	Compuesto
95-C	1-(4,6-Dicloropirimidin-5-il)etanol

Preparación 95-D

15 4-Cloro-3-yodo-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina

Se cargó 4-cloro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (6.1g, 1.0eq), N-yodosuccinimida (NIS) (21.55g, 2.0eq) y DMF (213.5 ml) en un matraz de fondo redondo. Se agitó la masa de reacción a 50°C por 16h. Se monitoreó la reacción por CCD (10% acetona en DCM). Se concentró la masa de reacción bajo presión reducida. Se cargó acetato de etilo y se lavó con agua y cloruro de sodio acuoso saturado. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró la capa orgánica bajo presión reducida para dar 4-cloro-3-yodo-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (6.8g, 61.43%).

151

Preparación 95-E

4-Cloro-3-((trimetilsilil)etnil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina

Se cargó 4-cloro-3-yodo-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (5.4g, 1.0eq), trimetil silil acetileno (11.347g, 6.0eq), CuI (1.833g, 0.5eq), TEA (2.68 ml, 1.0eq), DMF (67.5 ml), y THF (202.5 ml) en un matraz de fondo redondo bajo atmósfera de argón. Se agitó la masa de reacción bajo atm argón por 30 min. Se cargó (PPh₃)₄Pd (2.225g, 0.1eq) y se agitó la masa de reacción a 35°C por 3h. Se monitoreó la reacción por CCD (10% acetona en DCM). Se concentró la masa de reacción bajo presión reducida. Se cargó acetato de etilo y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y cloruro de sodio acuoso saturado. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró la capa orgánica bajo presión reducida. Se purificó el compuesto por cromatografía en columna (malla 100-200 sílice, DCM - Acetona) para dar el producto deseado (1.81g, 36.14%).

Preparación 96

Ciclopropil-(4,6-dicloro-pirimidin-5-il)-metanol

Se agregó lentamente n-BuLi (2.37 g, 36.0 mmol) a una solución enfriada de diisopropilamina (3.72g, 36.0 mmol) en 50.0 ml THF a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción por 30 min a la misma temperatura, después se agregó 4,6-dicloropirimidina (5.0 g,

95

33.0 mmol) se disolvió en 15 ml de THF. Se agitó la mezcla de reacción resultante por 30 min adicionales a -78°C , después se agregó ciclopropan carbaldehído (2.58 g, 36.8 mmol). Se dejó la mezcla de reacción calentar a temperatura ambiente. Se agregó 50.0 ml de agua y se extrajo lo orgánico con acetato de etilo (3 x 50 ml), se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se concentró bajo presión reducida bajo vacío para dar Ciclopropil-(4,6-dicloro-pirimidin-5-il)-metanol (4.0 g, 54% de rendimiento). EM (APCI): $m/z = 220$ [M + H]

Preparación 97

Ciclopropil-(4,6-dicloro-pirimidin-5-il)-metanona

Se agregó óxido de cromo (VI) (5.84 g, 58.4 mmoles) en forma de porciones a ciclopropil-(4,6-dicloro-pirimidin-5-il)-metanol (4.0 g, 18.2 mmoles) en 80.0 ml de acetona a 0°C y se agitó por 30 min a 0°C . Después, se agregó alcohol isopropílico para apagar el exceso de reactivo y se agitó por otros 15 min a temperatura ambiente. Se enfrió a 0°C y vertió sobre solución saturada de NaHCO_3 . Se filtró a través de un lecho de Celite®, se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado. Se secaron y concentraron bajo reducción para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (2.0 g, rendimiento 50 %, 9.2 mmol). EM (ES): $m/z =$

156

218 [M + H].

Las siguientes Preparaciones pueden ser descritas esencialmente como se describe en la Preparación 97.

5

Preparación	Compuesto
97-A	1-(4,6-dicloropirimidin-5-il)propan-1-ona
97-B	1-(4,6-dicloropirimidin-5-il)etanona

Preparación 98

4-Cloro-3-ciclopropil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina

10

Se agregó hidrato de hidrazina (2.67 g, 53.4 mmol) lentamente a ciclopropil-(4,6-dicloro pirimidin-5-il)-metanona (9.66 g, 44.5 mmol) disuelta en 300 ml THF a temperatura ambiente y se agitó por 4 horas. Después de la terminación, se dividió la mezcla de reacción entre agua y acetato de etilo, se colectó la capa orgánica, se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo vacío. Se purificó el compuesto del título resultante pasando a través de una almohadilla corta de gel de sílice (malla 60-120) usando

15

Cloroformo/metanol (97:3) como eluente.

20

EM (ES): $m/z = 195$ [M + H].

Preparación 99

4-(3-Trifluorometil-fenil)-1H-imidazol

25

Se agregó formamida (15 ml; 32.72 equiv; 376.99

157

mmoles; 15.00 ml; 16.98 g) y 2-Bromo-1-(3-trifluorometil-fenil)-etanona (3.077 g; 1.00 equiv; 11.52 mmoles; 3.08 g) a un tubo sellado y se calentó a 185°C por 3 horas. Se vertió la reacción en NaHCO₃ y se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, 5 cloruro de sodio acuoso saturado y se secó sobre Na₂SO₄, filtró, y se concentró a sequedad. La mezcla cruda se tomó y se purificó por cromatografía instantánea en sílice eluyendo con diclorometano (DCM)/metanol 0-10%. Se colectó las fracciones con el producto y se removiò el solvente para dar 10 4-(3-Trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol (1.373 g; 0.56 equiv; 6.47 mmoles; 1.37 g; 56.16% de rendimiento).

EM (ES): $m/z = 213.0$ [M + H].

El compuesto de la Preparación 100 puede ser descrito esencialmente como se describe en la Preparación 99.

15

Preparación	Compuesto	Datos Físicos
100	4-(4-Trifluorometil-fenil)-1 <i>H</i> -imidazol	EM (ES): $m/z = 213.0$ [M + H]

Preparación 101

4-(3-Trifluorometil-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-
20 1*H*-imidazol

20

A un matraz de fondo redondo de 250 ml (ajustado con septo de caucho y manto de nitrógeno y barra agitadora) se agregó Tetrahidrofurano (30 ml; 368.66 mmoles; 30.00 ml; 26.58 g), 4-(3-Trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol (1.047 g; 1.00 equiv; 4.93 mmoles; 1.05 g) y se enfrió la mezcla a 0°C 25

156

con agitación y se mantuvo por 5 min. Se agregó hidruro de sodio (0.138 g; 1.11 equiv; 5.46 mmoles; 138.00 mg) al matraz y se agitó la reacción por 20 min. Se agregó cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1.15 ml; 1.31 equiv; 6.49 mmoles; 1.15 ml; 1.08 g) y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo y se descargó la fase acuosa. Se secó el material sobre Na₂SO₄, filtró, y se concentró a sequedad. Se purificó la mezcla cruda por cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano a partir de 10-60% EtOAc. Se combinaron las fracciones apropiadas y se concentraron para dar 4-(3-Trifluorometil-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol (1.178 g; 0.70 equiv; 3.44 mmoles; 1.18 g; 69.71% de rendimiento).

EM(ER): (m/z) = 343.2 [M+H].

El compuesto de la Preparación 102 puede ser descrito esencialmente como se describe en la Preparación 101.

20

Preparación	Compuesto	Datos Físicos
102	4-(4-Trifluorometil-fenil)-1-(2-trimetilsilan-il-etoximetil)-1H-imidazol	EM(ER): (m/z) = 343.2 [M+H]

25

154

Preparación 103

Éster terc-butílico del ácido 4-Hidroxi-4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

- 5 A un matraz de fondo redondo de 100 ml (ajustado con baño de enfriamiento, barra agitadora y manto de nitrógeno) se agregó 4-(3-Trifluorometil-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol (0.995 g; 1.00 equiv; 2.91 mmoles; 995.00 mg), n-butil Litio (2.8 ml; 1.54 equiv; 4.48 mmoles; 2.80 ml; 1.90 g), y Tetrahidrofurano (30 ml; 368.66 mmoles; 30.00 ml; 26.58 g) y se enfrió la mezcla a -78°C con agitación y se mantuvo por 30 min. Se agregó N-T-Butoxicarbonil-4-piperidona (0.706 g; 1.22 equiv; 3.54 mmoles; 706.00 mg) y se dejó la reacción calentar a
- 10 temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con CH₂Cl₂, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, filtró, y se concentró a sequedad. Se purificó la mezcla cruda por cromatografía instantánea sobre sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano a partir de 10-50% EtOAc. Se combinaron las fracciones
- 15 apropiadas y se concentraron para dar éster terc-butílico del ácido 4-Hidroxi-4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (1.248 g; 0.79 equiv; 2.30 mmoles; 1.25 g; 79.29% de rendimiento).
- 20 EM(ER): (m/z) = 542.2 [M+H].
- 25

160

El compuesto de la Preparación 104 puede ser descrito esencialmente como se describe en la Preparación 103.

5

Preparación	Compuesto	Datos Físicos
104	éster terc-butílico del ácido 4-Hidroxi-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	EM(ER): (m/z) = 542.2 [M+H]

Preparación 105

10

4-[4-(3-Trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-
piperidin-4-ol

A un vial de microondas, se agregó éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (0.453 g; 1.00 equiv; 836.28 μ moles; 453.00 mg), etanol (5 ml; 85.88 mmoles; 5.00 ml; 3.96 g), y cloruro de hidrógeno (5 ml; 5.00 mmoles; 1N acuoso) y se calentó a 70°C en un microondas con agitación y se mantuvo por 4 h. Se concentró la mezcla de reacción para dar la sal de 4-[4-(3-Trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-4-ol (0.32 g; 1.00 equiv; 832.84 μ moles; 320.00 mg; 99.59% de rendimiento).

20

EM(ER): (m/z) = 312.2 [M+H].

El compuesto de la Preparación 106 puede ser descrito esencialmente como se describe en la Preparación

25

161

105.

5

Preparación	Compuesto	Datos Físicos
106	4-[4-(4-Trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-4-ol	EM(ER): (m/z) = 312.2 [M+H]

Preparación 107

1-Metil-4-fenil-1H-imidazol

Se agregó 20 ml de dimetil sulfóxido (35 ml; 492.74 mmoles) a hidróxido de potasio en polvo (20.81 mmoles; 1.17 g). Se agregó 5-fenil-1H-imidazol (13.87 mmoles; 2.00 g) a temperatura ambiente y el sólido se disuelve rápidamente dando una solución naranja. Después de agitar por 5 min, se agregó yoduro de metilo (15.26 mmoles; 950.36 μ L) en una porción. Se agitó 4h a temperatura ambiente. Se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2X), después se lavaron los orgánicos con solución de cloruro de sodio acuoso saturado/agua (2X), se secaron sobre $MgSO_4$, filtraron, se evaporaron para dar 1.71g de un sólido amarillo. Se purificó lo crudo usando cromatografía ISCO sobre una columna biotage 40M eluyendo con un gradiente de 0.5%MeOH/DCM a 5%MeOH/DCM a una velocidad de flujo de 40 ml/min. Las fracciones del producto se secaron para dar 1.43g (65% de rendimiento) sólido blancuzco. (7% del regioisómero indeseado) EM(ER): (m/z) = 159.0 [M+H].

16A

Preparación 108

Diclorhidrato de 4-(1-Metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-
piperidin-4-ol

Se disolvió 1-metil-4-fenil-1H-imidazol (9.05
5 mmoles; 1.43 g) en tetrahidrofurano anhidro (30.00 ml) y la
mezcla se enfrió a -78 °C. Lentamente se agregó n-butil
litio (1.30 equiv; 11.77 mmoles; 7.35 ml) (1.6M en hexanos) y
la reacción se agitó a -78°C por 30 minutos después se agregó
una solución de THF (20ml) de N-T-butoxicarbonil-4-piperidona
10 (11.77 mmoles; 2.34 g) por goteo durante 20 min. Se dejó
agitar durante la noche con calentamiento a temperatura
ambiente. Se diluyó con DCM y cloruro de sodio acuoso
saturado/agua (50/50), (2x DCM), después se secó sobre MgSO₄.
Se filtró y se concentró a 3.8g de un aceite amarillo crudo.
15 Se purificó la reacción usando cromatografía ISCO sobre una
columna de Biotage 40M eluyendo con 50:50 EtOAc:Hex a una
velocidad de flujo de 40 ml/min. Las fracciones del producto
se concentraron a 2.00g de éster terc-butílico del ácido 4-
hidroxi-4-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-piperidin-1-
20 carboxílico como un sólido blanco. ES-EM (M+H) = 358.3. Se
disolvió en 5ml de diclorometano y se agregó cloruro de
hidrógeno (20.00 mmoles; 5.00 ml) (4M en dioxano) lentamente a
temperatura ambiente. Después de aproximadamente 5 min, la
solución llegó a ser turbia y se agregó 3ml de metanol para
25 dar la reacción nuevamente en solución. Después de 1h la

163

reacción es 95% completa. Se agregó 1ml de 4M HCl en dioxano y se agitó 15min. Se concentró a 2.1g de diclorhidrato de 4-(1-Metil-4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-piperidin-4-ol como un sólido amarillo ligero. EM(ER): (*m/z*) = 258.3 [*M*+*H*].

