SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-177195- -00000-0000

Fecha: 2011-12-22 17:23:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 349

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DIVISIONAL

DE PATENTE DE

INVENCIÓN

TITULO: **DERIVADOS DE IMIDAZOLIDIN-2-ONA 1,3-DISUSTITUIDA COMO INHIBIDORES DE CYP17.**

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 22 de Diciembre de 2011

P2011/000206

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIA

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-177195- -00000-0000
Fecha: 2011-12-22 17:23:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 349

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2011/000206**

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: NOVARTIS AG
Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
Nacionalidad o Domicilio: Suiza
Lugar de Constitución: Suiza
Teléfono: **Fax:**
E-mail:

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número 79782747Bta
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/EP2010/059029 Fecha Junio 24, 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/149755 Fecha Diciembre 29, 2010

(6) **Título (54)** **DERIVADOS DE IMIDAZOLIDIN-2-ONA 1,3-DISUSTITUIDA COMO INHIBIDORES DE CYP17.**

Clasificación Internacional (51) C07D 403/04; C07D 403/14; C07D 407/14; C07D 409/14; C07D 417/14; A61K 31/4178; A61P 35/00.

Prioridad
SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
IN	Junio 26, 2009	1500/CHE/2009
IN	Octubre 21, 2009	2181/DEL/2009

(9) **Comprobante de pago No.** 11- **Fecha** Diciembre de 2011

ANEXOS

[x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

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

[x] Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 08-102.832

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

[x] Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.

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

[x] 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.

[x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2010/059029

Mark G. BOCK
Novartis Institutes for BioMedical
Research Inc., 250 Massachusetts
Avenue, Cambridge, MA 02139
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Christoph GAUL
Novartis Pharma AG,
Werk Klybeck, Postfach,
CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Alemana

Venkateshwar Rao GUMMADI
382, 3rd Cross, 2nd Main,
South Avenue Layout, Giottigere,
Bannerghatta Road, Bangalore 560 083
India
Nacionalidad: India

Saumitra SENGUPTA
6/7 Central Park, Kolkata 700 032
India
Nacionalidad: India

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 124766

Bogotá D.C., Diciembre 22 de 2011 - 16:10:13

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	408396144	22/12/2011	6.281.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	571.000.00	571.000.00
				$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-******-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-177195- -00000-0000
Fecha: 2011-12-22 17:23:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 349

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Miniusticia

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Miniusticia

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

6

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chalhin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chalhin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned, El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** 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, recourses, 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.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** 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, recursos, 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.

Signature/Firma: Arthur Canonica Pascal Traub

Date/Fecha: June 27, 2006

City,Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

Attestation

1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.

3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, 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 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

M. Staehelin Notar

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven), 2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

7

APOSTILLE

(Haque Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
   This official document
2. is signed by .....
3. in his/her function as .....
4. and certified by the seal of the .....

Certified .. May 2009

5. in Basel (Bâle) 6. on .....
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt .....
8. no. P 0491 13'389
9. Seal/stamp: 10. Signature:

Heidi Fischer

STATE CHANCERY * BASLE-CITY *

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-2-1	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application NOVARTIS AG is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(iv)		an assignment from BOCK, Mark G. to NOVARTIS AG, dated 25 March 2010 (25.03.2010)
VIII-2-1(iv)		an assignment from GAUL, Christoph to NOVARTIS AG, dated 25 March 2010 (25.03.2010)
VIII-2-1(iv)		an assignment from GUMMADI, Venkateshwar Rao to AURIGENE DISCOVERY TECHNOLOGIES LIMITED, dated 07 April 2010 (07.04.2010)
VIII-2-1(iv)		an assignment from SENGUPTA, Saumitra to AURIGENE DISCOVERY TECHNOLOGIES LIMITED, dated 07 April 2010 (07.04.2010)
VIII-2-1(iv)		an assignment from AURIGENE DISCOVERY TECHNOLOGIES LIMITED to NOVARTIS AG, dated 07 April 2010 (07.04.2010)

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
29 December 2010 (29.12.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/149755 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 403/04 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) *A61K 31/4178* (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2010/059029

(22) International Filing Date:
24 June 2010 (24.06.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
1500/CHE/2009 26 June 2009 (26.06.2009) IN
2181/DEL/2009 21 October 2009 (21.10.2009) IN

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BOCK, Mark G.** [US/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139 (US). **GAUL, Christoph** [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **GUMMADI, Venkateshwar Rao** [IN/IN]; #382, 3rd Cross, 2nd Main, South Avenue Layout, Gottigere, Bannerghatta Road, Bangalore 560 083 (IN). **SENGUPTA, Saumitra** [IN/IN]; 6/7 Central Park, Kolkata 700 032 (IN).

(74) Agent: **STRANG, Andrea**; NOVARTIS PHARMA AG, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

(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, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

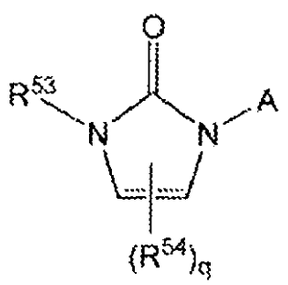
Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

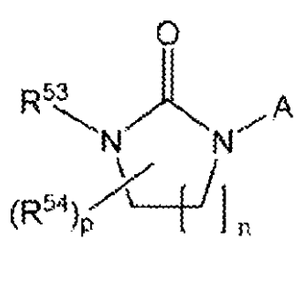
Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

(54) Title: 1, 3-DISUBSTITUTED IMIDAZOLIDIN-2-ONE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF CYP 17



(I)



(II)

(57) Abstract: The present invention provides compounds of Formula (I) and (II), or a pharmaceutically acceptable salts thereof, where R^{53}, R^{54}, p, q and n are as defined herein. The compounds of the present invention have been found to be useful as 17α-hydroxylase/$C_{17,20}$-lyase inhibitors.

WO 2010/149755 A1

1,3-DISUBSTITUTED IMIDAZOLIDIN-2-ONE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF CYP 17

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to cyclic urea derivatives and their use for the treatment of various disease conditions mediated by the regulation of 17α-hydroxylase/$C_{17,20}$-lyase.

BACKGROUND

The number of people diagnosed with cancer world wide has significantly increased and continues to rise at an alarming rate. Cancer is characterized by an increase in the number of abnormal cells derived from a given normal tissue, invasion of adjacent tissues by these abnormal cells, or lymphatic or blood-borne spread of malignant cells to regional lymph nodes and to distant sites (i.e., metastasis).

Of special interest are individuals diagnosed with androgen-dependent disorders, such as prostate cancer, and estrogen-dependent disorders, such as breast, uterine, and ovarian cancer.

Prostate cancer is currently the most common non-skin cancer and the second leading cause of cancer-related death in men after lung cancer. The primary course of treatment for patients diagnosed with organ-confined prostate cancer is usually prostatectomy or radiotherapy. These treatments for prostate and breast cancer are highly invasive and characterized by undesirable and serious side effects. Furthermore, a large percent of individuals who receive localized treatments such as surgery or radiotherapy may suffer from recurring cancer and widespread metastases. As with surgery and radiation therapies, there are several drawbacks to chemotherapy, including the fact that almost all chemotherapeutic agents are toxic, and chemotherapy causes significant, and often dangerous, side effects, such as severe nausea, bone marrow depression, and immunosuppression. Additionally, many tumor cells are resistant or become resistant to chemotherapeutic agents through multi-drug resistance.

Treatments such as hormone therapy are another option for individuals diagnosed with hormone-dependent, hormone-responsive, or hormone-sensitive cancers, such as prostate or breast cancer. However, some individuals who have been administered current

hormone therapy treatments may not show a significant response to such treatments and some may suffer from relapsing of cancer.

Currently chemo-refractory and hormone-refractory cancer patients are left with very few treatment options and there remains an unmet need for more effective ways to treat cancer such as, but not limited to, prostate cancer and breast cancer.

The demonstration by Huggins and Hodges C.V. , (*Cancer Res.*, **1941**, *1*, 293) and Huggins *et al* in *Arch.Surg.*,1941, 43, 209 lead to androgen ablation being considered as a possible approach to treatment. It has been demonstrated that testosterone levels are reduced by orchidectomy or by administration of GnRH analogs (gonadotropic releasing hormones). GnRH analogs can have side effects such as cardiovascular degeneration and osteoporosis, which are the two most potentially serious conditions induced by the continuous presence of GnRH . Moreover these treatment options only eliminate testosterone production from the testes and not that produced by the adrenal.