5

Preparación 109

4-Cloro-5-yodo-7*H*-pirrol[2,3-*d*]pirimidina

Se disolvió 6-cloro-7-desazapurina (10.75 g, 70 mmol) y N-yodosuccinimida (16.8 g, 75 mmol) en 400 ml de DMF
10 seco y se dejó a temperatura ambiente en la oscuridad durante la noche. Se evaporó el solvente. Se distribuyó el residuo oscuro entre 500 ml de acetato de etilo y 150 ml de 10 % Na₂SO₃. Se lavó la fracción orgánica con 10 % Na₂SO₃ (2x100 ml), solución saturada acuosa de cloruro de sodio (150 ml),
15 se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. Se cristalizó el residuo amarillo de etanol para proporcionar 16.2 g (83%) de 4-cloro-5-yodo-7*H*-pirrol[2,3-*d*]pirimidina como cristales blancuzcos. Se evaporó el licor madre, se disolvió en tolueno, y se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice
20 (7x 4 cm). Se lavó la columna con tolueno hasta que el eluante es incoloro, después se eluyó el compuesto del título con 5 % de acetato de etilo en tolueno para dar un adicional de 3.5 g del producto.

164

Preparación 110

4-(4-Cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-
metilbut-3-in-2-ol

Se cargó 4-cloro-5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina
5 (5.0g, 1.0eq), 2-metil-3-butin-2-ol (9.02g, 6.0eq), TEA
(1.68g, 0.93eq), CuI (1.36g, 0.4eq), DMF (62.5 ml) y THF
(187.5 ml) a TA bajo atmósfera de argón. Se agitó la masa de
reacción a TA bajo atmósfera de argón por 5min. Se cargó
Pd(PPh₃)₄ (1.03g, 0.05eq) y se agitó la masa de reacción a
10 45°C por 16h. Se monitoreó la reacción por CCD (65% CHCl₃:
23% Hexano: 12% Acetona). Se concentró la masa de reacción
bajo vacío. Se cargó acetato de etilo y dio un lavado con
agua y cloruro de sodio acuoso saturado. Se secó la capa
orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo vacío. Se
15 cristalizó el compuesto en 65% de CHCl₃:23% hexano:12%
Acetona para dar el compuesto deseado (3.35g, 79.7%).

El compuesto de la Preparación 111-112 puede ser
descrito esencialmente como se describe en la Preparación
110.

20

Preparación	Compuesto	Datos Físicos
111	3-(4-Cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)prop-2-in-1-ol	
112	4-Cloro-5-trimetilsilaniletinil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina	CLEM=250 (M+H)

165

Preparación 113

4-Cloro-5-(3-metil-3-(trimetilsililoxi)but-1-inil)-7H-
pirrol[2,3-d]pirimidina

Se cargó 4-(4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilbut-3-in-2-ol (3.35g, 1.0eq), imidazol (2.9g, 3.0eq), TEA (2.16g, 1.5eq) y éter dietílico (84 ml) a TA. Se enfrió la masa de reacción a 0°C y se agregó cloruro de trimetil sililo (1.53g, 1.0eq). Se agitó la masa de reacción a TA por 4h. Se monitoreó la reacción por CCD (5% MeOH en DCM). Se cargó agua DM enfriada y se extrajo con éter dietílico. Se lavó la capa de éter con cloruro de sodio acuoso saturado. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo vacío para dar el compuesto deseado (3.06g, 70%).

15

Preparación	Compuesto	Datos Físicos
114	4-Cloro-5-(3-(trimetilsililoxi)prop-1-inil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina	

EJEMPLO 1

20

Clorhidrato de 4-(4-(5-(2,4-Diclorofenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina

Se calentó una mezcla de 4-(4-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina (270 mg, 0.91 mmol), 4-cloro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (280 mg, 1.82 mmol), Et₃N (0.63 ml, 4.5 mmol), y 2-propanol (10 ml) a 90 °C durante la noche bajo

25

166

N₂. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se vertió en agua (100 ml). Se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂ (2×200 ml), se combinaron las capas orgánicas, y se lavaron con agua (50 ml). Se secó (Na₂SO₄) la capa orgánica, se filtró la mezcla, y lo filtrado se concentró en vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (25 g de SiO₂, se eluyó con CH₂Cl₂/CMA 4:1, 1000 ml) para proporcionar 4-(4-(5-(2,4-diclorofenil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1*H*-pirazol[3,4-*d*]pirimidina (304 mg, 80%). Se agregó ácido clorhídrico (2.0 M acuoso, 0.36 ml, 0.72 mmol) a una suspensión de 4-(4-(5-(2,4-diclorofenil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1*H*-pirazol[3,4-*d*]pirimidina (300 mg, 0.72 mmol) en metanol (7 ml). Se concentró la mezcla en vacío a sequedad. Se disolvió el residuo en metanol (2 ml) y se agregó éter dietílico (50 ml) para formar un precipitado. Se filtró lo precipitado, y se lavó la pasta de filtro con Et₂O. Se disolvió el sólido en metanol (10 ml) y removió el solvente en vacío a sequedad para proporcionar clorhidrato de 4-(4-(5-(2,4-diclorofenil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1*H*-pirazol[3,4-*d*]pirimidina (210 mg, 65%) como un sólido blancuzco. EM (APCI): *m/z* = 414 [M + H].

Los compuestos de los EJEMPLOS 2-33 pueden ser preparados esencialmente como se describe en el EJEMPLO 1.

169

5

10

15

20

EJEMPLO	Compuesto	Datos Físicos
2	clorhidrato de 4-(4-(4-(4-(Trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina	EM (APCI): $m/z = 414$ [M + H]
3	clorhidrato de 4-(4-(4-Fenil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina	EM (APCI): $m/z = 346$ [M + H]
4	clorhidrato de 4-(4-(4-(4-Clorofenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina	EM (APCI): $m/z = 380$ [M + H]
5	clorhidrato de 4-{4-[4-(3-(Trifluorometil)-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina	EM (APCI): $m/z = 414$ [M + H]
6	clorhidrato de 4-(4-(4-(4-fluoro-3-trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina	EM (APCI): $m/z = 432$ [M + H]
7	clorhidrato de 4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina	EM (IS): (m/z) = 431.41 [M+H]
8	clorhidrato de 6-{4-[5-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-9H-purina	EM (IS): (m/z) = 431.41 [M+H]

168

5

10

15

20

25

EJEMPLO	Compuesto	Datos Físicos
9	clorhidrato de 5-Fluoro-4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina	EM (IS): (m/z) = 449.40 [M+H]
10	clorhidrato de 4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina	EM (IS): (m/z) = 446.2 [M+H]
11	clorhidrato de 4-(4-(1-Metil-4-((3-trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina	EM (APCI): m/z = 428 [M + H]
12	clorhidrato de 4-(4-(1-metil-4-((4-trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina	EM (APCI): m/z = 428 [M + H]
13	clorhidrato de 4-(4-(4-(3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina	.EM (APCI): m/z = 432 [M + H]
14	clorhidrato de 4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-metil-piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina	EM (IS): (m/z) = 446.2 [M+H]
15	clorhidrato de 4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-metil-piperidin-1-il}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina	EM (IS): (m/z) = 445.2 [M+H]
16	diclorhidrato de 4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina	EM (IS): (m/z) = 445.2 [M+H]
17	diclorhidrato de 4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina	EM (IS): (m/z) = 446.2 [M+H]
18	diclorhidrato de 6-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-9H-purina	EM (IS): (m/z) = 446.2 [M+H]

169

5

10

15

20

25

EJEMPLO	Compuesto	Datos Físicos
19	diclorhidrato de 4-{2-[1-(3-Ciclopropil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-3H-imidazol-4-il}-benzonitrilo	EM (IS): (m/z) = 411.2 [M+H]
20	diclorhidrato de 4-{2-[1-(1H-Pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-3H-imidazol-4-il}-benzonitrilo	EM (IS): (m/z) = 371.2 [M+H]
21	diclorhidrato de 3-{2-[1-(1H-Pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-3H-imidazol-4-il}-benzonitrilo	EM (IS): (m/z) = 371.2 [M+H]
22	diclorhidrato de 3-{2-[1-(3-Ciclopropil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-piperidin-4-il]-3H-imidazol-4-il}-benzonitrilo	EM (IS): (m/z) = 411.22 [M+H]
23	diclorhidrato de 4-{4-[5-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina	EM (IS): (m/z) = 448.2 [M+H]
24	diclorhidrato de 4-{4-[5-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina	EM (IS): (m/z) = 432.2 [M+H]
25	diclorhidrato de 4-{4-[5-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina	EM (IS): (m/z) = 432.2 [M+H]
26	diclorhidrato de 4-{4-[5-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina	EM (IS): (m/z) = 432.2 [M+H]
27	diclorhidrato de 6-{4-[5-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-9H-purina	EM (IS): (m/z) = 432.2 [M+H]
28	diclorhidrato de 3-Ciclopropil-4-{4-[5-(4-fluoro-3-trifluoromethilfenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina	EM (IS): (m/z) = 472.2 [M+H]

170

5

10

15

20

25

EJEMPLO	Compuesto	Datos Físicos
29	diclorhidrato de 1-(1H-Pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-4-ol	EM (ES): (m/z) = 430.0 [M+H]
30	diclorhidrato de 1-(1H-Pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-4-ol	EM (ES): (m/z) = 430.0 [M+H]
30-A	diclorhidrato de 1-(7H-Pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-4-ol	ES-EM (M+H) = 429.0
30-B	diclorhidrato de 1-(9H-Purin-6-il)-4-(4-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-4-ol	ES-EM (M+H) = 430.0
30-C	diclorhidrato de 1-(7H-Pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-4-ol	ES-EM (M+H) = 429.2
30-D	diclorhidrato de 1-(9H-Purin-6-il)-4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-4-ol	ES-EM (M+H) = 430.0
31	clorhidrato de 6-{4-[4-(4-Trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-9H-purina	EM (ES): (m/z) = 414.0 [M+H]
32	clorhidrato de 6-{4-[4-(3-Trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-9H-purina	EM (ES): (m/z) = 414.0 [M+H]
33	clorhidrato de 4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina	EM (ES): (m/z) = 445.0 [M+H]
33-A	diclorhidrato de 4-(4-(1,5-dimetil-4-(4-trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (reacción de acoplamiento en dimetilformamida con diisopropiletilamina)	EM (APCI): m/z = 441 [M + H]

5

10

15

20

EJEMPLO	Compuesto	Datos Físicos
33-B	diclorhidrato de 4-(4-(1,5-dimetil-4-(3-trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina <i>(reacción de acoplamiento en dimetilformamida con diisopropiletilamina)</i>	EM (APCI): $m/z = 441$ [M + H]
33-C	diclorhidrato de 4-(4-(4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina <i>(reacción de acoplamiento en dimetilformamida con diisopropiletilamina)</i>	EM (APCI): $m/z = 425$ [M + H]
33-D	diclorhidrato de 4-(4-(4-(3-fluorofenil)-1,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina <i>(reacción de acoplamiento en dimetilformamida con diisopropiletilamina)</i>	EM (APCI): $m/z = 391$ [M + H]
33-E	clorhidrato de 6-{4-[4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-isopropil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-9H-purina	EM (APCI): $m/z = 424$ [M + H]
33-F	clorhidrato de 4-{4-[4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-isopropil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina	EM (APCI): $m/z = 424$ [M + H]
33-G	clorhidrato de 4-{4-[1-Isopropil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina	EM (APCI): $m/z = 455$ [M + H]
33-H	clorhidrato de 4-{4-[1-Isopropil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina	EM (APCI): $m/z = 456$ [M + H]

P2

EJEMPLO 34

Clorhidrato de 4-{4-[5-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperazin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina

Se combinó 1-[5-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-
5 1H-imidazol-2-il]-piperazina (195 mg, 1.00 equiv; 0.620
mmoles); 4-Cloro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (1.00 equiv;
0.620 mmoles; 96 mg); alcohol isopropílico (3 ml);
diisopropiletilamina (1 ml) y se calentó en un reactor de
microondas a 80°C por 60 min. Se evaporó la mezcla de
10 reacción y se purificó en gel de sílice con 5% MeOH/DCM. Se
combinaron las fracciones para dar 213.2 mg (0.494mmol, 80%)
de 4-{4-[5-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-
piperazin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina. Se disolvió
la base libre en DCM/MeOH y se agregó 1.0 eq 1M HCl en éter.
15 Se concentró la mezcla para dar 237.2 mg de clorhidrato de 4-
{4-[5-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-
piperazin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina.

EM (ES): $m/z = 443$ [M + H].

Los siguientes compuestos pueden ser preparados
20 esencialmente como se describe en el EJEMPLO 34.