In the adrenal glands, the biosynthetic cascade also leads to the formation of gluco- and mineralcorticoids.

Since androgen and estrogen are hormones having various physiological activities such as differentiation and proliferation of cells and the like, it was thought that potent and specific compounds that inhibit androgen synthesis in the testes, adrenals, and other tissue may be more effective for the treatment of PCa (Njar, V. C. O.; Brodie, A. M. H., "Inhibitors of 17*α*-hydroxylase-$C_{17,20}$-lyase (CYP17): Potential agents for the treatment of prostate cancer", *Current Pharm. Design.* 1999, 5: 163-180).

In order to avoid unwanted side effects, androgen biosnthesis inhibitors have to be specific enough not to influence corticosteroid biosynthesis. A promising novel strategy for the treatment of prostrate cancer is the development of strong and selective inhibitors of CYP 17 as this would result in complete and excusive elimination of androgen biosynthesis as suggested in Current Medicinal Chemistry, 2005,*12*, 1623-1629.

Steroid-type compounds and non-steroid-type compounds are already known as steroid $C_{17,20}$-lyase inhibitors. The steroid-type compounds are disclosed in, for example, WO 92/15404, WO 93/20097, EP-A 288053, EP-A 413270 and the like. As non-steroid-type compounds, for example, in WO94/27989, WO96/14090 and WO97/00257 azole derivatives are described in WO95/09157 1H-benzimidazole derivatives are described in

US 5,491,161, dihydronaphthalene derivatives are described in in WO99/18075, and naphthalene derivatives are shown in WO99/54309.

A variety of potent steroidal and non-steroidal inhibitors of CYP17 have been reported and some have been shown to be potent inhibitors of testosterone production in rodent models (Njar and Brodie, above). Jarman and colleagues have described the hormonal impact of their most potent CYP17 inhibitor, abiraterone in patients with prostate cancer (O'Donnell et al., "Hormonal impact of the 17α-hydroxylase/C17,20-lyase inhibitors abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer", *Br. J. Cancer*. 2004, 90: 2317-2325). Abiraterone has been discussed in patents such as WO 200900132, WO 2008024485, WO 2006021776, WO 09509178, WO 09320097

Non-steroidal small molecule inhibitors have been described for example in *BMC* 2004,12,(4313). YM116, 2-(1H-imidazol-4-ylmethyl) -9H-carbazole, and their effects in decreasing adrenal androgen synthesis by inhibiting C17-20 lyase activity in NCI-H295 human adrenocortical carcinoma cells has been described by Ideyama Y, Kudoh M, Tanimoto K, Susaki Y, Nanya T, Nakahara T, Ishikawa H, Fujikura T, Akaza H, Shikama H in "*Jpn.J.Pharmacol.,1999*,79:No. 2(213-20)". Novel non-steroidal inhibitor of cytochrome P450 (17 alpha-hydroxylase/C17-20 lyase), YM116, and its role in decreased prostatic weights by reducing the serum concentrations of testosterone and adrenal androgens in rats has been reported by Ideyama Y, Kudoh M, Tanimoto K, Susaki Y, Nanya T, Nakahara T, Ishikawa H, Yoden T, Okada M, Fujikura T, Shikama H *Proc.Am.Assoc.Cancer Res.,1998*.39:89 Meet.(384)

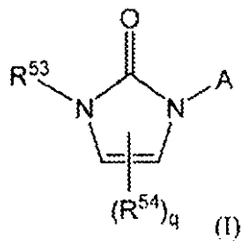
Synthesis and biological evaluation of novel non-steroidal inhibitors of steroid 17,20 lyase has been described by -Yoden T, Okada M, Kawaminami E, Kinoyama I, Ideyama Y, Isomura Y in *Abstr.Pap.Am.Chem.Soc.*,1997,213 Meet.:Pt. 2(MEDI206)

Further illustrative of the background of the invention are patent applications such as US20080280864A1 or WO28154382A1.

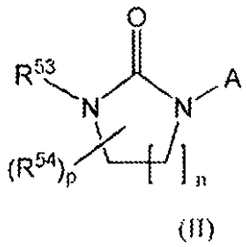
SUMMARY

The compounds described herein have been shown to be inhibitors of 17α-hydroxylase/$C_{17,20}$-lyase.

One embodiment of the present invention provides compounds of Formula (I) or (II)



(I)



(II)

wherein

n is 1, 2, or 3;

R^{53} is

(i) phenyl optionally substituted with 1 to 3 substituents selected from halo, -CN, -OH, $(C_1$-$C_6)$alkyl, halo-substituted $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, $-NH_2$, $-NH(C_1$-$C_4)$alkyl, $-N((C_1$-$C_4)alkyl)_2$, $-NHC(O)$-$(C_1$-$C_4)$alkyl, $-C(O)NH_2$, $-C(O)$-$NH(C_1$-$C_4)$alkyl, $-C(O)$-$N((C_1$-$C_4)alkyl)_2$, or a 5- to 6-membered heterocycle,

(ii) biphenyl optionally substituted with 1 to 3 substituents selected from $(C_1$-$C_4)$alkyl or halo,

(iii) phenyl fused to an additional phenyl, a 5- to 6-membered heteroaryl, a 5- to 6-membered partially or fully saturated cycloalkyl, or a 5- to 6-membered partially or fully saturated heterocycle, where said fused phenyl is optionally substituted with 1 to 4 substituents each independently selected from halo, -CN, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, hydroxy-substituted $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo-substituted $(C_1$-$C_4)$alkyl, cyclopropyl, oxo, $-NH_2$, $-NH(C_1$-$C_4)$alkyl, $-N((C_1$-$C_4)alkyl)_2$, $-NHC(O)$-$(C_1$-$C_4)$alkyl, or =N-OH,

(iv) 5- to 6-membered heteroaryl optionally substituted with 1 to 3 substituents selected from halo, -CN, -OH, $(C_1$-$C_6)$alkyl, halo-substituted $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, $-NH_2$, $-NH(C_1$-$C_4)$alkyl, $-N((C_1$-$C_4)alkyl)_2$, $-NHC(O)$-$(C_1$-$C_4)$alkyl, $-C(O)NH_2$, $-C(O)$-$NH(C_1$-$C_4)$alkyl, $-C(O)$-$N((C_1$-$C_4)alkyl)_2$, or a 5- to 6-membered heterocycle,

(v) 5- to 6-membered heteroaryl fused to another 5- to 6-membered heteroaryl, phenyl, 5- to 6-membered partially or fully saturated cycloalkyl, or a 5- to 6-membered partially or fully saturated heterocycle, where said fused heteroaryl is optionally substituted with 1 to 4 substituents each independently selected from halo, -CN, $(C_1$-

C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, hydroxy-substituted (C_1-C_4)alkyl, halo-substituted (C_1-C_4)alkyl, cyclopropyl, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4)alkyl, -N((C_1-C_4)alkyl)$_2$, -NHC(O)-(C_1-C_4)alkyl, or =N-OH;

R^{54} is (C_1-C_4)alkyl, halo-substituted (C_1-C_4)alkyl, or -CH_2OH, or two R^{54} taken together with the carbon atom(s) to which they are attached form a 3- to 6-membered fully or partially saturated carbocyclic ring or two R^{54} attached to adjacent carbons taken together with the carbons to which they are attached form a fused phenyl;

p is 0, 1, 2, or 3;

q is 0, 1 or 2;

A is a 5- to 10-membered heteroaryl containing one or more nitrogen atom(s), where said heteroaryl is optionally substituted with 1 to 3 substituents each independently selected from halo, -OH, -CN, (C_1-C_4)alkyl, halo-substituted(C_1-C_4)alkyl, hydroxy-substituted (C_1-C_4)alkyl, -(CH_2)$_r$O(C_1-C_4)alkyl, -(CH_2)$_r$CH(O(C_1-C_4)alkyl)$_2$, -NH(C_1-C_4)alkyl, -(CH_2)$_s$NH(C_1-C_4)alkyl, -(CH_2)$_r$N((C_1-C_4)alkyl)$_2$, -(CH_2)$_r$NH(C_3-C_6)cycloalkyl), -NH_2, -NHC(O)-(C_1-C_4)alkyl, -C(O)NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_4)alkyl, -C(O)-N((C_1-C_4)alkyl)$_2$, or -C(O)-O(C_1-C_4)alkyl, where said (C_1-C_4)alkyl, said -(CH_2)$_r$O(C_1-C_4)alkyl, and said -(CH_2)$_s$NH(C_1-C_4)alkyl are optionally substituted with a 4- to 6-membered partially or fully saturated heterocycle or heteroaryl containing 1 to 3 heteroatoms each independently selected from O, S or N, where said heterocycle and said heteroaryl are optionally substituted with 1 to 3 (C_1-C_4)alkyl groups;

r is 0, 1 or 2; and

s is 1 or 2; or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

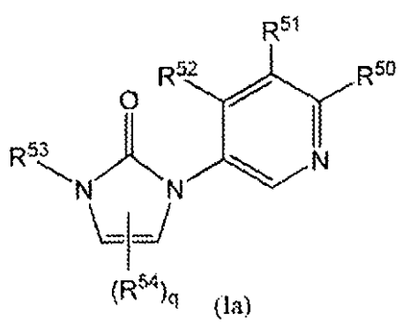
with the proviso that (i) when A is an unsubstituted pyridine and R^{53} is phenyl, R^{53} is not unsubstituted or mono-substituted with halogen, CH_3, NH_2, -NHC(O)CH_3, or CF_3; (ii) A and R^{53} are not both an unsubstituted pyridin-2-yl; and (iii) said compound is not 1-(3,4-dichloro-phenyl)-3-[6-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-pyridin-3-yl]imidazolidine-2-one, 1-(3,5-dichloropyridin-2-yl)-3-phenyltetrahydropyrimidin-2(1H)-one, 1,3-bis(6-chloropyridin-2-yl)tetrahydropyrimidin-2(1H)-one, 1,3-bis(4-methylpyridin-2-yl)imidazolidin-2-one, 1-(5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylimidazolidin-2-one, or 2-(2-oxo-3-phenylimidazolidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazole-5-carbonitrile.

In a particular embodiment, A is a 5-membered heteroaryl containing 1 to 2 nitrogen atom(s), where said heteroaryl is optionally substituted with $(C_1$-$C_4)$alkyl or halo-substituted$(C_1$-$C_4)$alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

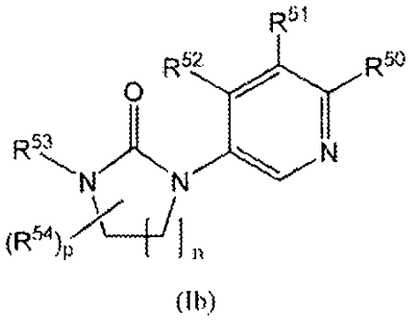
In another particular embodiment, A is a 6-membered heteroaryl containing 1 to 2 nitrogen atom(s), where said heteroaryl is optionally substituted with $(C_1$-$C_4)$alkyl or halosubstituted$(C_1$-$C_4)$alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another particular embodiment, A is a pyridine, where said pyridine is optionally substituted with 1 to 3 substituents each independently selected from halo, -CN, $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo-substituted$(C_1$-$C_4)$alkyl, hydroxy-substituted $(C_1$-$C_4)$alkyl, $-(CH_2)_rO(C_1$-$C_4)$alkyl, $-(CH_2)_rCH(O(C_1$-$C_4)$alkyl$)_2$, $-(CH_2)_rNH(C_1$-$C_4)$alkyl, $-(CH_2)_rN((C_1$-$C_4)$alkyl$)_2$, $-(CH_2)_rNH(C_3$-$C_6)$cycloalkyl), $-NH_2$, $-NHC(O)-(C_1$-$C_4)$alkyl, $-C(O)NH_2$, $-C(O)-NH(C_1$-$C_4)$alkyl, $-C(O)-N((C_1$-$C_4)$alkyl$)_2$, or $-C(O)-O(C_1$-$C_4)$alkyl, where said $(C_1$-$C_4)$alkyl, said $-(CH_2)_rO(C_1$-$C_4)$alkyl, and said $-(CH_2)_rNH(C_1$-$C_4)$alkyl are optionally substituted with a 5- to 6-membered partially or fully saturated heterocycle or heteroaryl containing 1 to 2 heteroatoms each independently selected from O, S or N, where said heterocycle and said heteroaryl are optionally substituted with 1 to 3 $(C_1$-$C_4)$alkyl groups; and r is 1 or 2; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Preferably, A is an optionally substituted pyridin-3-yl. In particular, a pyridin-3-yl substituted with trifluoromethyl or a $(C_1$-$C_4)$alkyl substituted with a 5- to 6-membered partially or fully saturated heterocycle (preferably, the heterocycle is attached to the alkyl group *via* a nitrogen ring atom, e.g. pyrrolidin-1-ylmethyl).

In yet another particular embodiment, the compound of Formula (I) or (II) is a compound of Formula (Ia) or (Ib)



(Ia)

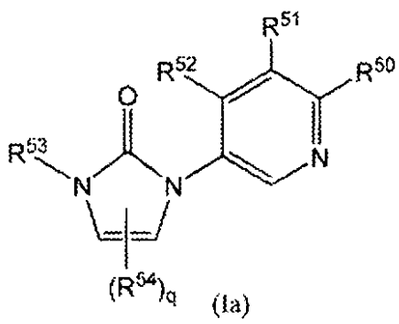


(Ib)

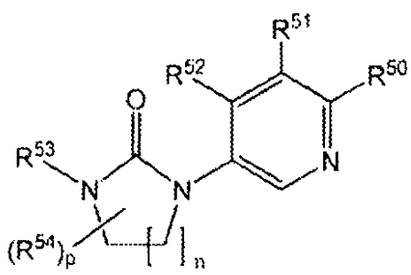
12

wherein n, R^{50}, R^{51}, R^{52}, R^{53}, R^{54} and q are as defined above; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In a particular embodiment of the compound of Formula (Ib), R^{52} is CF_3 or a (C_1-C_4)alkyl substituted with a 5- to 6-membered partially or fully saturated heterocycle (preferably, the heterocycle is attached to the alkyl group *via* a nitrogen ring atom, e.g. pyrrolidin-1-ylmethyl). In another particular embodiment of the compound of Formula (Ib), n is 1, and p is 0.

Another embodiment of the present invention provides compounds of Formula (Ia) or (Ib).



(Ia)



(Ib)

wherein:

n is 1, 2, or 3;

R^{53} is

(i) phenyl optionally substituted with 1 to 3 substituents selected from halo, -CN, -OH, (C_1-C_6)alkyl, halo-substituted (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4)alkyl, -N((C_1-C_4)alkyl)$_2$, -NHC(O)-(C_1-C_4)alkyl, $-C(O)NH_2$, -C(O)-NH(C_1-C_4)alkyl, -C(O)-N((C_1-C_4)alkyl)$_2$, or a 5- to 6-membered heterocycle,

(ii) biphenyl optionally substituted with 1 to 3 substituents selected from (C_1-C_4)alkyl or halo,

(iii) phenyl fused to an additional phenyl, a 5- to 6-membered heteroaryl, a 5- to 6-membered partially or fully saturated cycloalkyl, or a 5- to 6-membered partially or fully saturated heterocycle, where said fused phenyl is optionally substituted with 1 to 4 substituents each independently selected from halo, -CN, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, hydroxy-substituted (C_1-C_4)alkyl, halo-substituted (C_1-C_4)alkyl, cyclopropyl, oxo, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4)alkyl, -N((C_1-C_4)alkyl)$_2$, -NHC(O)-(C_1-C_4)alkyl, or =N-OH,

(iv) 5- to 6-membered heteroaryl optionally substituted with 1 to 3 substituents selected from halo, -CN, -OH, (C_1-C_6)alkyl, halo-substituted (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, -NH_2, -NH(C_1-C_4)alkyl, -N((C_1-C_4)alkyl)$_2$, -NHC(O)-(C_1-C_4)alkyl, -C(O)NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_6)alkyl, -C(O)-N((C_1-C_4)alkyl)$_2$, or a 5- to 6-membered heterocycle,

(v) 5- to 6-membered heteroaryl fused to another 5- to 6-membered heteroaryl, phenyl, 5- to 6-membered partially or fully saturated cycloalkyl, or a 5- to 6-membered partially or fully saturated heterocycle, where said fused heteroaryl is optionally substituted with 1 to 4 substituents each independently selected from halo, -CN, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, hydroxy-substituted (C_1-C_4)alkyl, halo-substituted (C_1-C_4)alkyl, cyclopropyl, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4)alkyl, -N((C_1-C_4)alkyl)$_2$, -NHC(O)-(C_1-C_4)alkyl, or =N-OH;