193

5

10

15

20

EJEMPLO	Compuesto	Datos Físicos EM (ES)
35	clorhidrato de 4-{4-[5-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina	$m/z = 398$ [M ⁺ +H]
36	clorhidrato de 4-{4-[5-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina	$m/z = 348$ [M ⁺ +H]
37	clorhidrato de 4-{4-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina	$m/z = 414$ [M ⁺ +H]
38	clorhidrato de 4-{4-[4-(4-Fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina	$m/z = 364.2$ [M ⁺ +H]
39	clorhidrato de 4-{4-[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-1-etil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina	$m/z = 426$ [M ⁺ +H]
40	clorhidrato de 4-{4-[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina	$m/z = 412$ [M ⁺ +H]
41	clorhidrato de 6-{4-[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-9H-purina	$m/z = 412$ [M ⁺ +H]
41-A	3-Ciclopropil-4-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina	EM (M+H): $m/z = 486.5$
41-B	3-Ciclopropil-4-(4-(4-(3,4-difluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina	EM (M+H): $m/z = 436.4$
42	clorhidrato de 4-{4-[4-(3-Cloro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina	$m/z = 380.2$ [M ⁺ +H]

27

EJEMPLO	Compuesto	Datos Físicos EM (ES)
43	sal de clorhidrato de 4-{4-[4-(2,4-Difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina	m/z = 382.0 [M ⁺ +H]
44	clorhidrato de 4-{4-[4-(3-Cloro-5-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina	m/z = 398.0 [M ⁺ +H]
44-A	bis clorhidrato de 4-{4-[4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina	EM (APCI): m/z = 395 [M + H]
44-B	bis clorhidrato de 6-{4-[4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-9H-purina	EM (APCI): m/z = 396 [M + H]
44-C	bis clorhidrato de 4-{4-[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina	EM (APCI): m/z = 411 [M + H]
45	clorhidrato de 4-{4-[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-1-isopropil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina	m/z = 440.2 [M ⁺ +H]
46	clorhidrato de 4-{4-[4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina	m/z = 396.0 [M ⁺ +H]
47	clorhidrato de 4-{4-[4-(3,4-Difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina	m/z = 382.0 [M ⁺ +H]
48	clorhidrato de 4-{4-[4-(3-Trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina	m/z = 413 [M ⁺ +H]
49	clorhidrato de 4-{4-[1-Metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina	m/z = 427 [M ⁺ +H]

MS

5

10

15

20

25

EJEMPLO	Compuesto	Datos Físicos EM (ES)
50	clorhidrato de 6-{4-[1-Metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-9H-purina	m/z = 428 [M ⁺ +H]
50-A	4-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-1-(1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ol (base libre)	ES-EM (M+H) = 376.3
50-B	4-(1-metil-4-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-1-(1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ol (base libre)	ES-EM (M+H) = 444.2
50-C	4-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-1-(9H-puridin-6-il)piperidin-4-ol (base libre)	ES-EM (M+H) = 376.2
50-D	4-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-1-(7H-pirazol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-4-ol (base libre)	ES-EM (M+H) = 375.3
50-E	clorhidrato de 1-(3-ciclopropil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)piperidin-4-ol	ES-EM (M+H) = 416.3
50-F	clorhidrato de 6-(4-(4-(3-bromofenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-9H-purina	ES-EM (M+H) = 438.0
50-G	clorhidrato de 4-(4-(4-(3-bromofenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina	ES-EM (M+H) = 438.0
50-H	clorhidrato de 4-(4-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina	ES-EM (M+H) = 360.3
50-I	clorhidrato de 6-(4-(1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-9H-purina	ES-EM (M+H) = 360.3

196

EJEMPLO 51

6-(4-(4-(3-(Trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-7H-purina

Se agregó 4-(4-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidina (200 mg, 0.642 mmol), 6-cloropurina (105 mg, 0.679 mmol), y trietilamina (95 µL, 0.681 mmol) a 2-propanol (5 ml). Se calentó la mezcla a 80 °C por 3 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se concentró en vacío. Se trituró el sólido en CH₂Cl₂ (10 ml). Se purificó el sólido restante por cromatografía en gel de sílice (60 g, eluyendo con 40% metanol/cloruro de metileno, 0.500 L) para proporcionar 6-(4-(4-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-7H-purina (179 mg, 65%).

EM (APCI): $m/z = 430$ [$+$ H]

15

EJEMPLO 52

4-{4-[4-(4-Metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]-pirimidina

Se colocó 4-cloro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (135 mg; 1.10 equiv; 873.45 µmoles) y 4-[4-(4-Metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina (205 mg, 1.00 equiv; 796.63 µmoles; 205.00 mg) en un vial de microondas y se disolvió en alcohol isopropílico (3 ml; 3.24 mmoles; 3.00 ml). Se agregó diisopropiletilamina (0.5 ml; 2.87 mmoles; 500.00 µL). Se calentó la mezcla a 70 °C en un microondas con agitación y se

25

177

mantuvo por 1 hr. Se disolvió en 5%MeOH/DCM y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró. Se purificó usando cromatografía ISCO sobre una columna biotage 40S eluyendo con un gradiente de 2.5%MeOH/DCM a 10%MeOH/DCM a una velocidad de flujo de 40 ml/min. Durante una colección de 35min. Se combinaron las fracciones para dar 4-{4-[4-(4-Metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina.

10 EM (APCI): $m/z = 376.2$ [M + H]

EJEMPLO 53

4-{4-[4-(3-Nitro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina

15 Se colocó 4-cloro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (150 mg; 1.16 equiv; 970.50 μ moles; 150.00 mg), y sal de clorhidrato de 4-[4-(3-Nitro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina (258 mg 1.00 equiv; 835.58 μ moles; 258.00 mg) en un vial de microondas, se disolvió en alcohol isopropílico (3 ml; 39.24 mmoles; 3.00 ml) y se agregó diisopropiletilamina (0.5 ml; 2.87 mmoles; 500.00 μ L). Se calentó la mezcla a 70 °C en un microondas Emrys Optimizer por 1 hora mientras se agitaba. Se filtró, y se concentró lo filtrado a un aceite. Se combinó el sólido y el aceite se
25 disolvió en 3%MeOH/DCM. Se purificó usando cromatografía

798

ISCO sobre una columna biotage 40S eluyendo con un gradiente de 2.5%MeOH/DCM a 10%MeOH/DCM a una velocidad de flujo de 40 ml/min. Las fracciones apropiadas colectadas se concentraron a un aceite. Se disolvió el aceite en 10% MeOH/DCM y se lavó con una mezcla de bicarbonato de sodio acuoso /cloruro de sodio acuoso saturado tres veces. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con cloruro de sodio acuoso saturado y se secaron sobre sulfato de sodio. Se concentró y secó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título.

10 EM (APCI): $m/z = 391.0$ [M + H].

EJEMPLO 53-A

4-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-3-metil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina

15

En un vial de microondas se cargó la sal de diclorhidrato de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina (0.5g, 1.0eq), 1-(4,6-dicloro-pirimidin-5-il)-etanona (0.22g, 1.0eq), TEA (1.2 ml, 8.0eq) y alcohol isopropílico (5 ml). Se agitó la masa de reacción a 80°C por 45 min en un microondas. Se monitoreó la reacción por CCD (10% MeOH en DCM). Se enfrió la masa de reacción a 0°C y se agregó hidrato de hidrazina (0.07 ml, 1.2eq). Lentamente se llevó la masa de reacción a TA. Se agitó la masa de reacción a 80°C por 45min en microondas. Se

20

25

MA

monitoreó la reacción por CCD (10% MeOH en DCM). Se concentró la masa de reacción bajo vacío. Se cargó acetato de etilo y después se lavó con agua y cloruro de sodio acuoso saturado. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el compuesto por cromatografía en columna (Gel de sílice malla 60-120, DCM - Metanol). Se cristalizó el producto en éter dietílico y se filtró para dar 4-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-3-metil-1*H*-pirazol[3,4-*d*]pirimidina (0.254g, 50.29%). EM (M+H): *m/z* = 460.5

El siguiente ejemplo puede ser preparado esencialmente como se describe en Ejemplo 53-A.

Ejemplo	Compuesto	Datos Físicos
53-B	3-Etil-4-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1 <i>H</i> -pirazol[3,4- <i>d</i>]pirimidina	EM (M+H): <i>m/z</i> = 474.6

EJEMPLO 53-C

3-etinil-4-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1*H*-pirazol[3,4-*d*]pirimidina

En un vial de microondas se cargó 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidina.2HCl (0.2g, 1.0eq), 4-cloro-3-trimetilsilaniletinil-1*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidina (0.151g, 1.1eq), diisopropiletilamina (0.72 ml, 7.6eq) y alcohol

180

isopropílico (6 ml). Se agitó la masa de reacción a 80°C por 45min en microondas. Se monitoreó la reacción por CCD (30% Acetona en DCM). Se concentró la masa de reacción. Se cargó acetato de etilo y después se lavó con agua y cloruro de sodio acuoso saturado. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el compuesto por cromatografía en columna (Gel de sílice malla 100-200, DCM - Acetona) para dar 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-3-trimetilsilaniletinil-1*H*-pirazol[3,4-*d*]pirimidina (0.18g, 60.56%).

Se cargó 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-3-trimetilsilaniletinil-1*H*-pirazol[3,4-*d*]pirimidina (0.18g, 1.0eq), KOH (0.057g, 3.0eq), MeOH (3.7 ml) y DCM (1.85 ml) en un matraz de fondo redondo. Se agitó la masa de reacción a TA por 40min. Se monitoreó la reacción por CCD (30% Acetona en DCM). Se concentró la masa de reacción bajo vacío. Se cargó DCM y se dieron lavados con agua y cloruro de sodio acuoso saturado. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y concentró bajo vacío para dar 3-etinil-4-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-1*H*-pirazol[3,4-*d*]pirimidina (0.074g, 46.07%). CLEM = 470.4 (M+1).

El siguiente compuesto puede ser preparado

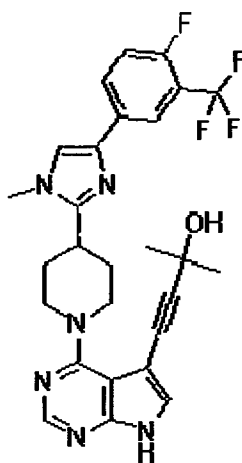
481

esencialmente como se describe en el Ejemplo 53-C.

Ejemplo	Compuesto	Datos Fisicos
53-D	4-(4-(4-(3,4-Difluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-3-etinil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina	EM (M+H): m/z = 420.5

EJEMPLO 53-E

4-(4-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilbut-3-in-2-ol



En un vial de microondas se cargó diclorhidrato de 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidina (0.5g, 1.0eq), 4-cloro-3-(3-metil-3-trimetilsilanilo-butoxi)-1H-pirrol[3,4-d]pirimidina (0.47g, 1.0eq), diisopropiletilamina (2 ml, 7.6eq) y alcohol isopropílico (10 ml). Se agitó la masa de reacción a 80°C por 1h en microondas. Se monitoreó la reacción por CCD (10% MeOH en DCM). Se concentró la masa de reacción bajo vacío. Se cargó acetato de etilo y dieron lavados con agua y cloruro de

182

sodio acuoso saturado. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo vacío. Se purificó el compuesto por cromatografía en columna (Gel de sílice malla 60-120, DCM - MeOH). Se cristalizó el producto en éter dietílico y se
5 filtró para dar el producto deseado 4-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(3-metil-3-(trimetilsililoxi)but-1-inil)-7*H*-pirrol[2,3-*d*]pirimidina (0.21g, 23%).

Se cargó 4-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-5-(3-metil-3-(trimetilsililoxi)but-1-inil)-7*H*-pirrol[2,3-*d*]pirimidina (0.21g, 1.0eq) y THF (2 ml) en un matraz de fondo redondo. Se enfrió la masa de reacción a 0°C. Se agregó fluoruro de tetra-butilamonio (0.19 ml, 2.0eq) por goteo. Se
15 agitó la masa de reacción a TA por 40min. Se monitoreó la reacción por CCD (10% MeOH en DCM). Se cargó acetato de etilo y se dieron lavados con solución saturada de bicarbonato de sodio y cloruro de sodio acuoso saturado. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo vacío. Se
20 cristalizó el producto en éter dietílico y filtró para dar 4-(4-(4-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-7*H*-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2-metilbut-3-in-2-ol (0.11g, 64%). EM (M+H): m/z = 474.6.

25 Los siguientes compuestos pueden ser preparados

183

esencialmente como se describe en el Ejemplo 53-E.

5

10

15

20

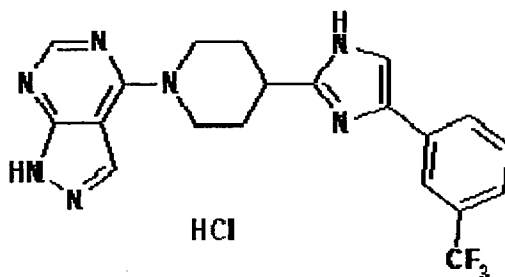
Ejemplo	Compuesto	Datos Físicos
53-F	4-(4-(4-(4-(3,4-difluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilbut-3-in-2-ol	EM (M+H): m/z = 475.6
53-G	3-(4-(4-(4-(3,4-difluorofenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)prop-2-in-1-ol	EM (M+H): m/z = 449.4
53-H	3-(4-(4-(1-metil-4-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)prop-2-in-1-ol	EM (M+H): m/z = 481.4
53-I	5-Etinil-4-{4-[1-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (se calentó en un tubo sellado a 100°C durante la noche, Et ₃ N, se desprotegió con TBAF)	EM (M+H): m/z = 451
53-J	4-{4-[4-(3,4-Difluoro-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-etinil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (se calentó en un tubo sellado a 100°C durante la noche, Et ₃ N, se desprotegió con TBAF)	EM (M+H): m/z = 419
53-K	5-Etinil-4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (se calentó en un tubo sellado a 100°C durante la noche, Et ₃ N, se desprotegió con TBAF)	EM (M+H): m/z = 469

184

EJEMPLO 54

Clorhidrato de 4-{4-[4-(3-Trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidina

5



10

A un matraz de fondo redondo de 4 cuellos de 22 l (ajustado con un embudo de adición, manto de nitrógeno, condensador, manto de nitrógeno, fregador y agitador mecánico se agregó: 3-trifluorometil-acetofenona (1500 g, 1.00 equiv; 7.97 moles) y diclorometano (7.5L). Se agitó la solución incolora, transparente resultante, a temperatura ambiente mientras se agregaba una solución de bromo (1274 g; 1.00 equiv; 7.97 moles) en diclorometano a temperatura ambiente vía embudo de adición durante 4 horas. La reacción se apagó por adición lenta de NaHCO₃ acuoso saturado (2000 ml), se controló la temperatura por baño de hielo a menos de 25 °C. Se separaron las fases y se lavó la capa orgánica con cloruro de sodio acuoso saturado (2000 ml), después se secó la solución sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a un aceite incoloro transparente. Se purificó este aceite crudo por cromatografía en gel de sílice (etapa gradiente,

15

20

25

185

20% a 50% CH_2Cl_2 en heptano) para proporcionar 2-Bromo-1-(3-trifluorometil-fenil)-etanona (1667g, 6.24 mol, 78%) como un aceite incoloro, transparente.