R^{54} is (C_1-C_4)alkyl (e.g., -CH_3), halo-substituted (C_1-C_4)alkyl (e.g., -CF_3), or -CH_2OH, or two R^{54} taken together with the carbon atom(s) to which they are attached form a 3- to 6-membered fully or partially saturated carbocyclic ring (e.g., for a compound of Formula (Ia) when q is 2, the two R^{54} on adjacent carbons may form a fused cycloalkenyl ring; and for compounds of Formula (Ib), when p is 2 or 3, two R^{54} on adjacent carbons may form a fused fully or partially saturated cycloalkyl ring or two R^{54} on the same carbon atom may form a spiral ring);

p is 0, 1, 2, or 3;

q is 0, 1 or 2;

R^{50}, R^{51} and R^{52} are each independently H, halo, -OH, -CN, (C_1-C_4)alkyl, halo-substituted(C_1-C_4)alkyl, hydroxy-substituted (C_1-C_4)alkyl, -(CH_2)$_r$-O(C_1-C_4)alkyl, -(CH_2)$_r$-CH(O(C_1-C_4)alkyl)$_2$, -NH_2, -NH(C_1-C_4)alkyl, -N((C_1-C_4)alkyl)$_2$, -NHC(O)-(C_1-C_4)alkyl, -C(O)NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_4)alkyl, -C(O)-N((C_1-C_4)alkyl)$_2$, or -C(O)-O(C_1-C_4)alkyl;

r is 0, 1 or 2;

with the proviso that when R^{50}, R^{51}, and R^{52} are H and R^{53} is phenyl, R^{53} is not unsubstituted or substituted with halogen or CF_3, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In one embodiment, a compound of Formula (Ia) is provided having the definitions above.

In another embodiment, a compound of Formula (Ib) is provided having the definitions above.

In yet another embodiment, compounds of Formula (Ib) is provided where n is 1.

Preferably, R^{50} is H or methyl (more preferably, R^{50} is H); R^{51} is H, halo, methyl, trifluoromethyl, methoxy, or $-C(O)OCH_3$; and R^{52} is halo, -CN, methyl, ethyl, methoxy, hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl, 2-hydroxypropan-2-yl, difluoromethyl, trifluoromethyl, dimethoxymethyl, $-NH_2$, or $-NHC(O)CH_3$.

Preferably (for compound of Formula (I), (II), (Ia) and (Ib)), R^{53} is

(i) a phenyl optionally substituted with 1 ot 2 substituents each independently selected form fluoro, chloro, cyano, methyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, methoxy, or $-C(O)NHCH_3$;

(ii) a biphenyl optionally substituted with fluoro;

(iii) a fused phenyl selected from naphthalen-2-yl, naphthalen-1-yl, 1H-indol-5-yl, 1H-indol-6-yl, benzothiazol-5-yl, benzothiazol-6-yl, 1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl, benzo[b]thiophen-5-yl, quinolin-6-yl, quinolin-7-yl, indan-5-yl, 1,2-dihydroquinolin-6-yl, 1H-indazol-5-yl, 1H-indazol-6-yl, benzofuran-5-yl, 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl, 2,3-dihydro-benzofuran-5-yl, benzo[1,3]dioxol-5-yl, 1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl, quinoxalin-6-yl, benzooxazol-5-yl, benzo[d]isoxazol-5-yl, benzo[d]isoxazol-6-yl, 1H-benzoimidazol-5-yl, 2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl, 2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl, indolin-5-yl, or 1H-benzotriazol-5-yl, where said fused phenyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents each independently selected from fluoro, chloro, methyl, ethyl, trifluoromethyl, methoxy, oxo, $-NH_2$, =N-OH or cyclopropyl;

(iv) a 5- to 6-membered heteroaryl selected from thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyrimidin-5-yl, 1H-pyrazol-4-yl, thiazol-2-yl, or isothiazol-4-yl, where said 5- to 6-membered heteroaryl is optionally substituted with 1 to 3 substituents each independently selected from fluoro, chloro, methyl, ethyl, isopropyl, hydroxy, difluoromethyl, trifluoromethyl, methoxy, $-NH_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-C(O)NHCH_3$, or pyrrolidin-1-yl; or

(v) a fused heteroaryl selected from benzo[b]thiophen-2-yl, benzo[b]thiophen-3-yl, quinolin-2-yl, quinolin-3-yl, benzooxazol-2-yl, benzothiazol-2-yl, 4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-

6-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl, 3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl, thieno[3,2-c]pyridin-2-yl, thieno[3,2-c]pyridin-3-yl, or 1H-indol-3-yl, where said fused heteroaryl is optionally substituted with 1 to 4 substituents each independnently selected from fluoro, chloro, cyano, methyl, or methoxy; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

More preferably, R^{53} is

(i) a phenyl optionally substituted with 1 to 2 substituents each independently selected from fluoro, chloro, methyl, methoxy, trifluoromethyl, difluoromethyl, or cyano;

(ii) a biphenyl;

(iii) a fused phenyl selected from naphthalen-2-yl, quinolin-6-yl, 3,4-dihydro-2-oxo-quinolin-6-yl, benzo[b]thiophen-5-yl, benzo[d]isoxazol-5-yl, 1H-indazol-6-yl, 1H-indazol-5-yl, benzothiazol-6-yl, 1,2-dihydro-3-oxo-indazol-6-yl, indan-5-yl, 1H-benzotriazol-5-yl, benzofuran-5-yl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl, 2,3-dihydro-benzofuran-5-yl, or benzo[1,3]dioxol-5-yl where said fused phenyl is optionally substituted with 1 to 2 substituents each independently selected from chloro, fluoro, methyl, ethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, cyclopropyl, cyano, or amino;

(iv) a 5- to 6-membered heteroaryl selected from isothiazol-4-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, or pyridin-4-yl, where said isothiazol-4-yl, said thiophen-2-yl, said thiophen-3-yl, and said pyridin-4-yl are optionally substituted with fluoro, chloro, methyl, trifluoromethyl, difluoromethyl, or methoxy; or

(v) a fused heteroaryl selected from thieno[3,2-c]pyridin-2-yl, thieno[3,2-c]pyridin-3-yl, thieno[3,2-c]pyridin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl, or benzo[b]thiophen-2-yl, where said fused heteroaryl is optionally substituted with 1 to 2 substituents each independently selected from fluoro, chloro, methyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, cyclopropyl, or amino; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In one preferred embodiment, R^{53} is phenyl, 4-chloro-3-fluoro-phenyl, m-tolyl, 3-methoxy-phenyl, 3-chloro-4-fluoro-phenyl, 4-fluoro-3-methyl-phenyl, 3-trifluoromethyl-phenyl, 3-chloro-phenyl, 4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl, 3-difluoromethyl-4-fluoro-phenyl, 3-cyano-4-fluorophenyl, 3-cyanophenyl, 3-chloro-4-cyanophenyl, 3,4-difluoro-phenyl, 4-trifluoromethyl-phenyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another preferred embodiment, R^{53} is naphthalen-2-yl, benzo[b]thiophen-5-yl, 3-methyl-benzo[d]isoxazol-5-yl, 1H-indazol-5-yl, 1-methyl-1H-indazol-5-yl, 3-amino-

1H-indazol-5-yl, 1H-indazol-6-yl, 3-amino-1H-indazol-6-yl, 3-methyl-1H-indazol-6-yl, 3-trifluoromethyl-1H-indazol-6-yl, benzothiazol-6-yl, 1,2-dihydro-3-oxo-indazol-6-yl, indan-5-yl, 1H-benzotriazol-5-yl, 3-methyl-benzofuran-5-yl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl, 2,3-dihydro-benzofuran-5-yl, or 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. More preferably, R^{53} is benzothiazol-6-yl, 3-methyl-benzofuran-5-yl, 1H-indazol-6-yl, 3-methyl-1H-indazol-6-yl, or 3-trifluoromethyl-1H-indazol-6-yl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In yet another preferred embodiment, R^{53} is 5-methyl-thiophen-2-yl, 5-chloro-thiophen-2-yl, 5-trifluoromethyl-thiophen-2-yl, 5-difluoromethyl-thiophen-3-yl, 5-methyl-thiophen-3-yl, 2-methyl-pyridin-4-yl, 2-trifluoromethyl-pyridin-4-yl, 2-chloro-pyridin-4-yl, or 2-methoxy-pyridin-4-yl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In yet another preferred embodiment, R^{53} is 4-chloro-thieno[3,2-c]pyridin-2-yl, 4-chloro-thieno[3,2-c]pyridin-3-yl, thieno[3,2-c]pyridin-2-yl, 3-chloro-imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl, benzo[b]thiophen-2-yl, or 4-methylthieno[3,2-c]pyridin-2-yl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another embodiment of the compounds of Formula (I), (II), (Ia) or (Ib), R^{56} is $-CH_3$ or CF_3.

Particular compounds include: 1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one; 1-(2-Chloro-pyridin-4-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one; 1-(4-Chloro-thieno[3,2-c]pyridin-2-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one ; 1-(1H-Indazol-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one; 1-(3-Difluoromethyl-4-fluoro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-one; 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(5-methyl-thiophen-3-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-one; 1-(3-Methyl-1H-indazol-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one; 1-Benzothiazol-6-yl-4-methyl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one; 1-Benzo[b]thiophen-5-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-one; and 1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-one; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Other compounds include those described in the Example section below, in particular, those comounds having an IC_{50} less than 1 μM (or 1,000 nM), preferably, less than 500 nM, more preferably, less than 100 nM.

In another aspect of the present invention a pharmaceutical composition is provided which comprises a compound of Formula (I), (II), (Ia) or (Ib) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient. The pharmaceutical composition optionally comprises at least one additional pharmaceutical agent (suitable pharmaceutical agents are described herein below).

In yet another aspect of the present invention, a method of treating a disease, disorder, or syndrome mediated by Cyp17 inhibition is provided, where the method comprises administering a compound according to Formula (I), (II), (Ia) or (Ib), or a pharmaceutical composition comprising the compound of Formula (I), (II), (Ia) or (Ib) and pharmaceutically acceptable excipients, to a subject in need thereof.

Another aspect of the present invention includes a compound according to Formula (I), (II), (Ia) or (Ib) for use in therapy (e.g., the use of a compound of Formula (Ia) or (Ib) for the treatment of a disease, disorder, or syndrome mediated by Cyp17 inhibition).

Yet another aspect of the present invention includes a method for treating a disease, disorder or syndrome mediated by Cyp17 inhibition comprising the step of administering

(i) a first composition comprising a compound of Claim 1 through 21, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient; and

(ii) a second composition comprising at least one additional pharmaceutical agent and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient;

wherein said at least one additional pharmaceutical agent is an anticancer agent, chemotherapy agent, or antiproliferative compound. The first and second compositions may be administered either simultaneously or sequentially in any order.

In one particular embodiment for each of the methods and uses described above, the disease, disorder, or syndrome is selected from the group consisting of cancer (in particular, prostate cancer) and inflammation.

Definitions

As used herein, the terms "alkyl" refers to a hydrocarbon radical of the general formula C_nH_{2n+1}. The alkane radical may be straight or branched. For example, the term "(C_1-C_6)alkyl" refers to a monovalent, straight, or branched aliphatic group containing 1 to 6 carbon atoms (e.g., methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, s-butyl, t-butyl, n-pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, neopentyl, 3,3-dimethylpropyl, hexyl, 2-methylpentyl, and the like). Similarly, the alkyl portion (i.e., alkyl moiety) of an alkoxy, acyl (e.g., alkanoyl), alkylamino, dialkylamino, and alkylthio group have the same definition as above.

"Halo-substituted alkyl" refers to an alkyl group, as defined above, substituted with at least one halogen atom. For example, when the halogen atom is fluoro, common haloalkyl groups include fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2,2,2,1,1-pentafluoroethyl, and the like. Mixed halogen substitution are also included (e.g., chlorofluoromethyl).

The term "alkenyl" refers to a monovalent group derived from a hydrocarbon having at least one carbon-carbon double bond. The term "C_2-C_6-alkenyl" refers to a monovalent group derived from a hydrocarbon having two to six carbon atoms and comprising at least one carbon-carbon double bond. The alkenyl group can be unbranched or branched. Representative examples of alkenyl include vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-methyl-1-propenyl, 1-methyl-2-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, 2-methyl-2-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, and so on.

The term "alkynyl" refers to a monovalent group derived from a hydrocarbon having at least one carbon-carbon triple bond. The term "C_2-C_6-alkynyl" refers to a monovalent group derived from a hydrocarbon having two to six carbon atoms and comprising at least one carbon-carbon triple bond. The alkynyl group can be unbranched or branched. Representative examples include ethynyl, propynyl, butyn-1-yl, butyn-2-yl, and so on.

The term "hydroxy-substituted alkyl" refers to an alkyl group, as defined above, substituted with one or more hydroxyl (-OH) groups (e.g., $-CH_2OH$, $-CH(OH)_2$, $-CH(OH)-CH_2OH$, $-CH(OH)-CH_3$, and so on). Preferably, the alkyl group is substituted with 1 to 2 hydroxyl groups, more preferably one hydroxyl group.

"Halogen" or "halo" may be fluorine, chlorine, bromine or iodine (preferred halogens as substituents are fluorine and chlorine).

The term "oxo" or –C(O)- refers to a carbonyl group. For example, a ketone, aldehyde, or part of an acid, ester, amide, lactone, or lactam group.

The terms "partially or fully saturated carbocyclic ring" (also referred to as "partially or fully saturated cycloalkyl") refers to nonaromatic rings that are either partially or fully hydrogenated and may exist as a single ring, bicyclic ring or a spiral ring. Unless specified otherwise, the carbocyclic ring is generally a 3- to 8-membered ring. For example, partially or fully saturated carbocyclic rings (or cycloalkyl) include groups such as cyclopropyl, cyclopropenyl, cyclobutyl, cyclobutenyl, cyclopentyl, cyclpentenyl, cyclopentadienyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, norbornyl (bicyclo[2.2.1]heptyl), norbornenyl, bicyclo[2.2.2]octyl, and the like.

The term "partially saturated or fully saturated heterocyclic ring" (also referred to as "partially saturated or fully saturated heterocycle") refers to nonaromatic rings that are either partially or fully hydrogenated and may exist as a single ring, bicyclic ring or a spiral ring. Unless specified otherwise, the heterocyclic ring is generally a 3- to 6-membered ring containing 1 to 3 heteroatoms (preferably 1 or 2 heteroatoms) each independently selected from sulfur, oxygen and/or nitrogen. Partially saturated or fully saturated heterocyclic rings include groups such as epoxy, aziridinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, dihydropyridinyl, pyrrolidinyl, N-methylpyrrolidinyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrazolidinyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, 2H-chromenyl, oxazinyl, morpholino, thiomorpholino, tetrahydrothienyl, tetrahydrothienyl 1,1-dioxide, and the like. Unless specified otherwise, the heterocyclic ring may be attached via any ring member.

The term "fused phenyl" refers to a phenyl group fused to another ring, such as another phenyl (i.e., naphthalene (e.g., naphthalen-2-yl, naphthalen-1-yl), a partially or fully saturated cycloalkyl (e.g., indan-5-yl, 2,3-dihydro-1H-indenyl, or tetrahydronaphthalenyl, etc.), a heteroaryl (e.g., 1H-indol-5-yl, 1H-indol-6-yl, benzothiazol-5-yl, benzothiazol-6-yl, benzo[b]thiophen-5-yl, quinolin-6-yl, quinolin-7-yl, isoquinolin-5-yl, isoquinolin-6-yl isoquinolin-7-yl, isoquinolin-8-yl, indazol-4-yl, indazol-5-yl, indazol-6-yl, indazol-7-yl, benzofuran-4-yl, benzofuran-5-yl, benzofuran-6-

16

yl, benzofuran-7-yl,benzimidazol-4-yl, or quinoxalin-6-yl, benzooxazol-5-yl, benzo[d]isoxazol-5-yl, benzo[d]isoxazol-6-yl, 1H-benzoimidazol-4-yl, 1H-benzoimidazol-5-yl, 1H-benzoimidazol-6-yl, 1H-benzoimidazol-7-yl, 1H-benzotriazol-5-yl, etc.) or a partially saturated or fully saturated heterocycle (e.g., indolin-4-yl, indolin-5-yl, indolin-6-yl, indolin-7-yl, 1,2-dihydroquinolin-6-yl, 1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl, 1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl, 2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazolyl, 2,3-dihydro-1H-indazolyl, 2,3-dihydrobenzo[d]oxazolyl, 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl, 2,3-dihydro-benzofuran-5-yl, benzo[1,3]dioxol-5-yl, 2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl, 2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl, etc.), where the group is attached *via* one of the phenyl carbon atoms. When substituted, the fused phenyl can be substituted on any of the atoms within the fused system. For example, a benzofuranyl group may be substituted on the phenyl or furanyl portion of the benzofuranyl group.