Se cargó 2-bromo-1-[3(trifluorometil)fenil]-1-
5 etanona (1664.7 g; 1.00 equiv; 6.23 moles) y tetrahidrofurano (7500 ml) a un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 12 l (ajustado con un condensador enfriado en agua, manto de nitrógeno, agitador mecánico y baño enfriante. Se cargó azida de sodio (425.6 g; 1.05 equiv; 6.55 moles) en una
10 porción. Se enjuagó en el matraz con agua (135 ml). Se agitó la suspensión amarillo pálida a TA bajo nitrógeno. Después de 6 horas, se agregó agua (260 ml) y continuó agitando durante la noche. Se filtró la suspensión naranja resultante sobre una almohadilla delgada de Celite® y se
15 enjuagó con THF (1L). Se dividió la solución resultante en dos porciones iguales (5146.5 g cada una). Se cargaron dos matraces de fondo redondo de 3 cuellos de 22 l (ajustado con embudo adicional, condensador enfriado con agua, manto de nitrógeno, agitador mecánico y baño enfriante) con
20 trifenilfosfina (889 g, 3.43 mol, 1.1 eq), ácido monohidrato p-toluensulfónico (1304 g, 6.86 mol, 2.2 eq) y THF (5.6L). Se agregaron las dos porciones de mezcla intermediaria vía embudos de adición a los matraces individuales durante cuatro horas, se controló la espuma del desprendimiento de nitrógeno
25 por relación de adición y la temperatura para uso de un baño

186

de hielo. Después de la terminación de la adición, la suspensión se agitó a temperatura ambiente por dos horas, después se filtraron los sólidos de ambos reactores sobre el mismo filtro. Se lavaron ambos matraces y la pasta se combinó
5 con un THF total THF (4 L). Se secó en un horno a vacío a 40 °C durante la noche para proporcionar (2-Amino-1-(3-trifluorometil-fenil)-etanona)-, p-toluen sulfonato (1:1) como un sólido cristalino, blanco (2340g, 6.23 mol, 72%).

Se cargó (2-Amino-1-(3-trifluorometil-fenil)-
10 etanona)-, p-toluen sulfonato (1:1) (913 g, 2.43 mol) y ácido 1-terc-Butoxicarbonilisonipecótico (623 g, 2.73 mol, 1.12 eq) junto con THF (2.75 L) y EtOAc (5.5 L) y se enfrió a 0-5 °C. Se agregó 1.2 equivalentes de anhídrido propilfosfónico (T3P) (1.2 eq, 2.91 mol, 1.512 L de una solución al 50% en EtOAc)
15 y se mantuvo la temperatura de reacción a 0-5°C durante la adición. Se agitó por 10 min, después se agregó N-metilmorfolina (566 g, 5.6 mol, 2.3 eq) manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C durante la adición. Se calentó la reacción a temperatura ambiente y después de 10
20 horas, se enfrió en un baño de hielo y se agregó agua (7.3 L). Se separaron las capas y se lavó la capa acuosa con EtOAc (2.75L). Se combinó la capa orgánica y se lavó con 0.5M de solución de bicarbonato de sodio acuoso (2.75l). Se lavó la capa orgánica con cloruro de sodio acuoso saturado
25 (2.75L), después se trató la capa orgánica resultante con

189

sulfato de sodio y se filtró. Se removió el solvente vía destilación descendente a ~4.6 L. Se agregó nuevamente heptano (11 L) mientras se remueve el solvente vía destilación hasta que el volumen final alcanza ~11L. Se
5 enfrió a 50 °C y sembró. Se mantuvo la suspensión resultante a 50°C por 3 h, después se enfrió la suspensión a temperatura ambiente y se agitó por 2 h. Se filtraron los sólidos y se lavó la pasta, primero con 10% EtOAc en heptano (2L) después con heptano (2L). Después del secado en un horno a vacío a
10 60°C por 3h, 800 g (79%) de éster terc-butílico del ácido 4-[2-Oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-etilcarbamoil]-piperidin-1-carboxílico se obtiene como un sólido blanco.

Se preparó una solución de éster terc-butílico del ácido 4-[2-Oxo-2-(3-trifluorometil-fenil)-etilcarbamoil]-
15 piperidin-1-carboxílico (773.3 g; 1.00 equiv; 1.87 moles) en metanol (2300 ml). Se preparó una solución de acetato de amonio (755.08 g; 9.80 moles) en metanol (3500 ml). Se bombearon las dos soluciones a una relación de 5:1 de acetato de amonio a éster terc-butílico del ácido 4-[2-Oxo-2-(3-
20 trifluorometil-fenil)-etilcarbamoil]-piperidin-1-carboxílico, con un tiempo de residencia de 45 minutos. Se combinó las dos corrientes en una té a temperatura ambiente y después se dejó fluir en un reactor de tubo térmico reactor con la temperatura del horno a 170 °C por 5 horas. Se combinó toda
25 la solución del producto colectado y se concentró bajo

Handwritten signature

presión reducida, después el solvente se intercambió en 3500 ml de n-BuOH. Se lavó esta solución con una mixture de 3000 ml de NaHCO₃ acuoso saturado y 1000 ml agua. Se lavó nuevamente con cloruro de sodio acuoso saturado (3000 ml),
5 seguido por secado azeotrópico por destilación de 1L de n-BuOH (45 °C temperatura del baño). Se filtraron los sólidos que precipitan durante la destilación. Se cargó lo filtrado a un matraz de 4 cuellos de 5 L en un baño enfriante. Se burbujeó gas de HCl anhidro lentamente en la solución,
10 controlando la temperatura < 55 °C con un baño de agua helada. En la terminación de la reacción, se agregó Heptano (4000 ml) lentamente vía embudo de adición, después se enfrió la suspensión resultante a <5 °C en un baño de hielo, se mantuvo por 15 min. Se filtraron los sólidos y se lavó la
15 pasta con heptano (2 x 600 ml). Se secaron los sólidos en un horno a vacío a 40 °C para proporcionar Clorhidrato de (4-[4-(3-Trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina)-, (1:1) como un sólido blanco (619.1g, 1.87 mol, 92%).

Se cargó 4-Cloro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (93.3
20 g; 1.00 equiv; 603.66 mmoles; 93.30 g), Clorhidrato de (4-[4-(3-Trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidina)-, (1:1) (200.1 g; 1.00 equiv; 603.13 mmoles), y Metanol (1800 ml) a un matraz de fondo redondo de 4 cuellos de 5000 ml (ajustado con manto de nitrógeno, septo de caucho, agitador
25 mecánico, manto de calentamiento, condensador y sonda

181

termopar). Se agregó Trietilamina (280 ml; 2.01 moles) vía
embudo de adición durante aproximadamente 15 min. Se
calentó la solución naranja transparente resultante a 50 °C y
se mantuvo a 50 °C por 15 min. Cuando la reacción se
5 consideró completa por CLAR, se agregó agua (2000 ml) vía un
embudo de adición a 50°C. Se agregó cristales sembrados
durante esta adición de agua y el producto se cristalizó. En
la terminación de la adición, se calentó la suspensión a
reflujo por 1 hora. Se enfrió a temperatura ambiente después
10 se filtró y se lavaron los sólidos con 20% MeOH en agua
(2x250 ml). Los sólidos se secaron en un horno a vacío a
45°C durante la noche para proporcionar 4-{4-[4-(3-
Trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-
pirazol[3,4-d]pirimidina como un sólido bronceado (211.5g,
15 0.603 mol, 85%).

p.f. = 281 °C; MS m/z = 414 [M + H]

Se cargó 4-{4-[4-(3-Trifluorometil-fenil)-1H-
imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina
(442.9 g, 1.07 mol) junto con IPA (4.43L) y se agitó la
20 suspensión resultante a TA. Lentamente se agregó HCl (214 ml
de una solución acuosa 5M, 1.07 mol, 1.0 eq) y se calentó a 50
°C. Se agitó por 30 minutos y se agregó acetona (4.43 L) y
continuó agitando por 4 h. Se enfrió a 15 °C por 2 hr
después se filtró el sólido. Se lavó la pasta de filtro con
25 acetona (800 ml) y secó el sólido resultante en horno a vacío

[Handwritten signature]

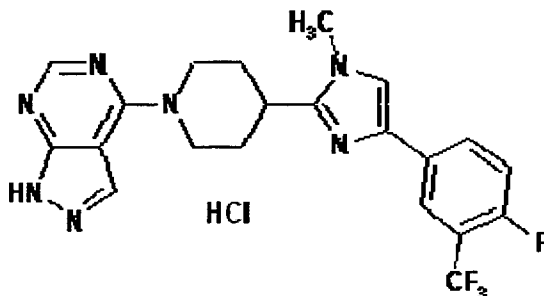
a 60 °C por 3 h para proporcionar el compuesto del título (458 g, 94%) como un sólido blancuzco bronceado. P.f. = 306 °C; EM (ES): $m/z = 414$ [M+H]

5

EJEMPLO 55

Clorhidrato de 4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina

10



Se agregó metenamina (1.10 equiv; 231.55 mmoles;
15 32.46 g) a una solución de bromuro de 4-fluoro-3-(trifluorometil)fenacilo (60.00 g 1.00 equiv; 210.50 mmoles) en acetato de etilo (450 ml; 4.60 moles). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removi6 en vacío y se trituro6 el sólido en MTBE. Se filtr6 y
20 sec6 bajo presión reducida. Se agregó etanol (450 ml; 7.73 moles), seguido por cloruro de hidrógeno (150 ml; 8.30 equiv; 1.75 moles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se removi6 el solvente en vacío y sec6 el sólido en vacío a 50 °C por una semana para obtener
25 clorhidrato de 2-Amino-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-

191

etanona (54.23 g; 100% de rendimiento) como un sólido blanco. Se agregó N-metilmorfolina (3 equiv; 631.52 mmoles; 69.66 ml) a una solución de éster mono-terc-butílico del ácido Piperidin-1,4-dicarboxílico (1.20 equiv; 252.61 mmoles; 57.92 g) en THF (400 ml). Se enfrió la mezcla a -10 °C con un baño de acetona-hielo seco. Se agregó cloroformiato de isobutilo (1.1 equiv; 231.56 mmoles; 30.26 ml) por goteo mientras se mantiene la temperatura por debajo de -5 °C. Después de 30 min a -5 °-10 °C, se agregó clorhidrato de 2-amino-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etanona (54.23 g; 1.00 equiv; 210.51 mmoles) suspendido en THF (300 ml) y se agitó la mezcla en el baño a -5 °C por 20 min. Se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó agua y EtOAc, después se lavó la capa orgánica con agua y cloruro de sodio acuoso saturado. Se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se removi6 en vació. Se suspendió lo crudo en MTBE y se agitó por 2 horas. Se filtró el sólido y secó en vació para dar éster terc-butílico del ácido 1-[2-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-piperidin-4-carboxílico (64.44 g; 70.79% de rendimiento).

Se agregó acetato de amonio (15 equiv; 1.02 moles; 78.61 g) a una solución de éster terc-butílico del ácido 1-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-piperidin-4-carboxílico (29.4 g; 1.00 equiv; 67.99 mmoles) en 1-butanol (150 ml; 1.64 moles), después se agregó

triethylamina (1 equiv ; 67.99 mmoles; 9.48 ml). Se agitó la mezcla a 160 °C en un tubo sellado por 3 h. Se agregó EtOAc y agua, después se lavó la capa orgánica con más agua y cloruro de sodio acuoso saturado y se concentró en vacío. Se

5 trituró lo crudo en MTBE, se filtró y secó bajo presión reducida para dar éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (18.23 g; 44.10 mmoles, 64.86% de rendimiento) como un sólido blanco.

10 Se agregó éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (16.03 g; 1.00 equiv; 38.77 mmoles) en 40 ml de dimetil sulfóxido a una solución de hidróxido de potasio (1.5 equiv ; 58.16 mmoles; 3.26 g) en 200 ml de dimetil sulfóxido.

15 Después de 5 min a temperatura ambiente, se agregó yoduro de metilo (1.1 equiv; 42.65 mmoles; 2.66 ml) en una porción. Se agitó a temperatura ambiente por dos horas, después se vertió la mezcla en agua helada. Se filtró el sólido, se lavó con agua, y secó bajo presión reducida. Se trituró el sólido en

20 heptano caliente, se filtró y secó bajo presión reducida para dar éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (8.7 g; 52.49% de rendimiento) como un sólido blanco.

25 Se agregó cloruro de hidrógeno (4.00 equiv; 81.41

103

mmoles; 20.35 ml) a una solución de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (8.7 g; 1.00 equiv; 20.35 mmoles) en diclorometano (101.77 ml), a temperatura ambiente. Se agitó la solución a temperatura ambiente por 1 hora. Se removi6 el solvente bajo presión reducida, y se disolvi6 lo crudo en alcohol isopropílico (101.77 ml). Se agreg6 4-cloro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (1.65 equiv; 33.58 mmoles; 5.19 g) y trietilamina (10 equiv; 203.54 mmoles; 28.37 ml). Se agitó la mezcla a reflujo por 1 hora. Se removi6 el solvente bajo presión reducida y se tritur6 lo crudo en agua durante la noche. Se filtr6 el sólido y tritur6 en acetonitrilo caliente, se filtr6 y sec6 en vació. Se obtuvo 4-{4-[5-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (8.42 g; 18.86 mmoles; 92.66% de rendimiento) como un sólido amarillo ligero.

Se agreg6 cloruro de hidrógeno (1.1 equiv; 18.52 mmoles; 4.63 ml) a una suspensión de 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (7.5 g; 1.00 equiv; 16.84 mmoles) en diclorometano (50 ml), y se agitó la mezcla por 1 hora a temperatura ambiente. El solvente se removi6 en vació, y se tritur6 lo crudo en MTBE por 1 hora. Se filtr6 el sólido y sec6 en vació durante la noche para dar

199

clorhidrato de 4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-metil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1*H*-pirazol[3,4-*d*]pirimidina (7.99 g; 16.58 mmoles; 98.47% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO): δ14.01-13.99 (m, 1H), 8.57-8.54 (m, 2H), 8.26-8.19 (m, 3H), 7.72-7.63 (m, 1H), 5.23-5.20 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 2.15-2.07 (m, 3H), 1.10 (s, 2H).

EJEMPLO 56

10 Clorhidrato de 4-{4-[4-(3-Trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1*H*-pirazol[3,4-*d*]pirimidina cristalina

Se suspendió 4-{4-[4-(3-Trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1*H*-pirazol[3,4-*d*]pirimidina (134 mg) en acetona (2 ml). La suspensión se calentó a 77°C, después se agregó metanol (1 ml). Se agregó 0.25M HCl (1.28 ml) a la solución y se enfrió lentamente. Se agregó heptano (2 ml) seguido por acetona (6 ml). Después de la evaporación durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó acetona (3 ml) al aceite resultante y suspendió el sólido blanco resultante en acetona por 4 horas. Se filtró la suspensión y secó en aire para proporcionar 98 mg, se secó en horno a vacío a 45°C bajo vacío. La forma tiene comienzo endotérmico a 294 °C.

Se realizó análisis de difracción en polvo de rayos X en un difractómetro Endeaver D4, equipado en una fuente

195

CuK α ($\lambda=1.54056$ Å) que opera a 40 kV y 50 mA. La muestra es explorada de 4° a 40° en 2 θ , con un tamaño de etapa de 0.009° en 2 θ y una velocidad de exploración de ≥ 1.5 seg por etapa. El error de desplazamiento de muestra se corrige usando el estándar NIST SRM675 (pico estándar a 8.8° en 2 θ).

10

ángulo 2-teta ($\pm 0.1^\circ$)	% intensidad	Ángulo 2-teta ($\pm 0.1^\circ$)	% intensidad
7.1	39.5	19.8	30.7
10.7	9.1	20.4	16.0
12.8	13.3	21.7	100.0
13.0	14.8	22.6	44.1
13.5	15.1	22.7	30.4
15.0	9.3	23.1	17.5
16.1	28.1	24.6	34.9
16.3	20.3	26.0	7.5
17.2	24.0	27.0	6.3
18.7	20.6	29.7	11.0
18.9	9.8	30.3	7.2
19.4	17.3		

15

20

25

La presente invención proporciona clorhidrato de 4-{4-[4-(3-Trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina cristalino caracterizado por al menos un pico en el patrón de rayos x a un ángulo de difracción de 2 θ de $7.1^\circ \pm 0.1$ o $21.7^\circ \pm 0.1$. La presente invención también proporciona una formulación que comprende clorhidrato de 4-{4-[4-(3-Trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina cristalino caracterizado por al menos un pico en el patrón de rayos x a un ángulo de difracción 2 θ de $7.1^\circ \pm 0.1$ o $21.7^\circ \pm 0.1$. La presente invención además proporciona el uso de clorhidrato

196

de 4-{4-[4-(3-Trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-
piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina cristalino
caracterizado por al menos un pico en el patrón de rayos X a
un ángulo de difracción de $7.1^{\circ} \pm 0.1$ o $21.7^{\circ} \pm 0.1$ para la
5 manufactura de un medicamento para la inhibición de
angiogénesis o tratamiento de adenocarcinoma del colon.

Procedimiento General para la Preparación de Sales y
Cristales

10 Se preparó una placa principal con 250 μ l de la
base libre del compuesto sujeto en metanol (0.1 M) agregado a
todas las cavidades expuestas en un formato de 96 cavidades.
Un arreglo de ácidos se dispensa en cada cavidad en
equivalentes molares estequiométricos. Los solventes molares
15 son evaporados de todas las cavidades usando un evaporador
Genevac Series II que deja residuos sólidos o aceites en la
placa principal. Un arreglo de solventes se dispensa en cada
una de estas cavidades a través de un empaque de sellado y
después se calentó a 55°C con agitación y se dejó equilibrar
20 por 60-90 minutos a aproximadamente 55°C . Cada muestra es
entonces filtrada en caliente y transferida a las cavidades
correspondientes en una placa de evaporación, una placa de
precipitación y una placa de enfriamiento. La placa de
evaporación se prepara transfiriendo 200 μ l de lo filtrado de
25 la placa principal usando jeringas calentadas a 55°C a la

147

placa tituladora de cavidad abierta y después se deja evaporar a sequedad durante la noche a temperatura ambiente y a humedad ambiental. La placa de precipitación se prepara agregando 100 μ l de lo filtrado de la placa maestra usando 5 jeringas calentadas a 55°C a una placa tituladora de 96 cavidades sellada con empaque, cada una que contiene un anti-solvente de 200 μ l de heptano o agua. Después de equilibrar por un periodo de nueve horas a temperatura ambiente, la solución de exceso es separada en pabilo usando papel filtro 10 Whatman pre-cortado. La placa enfriante es preparada transfiriendo 200 μ l de lo filtrado de la placa maestra a cavidades individuales usando jeringas calentadas a 55°C en una placa tituladora sellada con empaque, y enfriamiento exponencialmente de 55°C a 10°C durante un periodo de 8 15 horas. Las fotomicrográficas son colectadas en el material en cada cavidad en las placas de 96 cavidades usando microscopio de luz incidente invertida Zeiss Axiovert 200M con un objetivo 2.5X. Si el material es cristalino, exhibe birrefringencia que es exhibida como blanco contra un 20 antecedente oscuro. Los sólidos o aceites amorfos parecen oscuros o como gotas o anillos opacos.

198

EJEMPLO 57

p-toluensulfonato de 4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-
fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-
pirazol[3,4-d]pirimidina

5 Se enfrió una solución de 4-fluoro-3-
(trifluorometil)fenacilo bromuro de (93% puro por CLAR, 1000
g; 3.51 moles) y tetrahidrofurano (5 l) a <5 °C en un baño de
hielo. Se agregó una solución de azida de sodio (239 g; 3.68
moles, 1.05 eq) en agua (800 ml) por goteo durante una hora a
10 < 5 °C. Después de agitación a < 5 °C por una hora, se
separó y descargó la capa acuosa. Mientras todavía está
frío, se agregó la capa orgánica lentamente durante 3 horas a
una solución de trifenilfosfina (920.2g, 3.51 moles, 1.0
eq), monohidrato de ácido p-toluensulfónico (1335g, 7.02
15 moles, 2.0 eq), y THF (5L). Se mantiene la temperatura a <
15 ° C a través de esta adición y los sólidos precipitan
durante la adición.

Se agitó la mezcla de reacción a <20 °C por 2 horas
y después se filtra el sólido, se lava con THF (3 x 2 L), y
20 se seca a 50 °C bajo vacío para dar 1167.4g (85%, 92%
corregido por pureza de material de partida) de p-
toluensulfonato de 2-amino-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-
fenil)-etanona como un sólido blanco cristalino.

Se combinó p-toluensulfonato de 2-amino-1-(4-
25 fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etanona (1133 g; 2.88 moles),

199

ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (795 g; 3.47 moles, 1.20 eq), tetrahidrofurano (3450 ml), y acetato de etilo (7500 ml) para formar una suspensión blanca delgada. Se enfrió la suspensión a $< 5^{\circ}\text{C}$ en un baño de hielo y se agregó anhídrido de ácido 2-propanfosfónico (T_3P) (50% solución en EtOAc) (2385 g; 3.75 moles, 1.3 eq). Después, se agregó N-metilmorfolina (795 ml; 7.21 moles, 2.5 eq) durante 1 hora, manteniendo la temperatura $< 10^{\circ}\text{C}$. Se calentó la suspensión resultante a temperatura ambiental y se agitó por 2 horas.

Se apagó la reacción por adición de agua. Se separó la fase orgánica, después se lava con NaHCO_3 acuoso, NaCl acuoso. Se calentó la fase orgánica a 50°C en un evaporador rotatorio y se agregó n-heptano. Se destiló el solvente bajo vacío hasta que el volumen final de la suspensión es aproximadamente 5 L. Se enfrió la suspensión a temperatura ambiente y se filtraron los sólidos, se lava con n-heptano (2 x 1L) y después se seca en un horno a vacío a 50°C durante la noche, resultando en éster terc-butílico del ácido 1-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-piperidin-4-carboxílico (1124.8g, 90%) como un sólido blanco.

Se combinó éster terc-butílico del ácido 1-[2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-oxo-etilcarbamoil]-piperidin-4-carboxílico (100 g, 231 mmoles), acetato de

200

amonio (178.3 g; 2.31 moles, 10 eq), y metanol (1000 ml). El reactor usado para esta transformación es un tubo de acero inoxidable bobinado de 1/16" I.D. (volumen interno total del entubado en el horno es 541 mol). Se calentó el reactor en un

5 horno a 140°C. Se controla la presión posterior en este tubo a 250 psi por un regulador para permitir el súper-calentamiento de la solución arriba de su punto de ebullición normal. La solución preparada anteriormente se bombea continuamente a través del tubo calentado bajo presión a 6.01

10 ml/min (proporcionando un tiempo de residencia total en el tubo calentado de 90 minutos). Conforme la solución sale del horno, se enfría nuevamente a 20°C en un intercambiador de calor tubo-en tubo. Una vez que la solución completa procede a través del reactor (tiempo de procesamiento total de 8

15 horas), se concentra la solución naranja resultante bajo vacío a 30°C a un volumen total de 600 ml. Se agregó acetonitrilo (200 ml) y se calentó la solución a 50 °C. Se agregó agua (700 ml) por goteo con sembrados durante 2 horas para cristalizar el producto. Se enfrió la suspensión

20 resultante a 20°C y se filtró el sólido, después se lavó en 20% de MeOH en agua (2 x 200 ml). Se secó el sólido resultante bajo vacío a 50 °C. Se suspendió nuevamente el sólido en acetonitrilo (200 ml) a 50 °C Se enfrió la suspensión a temperatura ambiental, se filtró el sólido y se

25 lavó con acetonitrilo (100 ml) para proporcionar éster terc-

201

butílico del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (54.43g, 132 mmoles, 57%) como un sólido blancuzco.

Se disolvió éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (80.02 g, 183.69 mmoles) en dimetil sulfóxido (1060 ml). Se agregó KOH (18.47 g; 279.82 mmoles; 1.5 eq) en una porción. Se agregó yoduro de metilo (27.74 g; 193.48 mmoles, 1.05 eq) durante 30 minutos a 25 °C. Se agitó la solución a 25 °C por 1 hora. Se agregó una mezcla de cristales sembrados de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (0.17 g) y agua (80 ml) durante 5 minutos a la solución. Se agitó la solución delgada resultante a 25 °C por 30 minutos. Se agregó agua adicional (240.73 ml) durante 30 minutos a 25 °C. Se filtró el sólido y se lavó con 20% DMSO en agua (2 x 120 ml) y después agua (120 ml). Se secó el sólido bajo vacío a 60 °C. Se disolvió los sólidos resultantes en etanol (480 ml) a 50 °C. Se agregó agua (240 ml) durante 5 minutos. Después se agregó semillas de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (0.038 g) y más agua (240 ml) durante 30 minutos. Se enfrió la suspensión resultante a 25 °C durante 2 horas. Se filtraron los sólidos y se lavó la pasta con 20% EtOH en

902 ✓

agua. Se secó el sólido bajo vacío a 60 °C proporcionando éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (72.36g, 92%) como un sólido blanco.

5 Se preparó una solución anhidra de HCl por adición lenta de cloruro de acetilo (193.14 ml; 2.71 moles, 4.00 eq) a metanol (1160 ml) durante 45 minutos a < 5°C. Se agregó la solución resultante a un matraz separado que contiene una solución de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1*H*-imidazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico (290 g; 678.46 mmoles) en metanol (2320 ml) durante 90 minutos a 20 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 20 °C durante la noche. Se concentra la mezcla de reacción bajo vacío a 30 °C. Se agregó dimetil sulfóxido (1080 ml; 15.20 moles; 1.08 L; 1.19 kg) y la destilación continua hasta que la temperatura interna alcanza 50 °C a una presión de 20 mm Hg. Se agregó DMSO hasta que el volumen total es 2030 ml. Después se agregó trietilamina (473 ml; 3.39 moles, 5 eq) vía embudo de adición durante 30 minutos. Se cargó 4-cloro-1*H*-pirazol[3,4-*d*]pirimidina sólida (110.29 g; 713.58 mmoles, 1.05 eq) en porciones iguales igualmente separadas durante 30 minutos. Se agitó la suspensión resultante a 20 °C durante la noche. Se calentó la suspensión a 80 °C. Se agregó agua (229 ml) para proporcionar una solución transparente. Se sembró la reacción y se agregó más agua (1273 ml) lentamente

203

durante 4 horas para cristalizar completamente el producto. Se enfrió la suspensión a 50 °C y el sólido se filtró. Se lavó la pasta con 30% de agua en DMSO (2 x 290ml), después agua (290 ml). Se secaron los sólidos bajo vacío a 60 °C para proporcionar 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (301g, 99%) como un sólido blancuzco.