The term "heteroaryl" or "heteroaromatic ring" refers to aromatic moieties containing at least one heteratom (e.g., oxygen, sulfur, nitrogen or combinations thereof) within a 5- to 6-membered aromatic ring system (e.g., pyrrolyl, pyridyl, pyrazolyl, thienyl, furanyl, oxazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, triazinyl, pyrimidyl, pyrazinyl, thiazolyl, isothiazolyl, etc.). A typical single heteroaryl ring is generally a 5- to 6-membered ring containing one to three heteroatoms each independently selected from oxygen, sulfur and nitrogen.

The term "fused heteroaryl" refers to a heteroaryl group fused to another ring, such as another heteroaryl (e.g. purinyl, thieno[3,2-c]pyridinyl (e.g., thieno[3,2-c]pyridin-2-yl and thieno[3,2-c]pyridin-3-yl), imidazo[1,2-a]pyridinyl (e.g., imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl and 3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl), or benzo[b]thiophenyl, etc.), phenyl (e.g., benzo[b]thiophen-2-yl, benzo[b]thiophen-3-yl, quinolin-2-yl, quinolin-3-yl, benzooxazol-2-yl, benzothiazol-2-yl, 1H-indol-2-yl, 1H-indol-3-yl, isoquinolin-1-yl, isoquinolin-3-yl, isoquinolin-4-yl, benzofuran-2-yl, benzofuran-3-yl, indazol-3-yl, , benzimidazol-2-yl, etc.), a partially or fully saturated cycloalkyl (e.g., 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazolyl, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-indolyl, 5,6,7,8-tetrahydroquinolinyl, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolinyl, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophenyl, 4,5,6,7-tetrahydrobenzofuranyl, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazolyl, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]imidazolyl, or 4,5,6,7-

tetrahydrobenzo[d]oxazolyl, etc.), or a partially saturated or fully saturated heterocycle (e.g., 8,9-dihydro-7H-purinyl, 2,3-dihydrothieno[3,2-c]pyridinyl, 4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl, 4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinyl, or 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridinyl, etc.), where the heteroaryl group is attached *via* one of the heteroaryl ring atoms. When substituted, the fused heteroaryl can be substituted on any of the atoms within the fused system. For example, an imidazo[1,2-a]pyridinyl group may be substituted on the imidazole or pyridine portion of the fused system.

The phrase "therapeutically effective amount" means an amount of a compound of the present invention that (i) treats or prevents the particular disease, condition, or disorder, (ii) attenuates, ameliorates, or eliminates one or more symptoms of the particular disease, condition, or disorder, or (iii) prevents or delays the onset of one or more symptoms of the particular disease, condition, or disorder described herein. The term "animal" refers to humans (male or female), companion animals (e.g., dogs, cats and horses), zoo animals, marine animals, birds and other similar animal species.

The phrase "pharmaceutically acceptable" indicates that the substance or composition must be compatible chemically and/or toxicologically, with the other ingredients comprising a formulation, and/or the mammal being treated therewith.

The terms "treating", "treat", or "treatment" embrace both preventative, i.e., prophylactic, and palliative treatment.

The term "compounds of the present invention" (unless specifically identified otherwise) refer to compounds of Formula (I), (II), (Ia) and (Ib), prodrugs thereof, pharmaceutically acceptable salts of the compounds, and/or prodrugs, and hydrates or solvates of the compounds, salts, and/or prodrugs, as well as, all stereoisomers (including diastereoisomers and enantiomers), tautomers and isotopically labeled compounds.

DETAILED DESCRIPTION

The present invention provides compounds and pharmaceutical formulations thereof that are useful in the treatment of diseases, conditions and/or disorders modulated by the inhibition of 17α-hydroxylase/$C_{17,20}$-lyase.

Compounds of the present invention may be synthesized by synthetic routes that include processes analogous to those well-known in the chemical arts, particularly in

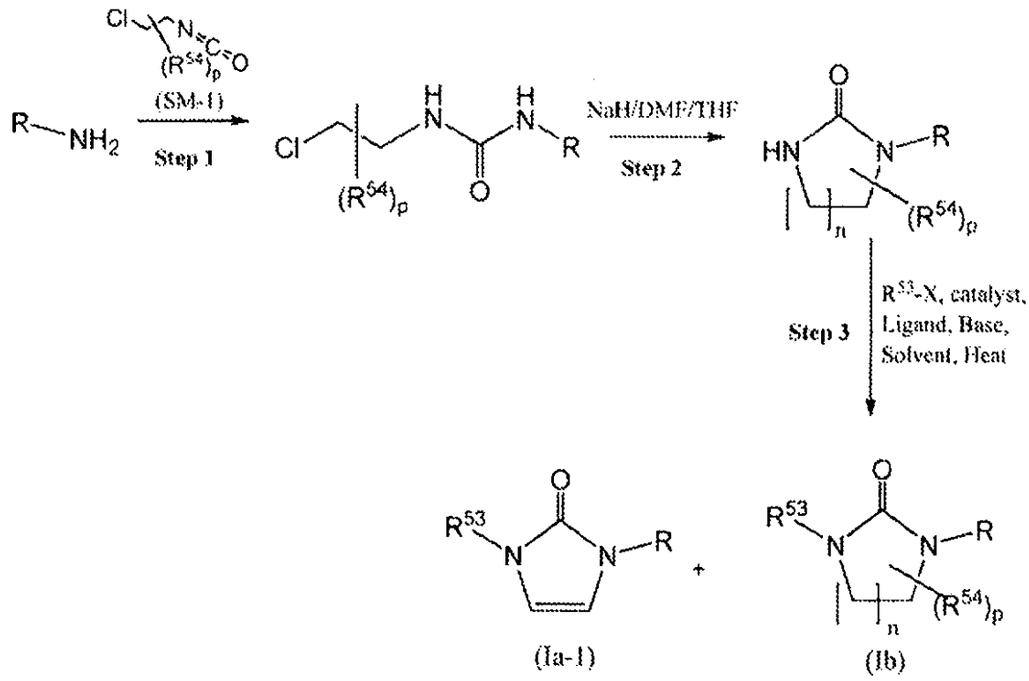
light of the description contained herein. The starting materials are generally available from commercial sources such as Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wis.) or are readily prepared using methods well known to those skilled in the art (e.g., prepared by methods generally described in Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), or Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, including supplements (also available via the Beilstein online database)).

For illustrative purposes, the reaction schemes depicted below provide potential routes for synthesizing the compounds of the present invention as well as key intermediates. For a more detailed description of the individual reaction steps, see the Examples section below. Those skilled in the art will appreciate that other synthetic routes may be used to synthesize the inventive compounds. Although specific starting materials and reagents are depicted in the schemes and discussed below, other starting materials and reagents can be easily substituted to provide a variety of derivatives and/or reaction conditions. In addition, many of the compounds prepared by the methods described below can be further modified in light of this disclosure using conventional chemistry well known to those skilled in the art.

The schemes detailed below show general schemes for synthesizing compounds of the present invention (e.g., compounds of Formula (I), (II), (Ia) and (Ib)).

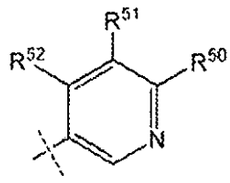
GENERAL SCHEMES

Scheme 1



(Ia-1) (Ib)

In Scheme 1 above, R is represented by –A or the following group



Step-1 & 2:

The intermediate products of Steps 1 and 2 may be synthesized using methods analogous to those described by Kak-Shan Shia, et al., in *J. Med. Chem., 2002, 45, 1644-1655* using the desired starting materials which are available commercially or synthesized using known procedures described in the art. For example, a variety of 2-chloroalkyl isocyanates can be prepared using the methods described by C K Johnson in *J Org Chem* (1967), **32**(5), 1508-10. The reaction times in certain cases were prolonged to increase the % yield as compared to reported yields in the above mentioned J Med Chem reference.