Se disolvió 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (20g, 44.9 mmoles) en una mezcla 20:1 H₂O:acetona (360 ml). Se agregó una solución de monohidrato de ácido p-toluensulfónico (10.25g, 53.9 mmoles, 1.2 eq) en una mezcla 20:1 H₂O:acetona (40 ml) a la reacción durante 20 minutos a 20 °C. Se calentó la mezcla de reacción a 55 °C, manteniéndose por 1 hora, después se enfrió a 25 °C durante 1 hora. El sólido se filtró y se lavó la pasta con agua (40 ml). Se secó bajo vacío a 50 °C proporcionando p-toluensulfonato de 4-{4-[4-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina (23.9g, 86%) como un sólido blanco.

204

EJEMPLO 58

p-toluensulfonato de 4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-
fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-
pirazol[3,4-d]pirimidina cristalina

- 5 A un matraz de fondo redondo de 1 l con carga de agitador sobre cabeza con 60.12g de 4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina, seguido por 250 ml de 5% MeOH acuoso. Se agitó la suspensión resultante y se agregó
- 10 mnonohidrato de ácido p-toluensulfónico (26.88 g) seguido por un enjuague directo con el resto de 50 ml de 5% MeOH acuoso. Se agitó la suspensión resultante y se enfrió los cristales a 5 °C. Después de 1 h a 5 °C, se detiene la agitación y se filtra la suspensión en un embudo Buchner. Se
- 15 enjuaga el matraz con 75ml de 5% MeOH acuoso frío y se usa este enjuague para lavar la pasta de filtro. Se transfieren los sólidos a un disco ponderado y se secan a 50°C en vacío todo el día y toda la noche, con un chorro de aire lento. El peso final es 71.44 g.
- 20 Se realizó análisis de difracción en polvo de rayos X en un difractómetro Endeaver D4, equipado en una fuente CuK α ($\lambda=1.54056$ Å) que opera a 40 kV y 50 mA. La muestra es explorada de 4° a 40° en 2 θ , con un tamaño de etapa de 0.009° en 2 θ y una velocidad de exploración de ≥ 1.5
- 25 seg por etapa.

Handwritten signature or initials.

5

10

15

ángulo 2-teta ($\pm 0.1^\circ$)	% intensidad	ángulo 2-teta ($\pm 0.1^\circ$)	% Intensidad
6.826	12	23.485	14
10.256	24	23.615	17
12.984	24	23.866	22
13.131	61	24.024	20
13.431	25	24.667	11
13.688	100	24.795	11
14.062	24	25.029	8
15.745	6	25.552	9
17.121	15	26.234	5
18.599	5	26.556	10
18.919	21	27.031	6
19.38	29	27.693	11
20.603	14	27.97	5
21.661	6	28.352	6
21.962	14	28.428	5
22.108	9	38.232	5

20

25

La presente invención proporciona p-toluensulfonato de 4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina cristalino caracterizado por al menos un pico en el patrón de rayos -x a un ángulo de difracción 2θ de $13.7^\circ \pm 0.1$ o $10.3^\circ \pm 0.1$. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende p-toluensulfonato de 4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-

imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina
cristalina, caracterizada por al menos un pico en el patrón
de rayos-x a un ángulo de difracción 2θ de $13.7^\circ \pm 0.1$ o
 $10.3^\circ \pm 0.1$. La presente invención además proporciona el uso
5 de p-toluensulfonato de 4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-
fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-
pirazol[3,4-d]pirimidina cristalina, caracterizado por al
menos un pico en el patrón de rayos-X a un ángulo de
difracción de $13.7^\circ \pm 0.1$ o $10.3^\circ \pm 0.1$ para la manufactura
10 de un medicamento para la inhibición de angiogénesis o
tratamiento de adenocarcinoma de colon.

Inhibición de cinasa p70S6

La cinasa P70 S6 (T412E) de Upstate USA, Inc.
15 (Charlottesville, VA) es preincubada con 10 concentraciones
del compuesto en un volumen de 15 μ l por 30 min a temperatura
ambiente en placas de 96 cavidades. El sustrato PKA, PKC,
MAPKAP - K1 de AnaSpec (San Jose, CA) y ^{33} P-ATP gama de
PerkinElmer (Waltham, MA), se agrega para iniciar la reacción
20 la cual se deja proceder por 60 minutos a temperatura
ambiente en un volumen final de 25 μ l bajo las siguientes
condiciones: 10 mM HEPES pH 7.5, 10 mM $MgCl_2$, 1.0 mM DTT,
0.082 mM EGTA, 0.005% TRITON X-100TM, 25 μ M, 25 μ M ATP, 40
 μ Ci/ml, 4 μ M sustrato, y 5 nM de enzima. Las reacciones son
25 terminadas con 75 μ l 10% H_3PO_4 y 85 μ l de la mezcla de

reacción apagada se transfieren a una placa de filtro de fosfocelulosa (Millipore #MAPHN0B50) y se lavan con 0.5% H_3PO_4 usando colector de vacío. 100 μl de Microscint 20 (Packard #60113621) se agregan a cada cavidad y las placas con revestimiento son contadas usando un contador Wallac Beta.

Los valores IC_{50} relativos son calculados por cuatro ajustes de parámetros no lineales. Los compuestos ejemplificados fueron inicialmente probados esencialmente como se describe anteriormente y se encontraron por tener valores IC_{50} menores de o iguales a 0.75 μM . Los siguientes compuestos fueron probados esencialmente como se describe anteriormente y se encontró que tienen la siguiente actividad

EJEMPLO	IC_{50} (μM)
5	0.0294
7	0.0103
8	0.00758
10	0.00379
57	0.0127

Esto demuestra que los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes de cinasa p70 S6.

208

Ensayo de Formación del Cordón de Angiogénesis

Se siembran células de fibroblasto dérmico humanas (neo NHDF) en placas de 96 cavidades Parkard en el primer día, y se incuban en el incubador de CO₂ al 5% a 37°C. Las

5 células endoteliales de la vena umbilical humanas (HUVEC) después se colocan en placas en la parte superior de las células neo NHDF. Iniciando el tercer día, el co-cultivo se trató con ocho series de dosis del compuesto de prueba (partiendo con 20 µM, 1:3 dilución serial) en la presencia de

10 20 ng/ml del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). El compuesto y VEGF se recargan cada dos o tres días. El ensayo se conduce durante un periodo de 12 días. Las células se fija por etanol al 70% frío por 30 minutos en el día 12 y se procesa para inmunofluorescencia de CD31 anti

15 humano. Los cultivos se incuban con anticuerpo CD31 anti humano de ratón y después se tiñen por anticuerpo secundario alexa 488 anti ratón de cabra. Las células también se tiñen por Hoechst para visualizar los núcleos. Después del teñido, la formación de cordón se captura y cuantifica usando una

20 plataforma de análisis de imagen de alto contenido Cellomics Arrayscan® VTI adaptando la BioAplicación de formación de tubo. Se usan dos parámetros, el área del cordón e índice de angiogénesis, para calcular la potencia relativa del compuesto de prueba en este ensayo de angiogénesis. Los

25 compuestos de los Ejemplos 5 y 10 se prueban y analizan

esencialmente como se describe anteriormente.

EJEMPLO	IC ₅₀ (μM)
5	2.92
10	4.78

5

Esto demuestra que los compuestos de la presente invención son útiles en la inhibición de angiogénesis.

Ensayos Celulares

10 Las células son mantenidas, después tripsinizadas y suspendidas en medio de Eagle modificado Dulbecco (DMEM que contiene suero de bovino fetal al 10% (FBS), 25 mM de ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetansulfónico (HEPES), 1.0 mM de Piruvato de Sodio y 0.1 mM de Aminoácidos no Esenciales

15 (NEAA). Se pueden sembrar a HCT116 1×10^3 y Células 2×10^3 en 50 μl en placas de 96 cavidades y se incuban en CO₂ al 5% a 37°C durante la noche. Los compuestos se preparan a concentraciones de partida deseadas y se diluyen en serie en DMSO. Se transfieren 4 μl de compuestos diluidos en 1 ml de

20 DMEM FBS al 10% para elaborar concentraciones 2x, se agrega 50 μl a la 50 μl en la presencia de células para dosificación. Las placas se incuban a 37°C en CO₂ al 5% por 72 horas. Al final del periodo de incubación, se agrega 10 μl de Alamar Blue y después de 2 horas de reacción se determina

25 la medición en CytoFluor a 530 nm de excitación, 580 nm de

910

emisión y Ganancia 45. Se prueban los siguientes compuestos en las siguientes líneas celulares esencialmente como se describe anteriormente.

5

EJEMPLO	U87MG	A549	A2780	NCI-	PANC-	Rat	PC3	K562
	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	H460 IC ₅₀ (μM)	1 IC ₅₀ (μM)	13762 IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)
5	14.6	22	NA	NA	NA	NA	NA	NA
57	27.52	10.28	25.05	23.99	30.24	51.62	31.92	16.46

10

Esto indica que los compuestos de la presente invención son útiles en la inhibición de la proliferación de estas líneas celulares vía un mecanismo que involucra cinasa S6 p70.

15

Determinación de Inhibición Objetivo In Vivo de S6K p70 (HCT 116)

20

Células* de carcinoma de colon humanas HCT 116 (5 x 10⁶) se implantan subcutáneamente en el costado de ratones puros atímicos en 0.2 ml de matrigel. Dos semanas después de la implantación, los ratones se dosifican con PO de acuerdo a un tiempo transcurrido, dosis única/punto de tiempo único, o protocolo de respuesta a la dosis para la determinación de TMED₅₀ (umbral de dosis efectiva mínima). Los tumores se congelan intermitentemente y se recolectan y la sangre se colecta para la determinación de exposición de plasma del

25

21

compuesto original y el cálculo de $TMEC_{50}$ (umbral de concentración efectiva mínima) en el caso de estudios de respuesta a la dosis. Los tumores o tejidos se homogenizan en amortiguador Lisis XY (10 μ g/ml Leupeptina, 10 μ g/ml Inhibidor Tripsin-Quimotripsina, 10 μ g/ml de Tosil fenilalanil clorometil cetona (TPCK), 10 μ g/ml Aprotinina, 60 mM Beta-Glicerol Fosfato, 1% Triton X100, 25 mM de Tris pH 7.5, 2.5 mM de Pirofosfato, 150 mM de NaCl, 2 mM de p-tosil-L-arginina metil éster (TAME), 15 mM de para-nitrofenil fosfato (pNPP), 5 mM de Benzamidina, 1 mM de Na Vanadato, 10 mM de NaF, 50 μ g/ml de fluoruro de fenil sulfonilo (PMSF), 1 mM de DTT, 15 mM de EDTA pH 8.0, 5 mM de EGTA pH 8.0, 1 μ M de Microcistina, 1 μ M de Ácido Okadico y 1 mini-tableta de inhibidor de proteasa Completa Roche por 10 ml) usando tubos Matrix A de Lisis (MP Biomedicals, Solon, OH, cat#36910-500) y BIO101 Thermo Savant Fast Prep FP12. Los lisados se someten a alícuotas y ya sea se someten a ensayo inmediatamente o almacenan a -80°C para ser probadas posteriormente. Se mide la Inhibición Objetivo in vivo de S6K p70 utilizando tecnología de ELISA Meso Scale Discovery (Gaithersburg, MD) para valorar los efectos del compuestos en fosforilación del sitio 240/244 de serina del efector S6RP corriente abajo. La fosforilación de S6K p70 (T389) y Akt(S473) también se valora usando esta tecnología en un formato múltiplex. En resumen, se agrega 20 μ l del lisado a una placa de 96 cavidades de

22

electrodo de carbono pre-ubicado con los anticuerpos de
captura apropiados. La proteína de interés se prueba usando
un anticuerpo de detección etiquetado de rutenio. Al paso de
corriente sobre el electrodo en la presencia del amortiguador
5 de lectura que contienen el TPA co-reactante, la electro-
quimioluminiscencia resulta en la generación de luz la cual
se cuantifica y registra usando el instrumento Sector 6000
MSD. Para cada estudio, se calculan los porcentajes de
inhibición en relación al vehículo del grupo de control y se
10 realiza en análisis ANOVA usando el software JMP empaquetado
para la determinación de significancia estadística. Los
siguientes compuestos se prueban esencialmente como se
describe anteriormente y tienen las siguientes potencias en
base a exposición de plasma.

15

EJEMPLO	IC ₅₀ (μM)
5	7.3
7	1.92
8	47.7
10	1.97

20

*Alternativamente, se pueden usar células U87MG en
el procedimiento descrito anteriormente. Esto demuestra la
capacidad de los compuestos de la presente invención para
inhibir cinasa S6 p70 *in vivo*.

25

9/3

Determinación de Eficacia In Vivo de S6K p70

Células de carcinoma de colon humanas HCT 116 (5×10^6) son implantadas subcutáneamente en un costado de ratones puros atímicos en 0.2 ml de matrigel. Una semana después de la implantación, los ratones se dosifican con PO de acuerdo con la farmacocinética y la farmacodinámica de la molécula para mantener 30-50% o 60-90% de inhibición pS6 sobre un periodo de 24 horas. La dosificación se continúa por al menos 21 días. Se miden dos volúmenes de tumor cada dos semanas para evaluar la reducción de crecimiento del tumor relacionado al fármaco utilizando métodos estándar. Al final del estudio, los tumores se congelan intermitentemente en recolecciones y la sangre se colecta para la determinación de exposición de plasma del compuesto original. El compuesto del Ejemplo 5 se probó esencialmente como se describe anteriormente.

	Vehículo	30 mg/kg PO (BID x 21)	60 mg/kg PO (BID x 21)	60 mg/kg PO (QD x 21)
Día	Volumen del Tumor ^a	Volumen del Tumor ^a	Volumen del Tumor ^a	Volumen del Tumor ^a
8	38.5 $\pm$ 4.1	36.5 $\pm$ 3.1 ^b	28.8 $\pm$ 2.6 ^b	30.6 $\pm$ 3.4 ^b
13	100.9 $\pm$ 13.7	58.7 $\pm$ 4.8**	42.1 $\pm$ 6.2***	57.8 $\pm$ 10.7**
16	163.1 $\pm$ 25.7	90.9 $\pm$ 9.4***	72.1 $\pm$ 11.8***	85.0 $\pm$ 13.3***
20	287.1 $\pm$ 31.9	134.6 $\pm$ 13.2***	139.0 $\pm$ 26.4***	142.5 $\pm$ 18.4***
23	402.2 $\pm$ 43.1	192.7 $\pm$ 13.5***	188.4 $\pm$ 25.9***	194.5 $\pm$ 25.7***
27	545.0 $\pm$ 41.1	296.3 $\pm$ 30.1***	280.0 $\pm$ 36.1***	252.7 $\pm$ 34.4***

^aVolumen medio (mm³) de 10 animales $\pm$ desviación estándar.

^bDiferencias no significantes en relación al vehículo del grupo de tratamiento.

2M

**0.001 < p ≤ 0.01 en relación al vehículo del grupo de tratamiento.

***p ≤ 0.001 en relación al vehículo del grupo de tratamiento

5 Esto demuestra que los compuestos de la presente invención son útiles en reducción de proporciones de crecimiento del tumor.

 Se prefiere la administración oral de los compuestos de la presente invención. Sin embargo, la
10 administración oral no es la única ruta o aún la única ruta preferida. Por ejemplo, puede ser muy deseable la administración transdérmica a pacientes, los cuales son descuidados o quisquillosos a la hora de tomar medicina por la vía oral, y puede ser preferida la ruta intravenosa como
15 una materia de conveniencia o para evitar complicaciones potenciales relacionadas a la administración oral. Compuestos de Fórmula I también se pueden administrar por la ruta percutánea, intramuscular, intranasal o intrarectal en circunstancias particulares. La ruta de administración puede
20 ser variada en cualquier forma, limitada por las propiedades físicas de los fármacos, la conveniencia del paciente y del enfermero, y otras circunstancias relevantes (Remington's Pharmaceuticals Sciences, 18ava Edición, Mack Publisihing Co. (1990)).

25 Las composiciones farmacéuticas se preparan en una

25

manera bien conocida en la técnica farmacéutica. El portador o excipiente puede ser un material sólido, semi-sólido o líquido que puede servir como un vehículo o medio para el ingrediente activo. Portadores o excipientes adecuados son bien conocidos en la técnica. La composición farmacéutica puede ser adaptada para uso oral, inhalación, parenteral o tópico y puede ser administrada al paciente en la forma de tabletas, cápsulas, aerosoles, inhalantes, supositorios, soluciones, suspensiones o similares.

10 Los compuestos de la presente invención, solos u opcionalmente en combinación con un agente oncolítico, citotóxico, o agente terapéutico, son usualmente administrados en la forma de formulaciones farmacéuticas las cuales pueden ser administradas oralmente, por ejemplo, con un diluyente inerte o cápsulas o comprimidas en tabletas. Para el propósito de administración terapéutica oral, los compuestos pueden ser incorporados con excipientes y usados en la forma de tabletas, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, gomas masticables y similares.

20 Estas preparaciones deben contener al menos 4% del compuesto de la presente invención, el ingrediente activo, pero puede ser variado dependiendo de la forma particular y puede convenientemente ser entre 4% hasta aproximadamente 70% del peso de la unidad. La cantidad del compuesto presente en la

25 composición es tal que una dosificación adecuada será

216

obtenida. Composiciones y preparaciones preferidas de la presente invención pueden ser determinadas por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

Las tabletas, píldoras, cápsulas, trociscos y
5 similares pueden también contener uno o más de los siguientes
adyuvantes: aglutinantes tales como povidona, hidroxipropil
celulosa, celulosa microcristalina o gelatina; excipientes o
diluyentes tales como: almidón, lactosa, celulosa
microcristalina o fosfato dicalcio, agente desintegrantes
10 tales como: croscarmelosa, crospovidona, glicolato almidón de
sodio, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como:
estearato de magnesio, ácido esteárico, talco o aceite
vegetal hidrogenado; deslizantes tales como dióxido de
silicio coloidal; agentes humectantes tales como:
15 laurilsulfato de sodio y polisorbato 80; y agentes
humectantes tales como: sacarosa, aspartame o sacarina,
pueden ser agregados a un agente saborizante tal como:
saborizante a menta, salicilato de metilo o naranja. Cuando
la forma de dosificación es una cápsula, puede contener,
20 además de los materiales del tipo anterior, un portador
líquido tal como polietilenglicol o un ácido graso. Otras
formas de unidad de dosificación pueden contener otros varios
materiales que modifican la forma física de la unidad de
dosificación, por ejemplo, como revestimientos. De este modo,
25 tabletas o píldoras pueden ser revestidas con azúcar,

219

hidroxipropilmetilcelulosa, polimetacrilatos u otros agentes de revestimiento. Jarabes pueden contener, además de los presentes compuestos, sacarosa como un agente endulzante y ciertos preservativos, tintes y colorante y saborizantes. Los materiales usados en la preparación de estas varias composiciones, deben ser farmacéuticamente puros y no tóxicos en las cantidades usadas.

Los compuestos de Fórmula I son en general, efectivos sobre un intervalo de dosificación amplio. Por ejemplo, las dosificaciones por día normalmente caerán dentro del intervalo de aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite superior del intervalo mencionado anteriormente, pueden ser más que adecuados, mientras en otros casos, todavía dosificación más grandes pueden ser empleadas sin causar algún efecto colateral dañino y por lo tanto, el intervalo de dosificación anterior no pretende limitar el campo de la invención en alguna forma. Se entenderá que la cantidad de compuesto actualmente administrado será determinada por un especialista, en vista de las circunstancias relevantes, que incluyen la condición a ser tratada, la ruta elegida de administración, el compuesto actual o compuestos administrados, la edad, peso y respuesta del paciente individual y la severidad de los síntomas del paciente.

218

Por ejemplo, una formación puede incluir un compuesto de Fórmula I y 2.223 µl de NaOH 1N por mg de compuesto, con 1% de HEC/0.25% Tween 80/0.05% vehículo antiespuma I150-US, de conformidad con el siguiente cálculo:

5 ml de vehículo para agregar = (mg de compuesto/mg teórico/
mg/ml) - (mg de compuesto/1200 mg/ml de densidad de compuesto
estimado) - ml de NaOH 1N agregado. Otra formulación puede
incluir, 5% de vitamina E-TPGS, 1% de hidroxietilcelulosa y
0.05% de Antiespuma Dow Corning en agua purificada.

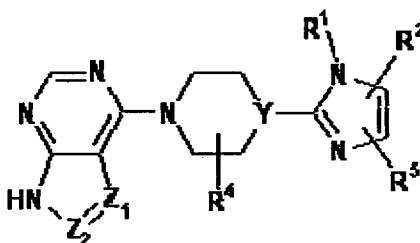
10 La biodisponibilidad de los compuestos de la
presente invención puede ser medida por métodos conocidos por
el experto en la técnica. Por ejemplo, un compuesto de
Fórmula I es administrado a ratas Sprague Dawley a dosis de 1
mg/kg (IV) o 10 mg/kg (alimentación forzada oral), en una
15 formulación convencional. Una formulación oral puede incluir
una suspensión (0.25% PS80, 1% HEC, 0.05% antiespuma en
agua), usando el compuesto molido de Fórmula I. Las muestras
de plasma son obtenidas y se miden las concentraciones del
compuesto de Fórmula I. El compuesto del Ejemplo 57 se evaluó
20 en un método sustancialmente similar a aquel descrito
anteriormente y que se encuentra por tener biodisponibilidad
oral de >100%.

219

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes.

- 5 1. Un compuesto de la fórmula I:



I

10 caracterizado porque:

Y es N o CR^6 ;

Z_1 y Z_2 son independientemente CR^3 o N, siempre que Z_1 y Z_2 no sean ambos N;

15 R^1 es H o alquilo C_1-C_4 ;

R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con un primer sustituyente seleccionado a partir de alcoxi C_1-C_4 , ciano, NO_2 , halo, trifluorometilo, y trifluorometoxi y opcionalmente, además sustituido con un segundo sustituyente
20 seleccionado del grupo que consiste de halo;

R^3 es hidrógeno, halo, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , o alquinilo C_2-C_6 , en donde alquinilo C_2-C_6 es opcionalmente sustituido con hidroxii;

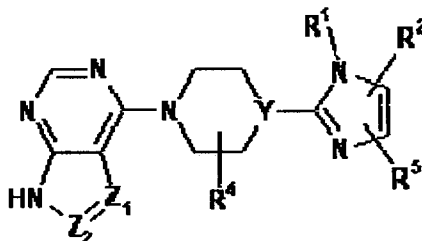
R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno o alquilo
25 C_1-C_4 ;

220

R^6 es hidrógeno; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, de la fórmula:

5



I

10 caracterizado porque:

Y es N o CR^6 ;

Z_1 y Z_2 son independientemente CR^3 o N, siempre que Z_1 y Z_2 no sean ambos N;

R^1 es H o alquilo C_1-C_4 ;

15 R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con un primer sustituyente seleccionado a partir de alcoxi C_1-C_4 , ciano, NO_2 , halo, trifluorometilo, y trifluorometoxi y opcionalmente, además sustituido con un segundo sustituyente seleccionado del grupo que consiste de halo;

20 R^3 es hidrógeno, halo o cicloalquilo C_3-C_6 ;

R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;

R^6 es hidrógeno; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

25 3. El compuesto de conformidad con la

221

reivindicación 1 o reivindicación 2, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque Y es CR⁶.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o reivindicación 3, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque Z₂ es N.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es 4-{4-[4-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-piperidin-1-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

6. Una formulación farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable en combinación con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto como se reivindica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia.

8. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para la manufactura de un medicamento para la inhibición de angiogénesis.

9. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para la manufactura de un

medicamento para el tratamiento de adenocarcinoma de colon.

10. Un método para inhibir la angiogénesis en un mamífero, caracterizado porque comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo, una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

11. Un método para tratar adenocarcinomas del colon en un mamífero, caracterizado porque comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

OK
DGT
223

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

Referencia al expediente del solicitante o del mandatario X17610	PARA ACCIÓN ADICIONAL Véase Forma PCT/ISA/220) así como, en donde aplique el inciso 5 posterior	
No. de solicitud internacional PCT/US2008/062143	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 01/05/2008	(Fecha de Prioridad) (La más cercana) (día/mes/año) 11/05/2007
Solicitante ELI LILLY AND COMPANY		

Este reporte de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de la Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 18. Se transmite una copia a la Oficina Internacional.

Este reporte de búsqueda internacional consiste de un total de 3 hojas

☒ También está acompañado de una copia de cada documento de la técnica anterior citado en este reporte.

1. Bases del Reporte

- a. Con respecto al **lenguaje**, la búsqueda internacional se realizó en las bases de
☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó.
☐ una traducción de la solicitud internacional en _____, la cual está en el idioma de una traducción proporcionada para el propósito de búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b))
- b. ☐ Este reporte internacional se ha establecido tomando en cuenta la rectificación de un error obvio autorizado por o notificado a esta Autoridad bajo la Regla 91 (Regla 43.6bis(a)).
- c. ☐ Con respecto a cualquier **secuencia de nucleótido y/o aminoácido** descrita en la solicitud internacional, véase, Cuadro No. I

2. ☐ Se encontró que ciertas reivindicaciones no son localizables (ver el Cuadro II).

3. ☐ La unidad de la invención es deficiente (ver el Cuadro III).

4. Con respecto al **título**,

- ☒ el texto se aprueba tal como lo presentó el solicitante,
☐ esta Autoridad ha establecido que el texto sea como sigue:

5. Con respecto al **resumen**,

- ☒ el texto se aprueba tal como lo presentó el solicitante.
☐ Esta Autoridad ha establecido el texto, de acuerdo con la Regla 38.2(b), tal como aparece en el Cuadro IV. El solicitante puede, dentro de un mes a partir de la fecha de envío por correo de este reporte de búsqueda internacional, proporcionar comentarios a esta autoridad.

6. Con respecto a los dibujos

a. La figura de los **dibujos** que se va a publicar con el resumen es la Figura No. _____.

- ☐ como lo sugirió el solicitante.
☐ porque al solicitante le faltó sugerir una figura.
☐ porque esta figura caracteriza mejor la invención.

b. ☐ ninguna de las figuras es para ser publicada con el resumen.

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional
PCT/US2008/062143

A. CLASIFICACIÓN DEL ASUNTO RELACIONADO
INV. C07D487/04 A61K31/437 A61P35/00

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o tanto la clasificación nacional como la IPC.

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación)
C07D A61K A61P

Documentación buscada diferente de la documentación mínima, al grado que estos documentos se incluyen en los campos buscados.