Step-3:

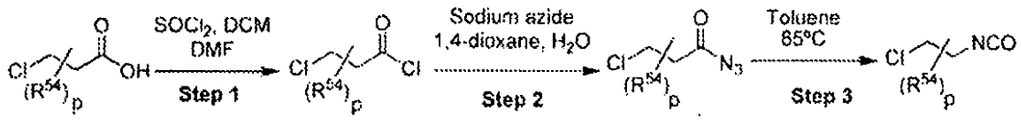
18

The products of Step -2 obtained as described above may be converted into the desired products by reacting with the appropriate alkyl or aryl halides preferably chloro / bromo alkyl or aryl derivatives using conditions well know to those of skill in the art, e.g., the Buchwald-Hartwig C-N coupling conditions or NaH/ DMF, and the like. Preferred conditions are those known as the "Buchwald-Hartwig" reaction, e.g., in the presence of (a) a catalyst, such as copper iodide, (b) a base, such as potassium phosphate or cesium carbonate; and (c) a ligand, such as *trans*-1, 2-diamino cyclohexane, in the presence of suitable solvents (e.g., 1, 4-dioxane) at temperatures ranging from about room temperature to the refluxing temperature of the solvent. When p is zero, a compound of Formula (Ia-1) may also form. When a protection group is used, then the protecting group is removed using the conditions appropriate for the particular protecting group used to produce compounds of the present invention. For a more detailed description, see Examples 1 and 14 in the Example section below.

Alternatively, the substituents R^{53} and R may be introduced in the reverse. For example, instead of starting with R-NH_2, R^{53}-NH_2 is used as the starting material. The R group is then introduced in step 3 by using R-X instead of R^{53}-X. See, e.g., Example 79 in the Example section below for a more detailed description.

Scheme 2 describes how one could make the starting material (SM-1) above where R^{54} is other than hydrogen.

Scheme 2



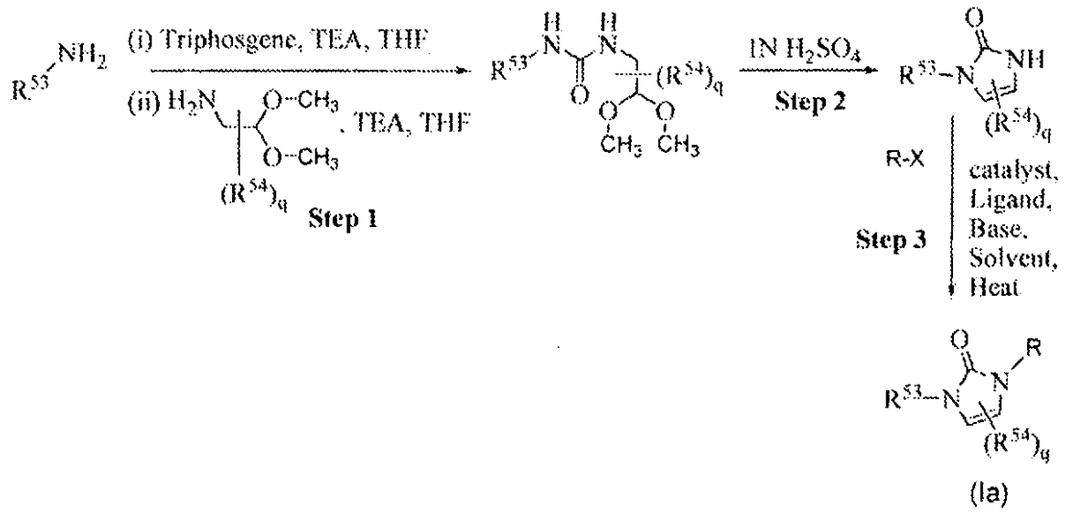
(SM-1)

The desired chloro carboxylic acid is first converted to its corresponding acid chloride derivative using procedures well-known to those of skill in the art. For example, the carboxylic acid derivative may be treated with thionyl chloride in the presence of dimethylformamide (DMF) and a solvent (e.g., dichloromethane (DCM)). Other chlorinating agents may be used, e.g., phosphorous trichloride or phosphorous pentachloride. The acid chloride can then be converted to its corresponding azide by

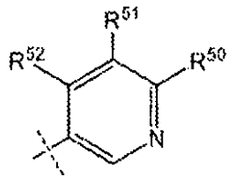
treatment with sodium azide. The azide is then converted to the desired isocyanate (SM-1) by the Curtius rearrangement, e.g., heating the azide at elevated temperatures.

Scheme 3 describes a synthesis for compounds of the present invention having an 1*H*-imidazol-2(3*H*)-one core (compounds of Formula (I) or (Ia).

Scheme 3



In Scheme 3 above, R is represented by –A or the following moiety



Step 1:

In Step-1, certain aromatic or heteroaromatic amines (in particular, 6-benzothiazolyl amine, 5-benzo[b]thiophenyl amine, 2-difluoromethyl-1-fluoro-phen-4-yl amine, 2-methyl-thiophene-4-yl amine, and the like) can undergo coupling with 2,2-dimethoxy-ethylamine *via* an isocyanate intermediate using reagents such as triphosgene, triethylamine (TEA) and suitable solvents (e.g., THF) to provide the corresponding 1-substituted 3-(2,2-dimethoxy-ethyl)-urea intermediate compounds.

Step 2:

29

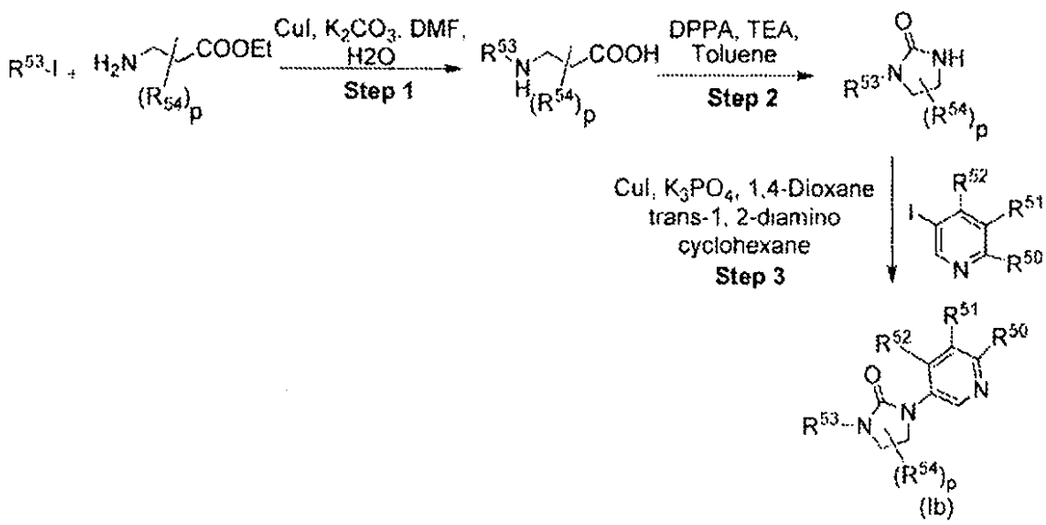
In Step 2, 1-substituted-1*H*-imidazol-2(3*H*)-one intermediates can be prepared by methods analagous to those known in art, such as the procedures described by T. Hafner, et al., in *Synthesis* (2007) 9, 1403-1411.

Step 3:

The products of Step 2 obtained as described above may be converted into the desired products by reacting with the desired aryl halides preferably iodo or bromo aryl derivatives using conditions such as the Buchwald-Hartwig C-N coupling conditions as described in Scheme 1 above. Alternatively, the product may be prepared *via* a copper-catalyzed N-arylation of the 1-substituted-1*H*-imidazol-2(3*H*)-one intermediate with conventional heating (e.g., R^{53}-X, $(CuOTf)_2$-C_6H_6, Cu:ligand:dibenzylideneacetone(dba) = 1:5:1, in dioxane at about 150°C). See, Hafner, et al., *Synthesis* (2007) 9, 1403-1411. For a more detailed description, see Examples 142 in the Example section below.

Scheme 4 provides an alternative synthesis for preparing compounds of Formula (II) or (Ib).