Base de datos, electrónica, consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos, donde se puede practicar, términos de búsqueda usados).
EPO-Interno, Datos CHEM ABS

C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES

Categoría*	Citación del documento, con indicación, donde es apropiado, de los pasajes pertinentes	Pertinente para la reivindicación No.
E	WO 2008/075109 A (ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; INST OF CANCER RES ROYAL CANCER [GB]; CANC) 26 Junio de 2008 (2008-06-26)	1-11
X	WO 2005/117909 A (EXELIXIS INC [US]; ANAND NEEL K [US]; BLAZEY CHARLES M EXELIXIS INC [U]) 15 Diciembre 2005 (2005-12-15) Citado en la solicitud El documento completo	1-11

☐ Documentos adicionales se listan en la continuación del cuadro C. ☒ Los miembros de la familia de patentes se listan en el anexo

* Categoría especial de los documentos citados:

"A" Documento que define el estado general de la técnica, que no se considera que es de pertinencia particular

"E" Documento anterior, pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

"L" Documento que puede crear dudas de la reivindicación(es) de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra situación u otra razón especial (como se especifique)

"O" Documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio

"P" Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero después de la fecha de prioridad reivindicada

"T" Documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o la fecha de prioridad, y que no provoca conflicto con la solicitud, pero se cita para entender el principio o teoría que trata la invención

"X" Documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar nueva o no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

"Y" Documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más de estos documentos, estas combinaciones son obvias para una persona experta en la técnica

"&" Documento miembro de la familia de patentes

Fecha de la actual terminación de la búsqueda internacional

29 Septiembre de 2008

Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional

06/10/2008

Nombre y dirección de envío I SA/

Oficina Europea de Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL- 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Gregoire, Ariane

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre los miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.:

PCT/US2008/062143

Documento de la patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2008075109 A	26-06-2008	UY 30830 A1	31-07-2008
WO 2005117909 A	15-12-2005	AU 2005249380 A1	15-12-2005
		CA 2563699 A1	15-12-2005
		EP 1750727 A2	14-02-2007
		JP 2007534687 T	29-11-2007
		US 2008076774 A1	27-03-2008

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

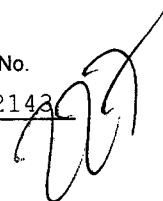
Para:

Véase forma PCT/ISA/220

PCT

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA
INTERNACIONAL
(Regla 43bis.1 del PCT)

Referencia de archivo del solicitante o mandatario Véase forma PCT/ISA/220		Fecha de envío véase forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)
PARA ACCIÓN ADICIONAL (véase párrafo 2 abajo)		
No. de solicitud internacional: PCT/US2008/062143	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 01.05.2008	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 11.05.2007
Clasificación de Patente Internacional (IPC) o Clasificación nacional e IPC INV. CO7D487/04 A61K31/437 A61P35/00		
Solicitante ELI LILLY AND COMPANY		
1. Esta opinión contiene las indicaciones que están relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Cuadro No. I Base de la opinión ☐ Cuadro No. II Prioridad ☐ Cuadro No. III Ningún establecimiento del reporte con respecto a la novedad, paso de la invención, o aplicabilidad industrial ☐ Cuadro No. IV Carencia de unidad de la invención ☒ Cuadro No. V Establecimiento razonado bajo la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, paso de la invención o aplicabilidad industrial; las citas y explicaciones que soportan tal establecimiento o fundamento. ☒ Cuadro No. VI Ciertos documentos citados ☐ Cuadro No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☐ Cuadro No. VIII Ciertas observaciones en la solicitud internacional. 2. CONTINUACIÓN DE LA TRAMITACIÓN Si se hace una petición de examen preliminar internacional, esta opinión se considerará como una opinión escrita de la administración encargada del examen preliminar internacional ("IPEA") salvo en aquellos casos en los que el solicitante elija una Administración distinta a ésta y, la IPEA elegida haya notificado a la Oficina Internacional según lo previsto en la Regla 66.1b/s(b) que las opiniones escritas de esta Administración encargada de la búsqueda internacional no serán consideradas como tales. Si esta opinión es, como se indica más arriba, considerada como una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a que presente ante la IPEA una respuesta por escrito junto con modificaciones, en su caso, antes de la expiración del plazo de 3 meses a contar desde la fecha de envío del formulario PCT/ISA/220 o antes de la expiración del plazo de 22 meses a contar desde la fecha de prioridad, aplicándose el plazo que expire más tarde. Para otras opciones, consultar el formulario PCT/ISA/220. 3. Para más detalles, ver las notas del formulario PCT/ISA/220.		
Nombre y dirección de envío de la IPEA/US Oficina Europea de Patentes - D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fecha de terminación de esta opinión Véase forma PCT/ISA/210	Oficial autorizado/Examinador Gregoire, Ariane Teléfono No. +49 89 2399-2994



Cuadro No. I Bases de esta opinión

1. Por lo que respecta al **idioma** esta opinión se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación.

☒ Esta opinión se ha establecido sobre la base de una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, que es el idioma de una traducción proporcionada a los fines de la búsqueda internacional (según las Reglas 12.3 y 23.1 b)).

2. En lo que se refiere a las **secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos** divulgadas en la solicitud internacional y necesarias para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido sobre la base de:

a. Tipo de material

☐ una lista de secuencias

☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias

b. Formato del material

☐ por escrito

☐ en soporte legible por ordenador

c. Fecha de presentación/entrega

☐ contenido en la solicitud internacional tal y como se presentó

☐ presentado junto con la solicitud internacional en formato legible por ordenador

☐ presentado posteriormente a esta Administración a los fines de la búsqueda

3. ☐ Además, en caso de que se haya presentado más de una versión o copia de una lista de secuencias y/o tabla relacionada con ella, se ha entregado la declaración requerida de que la información contenida en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a la de la solicitud tal y como se presentó o no va más allá de lo presentado inicialmente.

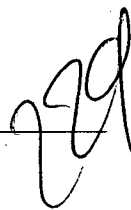
4. Comentarios adicionales:

PCT/US2008/062143

Aplicación industrial (AI)	SÍ	Reivindicaciones	1-11
	NO	Reivindicaciones	

Véase hoja separada

Véase forma 210



Respuesta al Punto V

Declaración razonada con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que soportan tal declaración

Las reivindicaciones 10-11 se refieren a una materia objeto considerada por esta Autoridad para ser cubierta por la provisión de la Regla 39.1(iv)/67.1 (iv) del PCT. La patentabilidad puede ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como patentable las reivindicaciones al uso de un compuesto en tratamiento médico, pero puede permitir reivindicaciones a un producto, en particular, sustancias o composiciones para un primer o adicional tratamiento médico.

1) Se hace referencia al siguiente documento:

D1: WO 2005/117909A (EXELIXIS INC[US]; ANAND NEEL K [US]; BLAZEY CHARLES M EXELIXIS INC [U] 15 Diciembre 2005 (20054-12-15)

2) Novedad (Art. 33(1) y (2) del PCT):

La presente solicitud puede ser vista como una selección de la familia de compuestos de fórmula II descritos en el documento D1 (Q1 siendo un heterociclo), en donde Q1 ha sido seleccionado como un anillo imidazolilo además sustituido por un anillo fenilo. Esta selección puede ser considerada nueva en vista de su especificidad. La solicitud completa de este modo, cumple con el Art. 33(2) del PCT.

3) Etapa Inventiva (Art. 33(1) y (3) del PCT):

El documento D1 describe una familia genérica de compuestos que abarcan aquellos actualmente reivindicados, y que tienen la misma actividad alegada, es decir, una actividad moduladora de cinasa p70S6, útil en el tratamiento de cáncer.

Una nueva selección de compuestos conocidos por tener una actividad específica, puede solamente ser considerada como inventiva si la selección hecha se muestra



por poseer una propiedad inesperada o ventaja sobre aquellas del documento D1. La presente solicitud no describe información o datos que muestran esto. La declaración general de las líneas 14-16 página 1, no es suficiente.

La presente solicitud no puede de este modo, ser considerada por cumplir con el Art. 33(3) del PCT.

Respuesta al Punto VI

Ciertos documentos citados

D2: WO 2008/075109 A (ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; INST OF CANCER RES ROYAL CANCER [GB]; CANC) 26 Junio 2008 (2008-06-26)

RECEIVED

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2008/062143

JUN 16 2008

ELI LILLY AND COMPANY
Patent Division
PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions. Section 411)

To:

✓ HOSTETTLER, Danica, H.
Eli Lilly And Company
P. O. Box 6288
Indianapolis, Indiana 46206-6288
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 28 May 2008 (28.05.2008)	
Applicant's or agent's file reference X17610 ✓	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No PCT/US2008/062143 ✓	International filing date (day/month/year) 01 May 2008 (01.05.2008) ✓
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 11 May 2007 (11.05.2007) ✓
Applicant ELI LILLY AND COMPANY et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17 l(a) or (b).

2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17 l(a) or (b). Where, under Rule 17 l(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17 l(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17 l(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17 l(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17 l(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
11 May 2007 (11.05.2007)	60/917,331 ✓	US	10 May 2008 (10.05.2008)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Athina Nickitas-Etienne

e-mail PT04.PCT@WIPO.INT
Telephone No +41 22 338 74 04

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Form PCT/IB/304 (October 2005)

1/DN5DN6GV0

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY OCT 07 2008

PCT

To:
ELI LILLY AND COMPANY
Attn. Hostettler, Danica H.
Patent Division
P.O. Box 6288
Indianapolis IN 46206-6288
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

ELI LILLY AND COMPANY
Patent Division
NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year) 06/10/2008

Applicant's or agent's file reference
X17610 ✓

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.
PCT/US2008/062143 ✓

International filing date
(day/month/year) 01/05/2008 ✓

Applicant

ELI LILLY AND COMPANY

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Federico Bonomelli

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference X17610	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2008/062143	International filing date (day/month/year) 01/05/2008	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 11/05/2007
Applicant ELI LILLY AND COMPANY		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
- ☐ as suggested by the applicant
- ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
- ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/062143

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D487/04 A61K31/437 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EP0-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	✓ WO 2008/075109 A (ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; INST OF CANCER RES ROYAL CANC [GB]; CANC) 26 June 2008 (2008-06-26) claims	1-11
X	✓ WO 2005/117909 A (EXELIXIS INC [US]; ANAND NEEL K [US]; BLAZEY CHARLES M EXELIXIS INC [U]) 15 December 2005 (2005-12-15) cited in the application the whole document	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex

* Special categories of cited documents

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 September 2008

Date of mailing of the international search report

06/10/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gregoire, Ariane

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2008/062143

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008075109 A	26-06-2008	UY 30830 A1	31-07-2008
WO 2005117909 A	15-12-2005	AU 2005249380 A1	15-12-2005
		CA 2563699 A1	15-12-2005
		EP 1750727 A2	14-02-2007
		JP 2007534687 T	29-11-2007
		US 2008076774 A1	27-03-2008

PATENT COOPERATION TREATY

237

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

11 MAR 2009

X 17610

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2008/062143

International filing date (day/month/year)
01.05.2008

Priority date (day/month/year)
11.05.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D487/04 A61K31/437 A61P35/00

Applicant
ELI LILLY AND COMPANY

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Gregoire, Ariane

Telephone No. +49 89 2399-2994



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2008/062143

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

234

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2008/062143

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-11</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-11</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-11</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

240

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2008/062143

Re Item V

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

Claims 10-11 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for in a first or further medical treatment.

1) Reference is made to the following document :

D1: WO 2005/117909 A (EXELIXIS INC [US]; ANAND NEEL K [US]; BLAZEY
CHARLES M EXELIXIS INC [U] 15 December 2005 (2005-12-15)

2) Novelty (Art. 33 (1) and (2) PCT) :

The present application can be seen as a selection of the family of compounds of formula II disclosed in D1 (Q1 being a heterocycle) wherein Q1 has been selected as an imidazolyl ring further substituted by a phenyl ring. This selection can be considered novel in view of its specificity.

The entire application thus complies with Art. 33(2) PCT.

3) Inventive Step (Art. 33 (1) and (3) PCT) :

D1 discloses a generic family of compounds encompassing those presently claimed and having the same alleged activity, i.e. a p70S6 kinase modulatory activity, useful in the treatment of cancer.

A novel selection of compounds known to have a specific activity can only be considered as inventive if the selection made is shown to possess an unexpected property or advantage over those of D1. The present application discloses no information or data showing this. General statement of lines 14-16 page 1 are not enough.

211

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2008/062143

The present application can thus not be considered to comply with Art. 33(3) PCT.

Re Item VI

Certain documents cited

D2: WO 2008/075109 A (ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; INST OF CANCER
RES ROYAL CANCER [GB]; CANC) 26 June 2008 (2008-06-26)



No. 09-127778- -00000-0000

Fecha: 2009-11-10 16:53:21 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act. 411 PRESENTACION Folios: 241

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Edgar Navarro
Firma Responsable

Fecha 10-11-09

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia



Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
ELI LILLY AND COMPANY

REFERENCIA	Radicación No.	9 127778
	Solicitud internacional	PCT/US2008/062143
	Fecha inicio fase nacional	11/12/2009
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	383

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. El solicitante debe aclarar si la solicitud corresponde al capítulo I o II del PCT por que la indicación en el petitorio no corresponde a los documentos del expediente, en caso necesario adjuntar los documentos que corresponden.
3. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

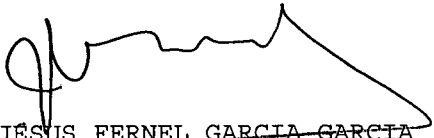
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...



Radicación No.: 9 127778


JESUS FERNEL GARCIA GARCIA

Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 15 ENE. 2010
adpall