Scheme 4



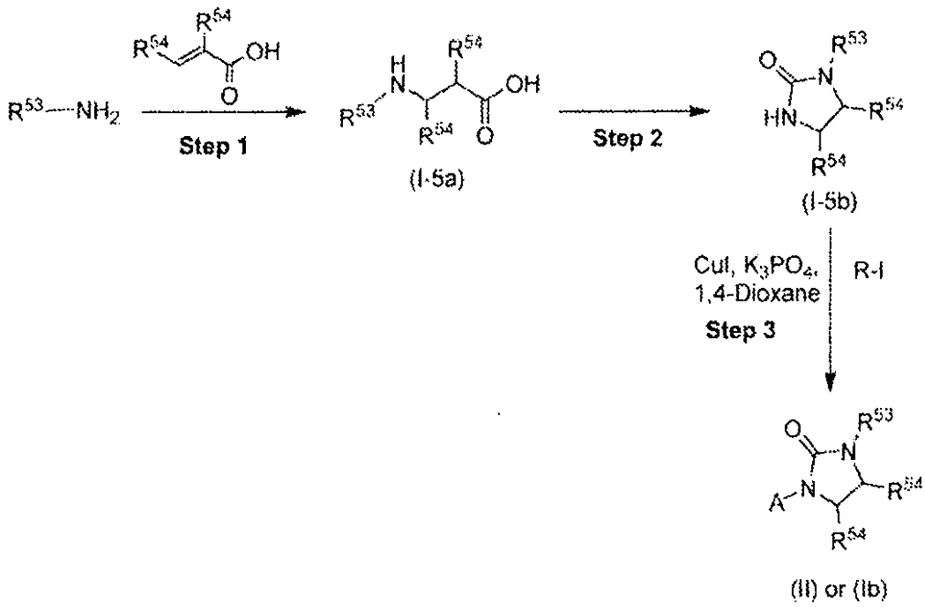
The desired R^{53} group may be attached to the desired amino carboxylate compound *via* Buchwald-Hartwig C-N coupling conditions or NaH/ DMF, and the like. The cyclic urea is then formed using methods analogous to those described by Kak-Shan Shia, et al., in *J. Med. Chem., 2002, 45, 1644-1655.* The pyridine derivative may then be

coupled to the imidazoline *via* a Buchwald-Hartwig C-N coupling reaction described previously.

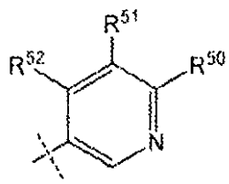
Alternatively, the unsymmetrical disubstituted-1*H*-imidazolin-2(3*H*)-ones can be prepared by other methods discussed by T. Hafner, et al., in Synthesis (2007) 9, 1403-1411 (e.g., Brazier, S.A, et al., *J Chem Soc* (1912), 101, 2352 and Schonherr, H.J., et al, *Chem Ber* (1970), 103, 1037).

Scheme 5 provides another alternative synthesis for preparing compounds of Formula (II) or (Ib).

Scheme 5



In Scheme 5 above, R is represented by –A or the following group



Intermediate (I-5a) may be formed via a Michael addition of the desired amine (R^{53}-NH_2) to the desired acrylic acid using procedures well-known to those of skill in the art. For example, the amine and acrylic acid in a suitable solvent (e.g., toluene) are heated at an elevated temperature (e.g., about 70°C to about 100° C) under an inert atmosphere. The amino acid intermediate (I-5a) may then be cyclized to form the cyclic

20

urea intermediate (I-5b). For example, the cyclic urea intermediate (I-5b) may be formed by treating the amino acid intermediate (I-5a) with an activating agent (e.g., diphenyl phosphoryl azide (DPPA)) in the presence of an amine (e.g., triethylamine) and appropropriate solvent (e.g., toluene) at elevated temperatures. The desired A group may be coupled to the cyclic urea intermediate (I-5b) using standard coupling conditions described above to form the a compound of the Formula (II) or (Ib).

The Example section below provides a more detailed description of the synthetic schemes as well as other alternative processes for making compounds of the present invention which could be easily modified (e.g., substituting different starting materials) by those of skill in the art.

The compounds and intermediates described herein may be isolated and used as the compound *per se* or its salt. Many of the compounds represented by Formula (I), (II), (Ia), and (Ib) are capable of forming acid addition salts, particularly pharmaceutically acceptable acid addition salts. Pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compound of Formula (I), (II), (Ia) and (Ib) include those of inorganic acids, for example, hydrohalic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid or hydroiodic acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid; and organic acids, for example aliphatic monocarboxylic acids such as formic acid, acetic acid, , propionic acid and butyric acid, aliphatic hydroxy acids such as lactic acid, citric acid, tartaric acid or malic acid, dicarboxylic acids such as maleic acid or succinic acid, aromatic carboxylic acids such as benzoic acid, p-chlorobenzoic acid, diphenylacetic acid or triphenylacetic acid, aromatic hydroxy acids such as o-hydroxybenzoic acid, p-hydroxybenzoic acid, 1-hydroxynaphthalene-2-carboxylic acid or 3-hydroxynaphthalene-2-carboxylic acid, and sulfonic acids such as methanesulfonic acid or benzenesulfonic acid. These salts may be prepared from compounds of Formula (I), (II), (Ia) or (Ib) by known salt-forming procedures.

Compounds of the present invention which contain acidic, e.g. carboxyl, groups, are also capable of forming salts with bases, in particular pharmaceutically acceptable bases such as those well known in the art; suitable such salts include metal salts, particularly alkali metal or alkaline earth metal salts such as sodium, potassium, magnesium or calcium salts, or salts with ammonia or pharmaceutically acceptable

organic amines or heterocyclic bases such as ethanolamines, benzylamines or pyridine. These salts may be prepared from compounds of Formula (I), (II), (Ia) and (Ib) by known salt-forming procedures.

In those compounds where there is an asymmetric carbon atom the compounds exist in individual optically active isomeric forms or as mixtures thereof, e.g. as racemic or diastereomeric mixtures. The present invention embraces both individual optically active R and S isomers as well as mixtures, e.g. racemic or diastereomeric mixtures, thereof.

The present invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labeled compounds of the present invention wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature.

Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention comprises isotopes of hydrogen, such as ^{2}H and ^{3}H, carbon, such as ^{11}C, ^{13}C and ^{14}C, chlorine, such as ^{36}Cl, fluorine, such as ^{18}F, iodine, such as ^{123}I and ^{125}I, nitrogen, such as ^{13}N and ^{15}N, oxygen, such as ^{15}O, ^{17}O and ^{18}O, phosphorus, such as ^{32}P, and sulphur, such as ^{35}S.

Substitution with heavier isotopes such as deuterium, *i.e.* ^{2}H, may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances.

Isotopically-labeled compounds of the present invention can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations Sections using an appropriate isotopically-labeled reagent in place of the non-labeled reagent previously employed.

The compounds of the present invention may exist in unsolvated as well as solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol, and the like, and it is intended that the invention embrace both solvated and unsolvated forms. For purposes of the present invention, solvates (including hydrates) are considered pharmaceutical compositions, e.g., a compound of Formula (I), (II), (Ia) or (Ib) (or

pharmaceutically acceptable salt thereof) in combination with an excipient, wherein the excipient is a solvent.

Compounds of the present invention are useful for treating diseases, conditions and disorders mediated by the regulation of 17α-hydroxylase/$C_{17,20}$-lyase (e.g., cancer (in particular, prostate cancer) or inflammation); consequently, the compounds of the present invention (including the compositions and processes used therein) may be used in the manufacture of a medicament for the therapeutic applications described herein. Hence, another embodiment of the present invention is a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier.

A typical formulation is prepared by mixing a compound of the present invention and a carrier, diluent or excipient. Suitable carriers, diluents and excipients are well known to those skilled in the art and include materials such as carbohydrates, waxes, water soluble and/or swellable polymers, hydrophilic or hydrophobic materials, gelatin, oils, solvents, water, and the like. The particular carrier, diluent or excipient used will depend upon the means and purpose for which the compound of the present invention is being applied. Solvents are generally selected based on solvents recognized by persons skilled in the art as safe (GRAS) to be administered to a mammal. In general, safe solvents are non-toxic aqueous solvents such as water and other non-toxic solvents that are soluble or miscible in water. Suitable aqueous solvents include water, ethanol, propylene glycol, polyethylene glycols (e.g., PEG400, PEG300), etc. and mixtures thereof. The formulations may also include one or more buffers, stabilizing agents, surfactants, wetting agents, lubricating agents, emulsifiers, suspending agents, preservatives, antioxidants, opaquing agents, glidants, processing aids, colorants, sweeteners, perfuming agents, flavoring agents and other known additives to provide an elegant presentation of the drug (i.e., a compound of the present invention or pharmaceutical composition thereof) or aid in the manufacturing of the pharmaceutical product (i.e., medicament).

The formulations may be prepared using conventional dissolution and mixing procedures. For example, the bulk drug substance (i.e., compound of the present invention or stabilized form of the compound (e.g., complex with a cyclodextrin

derivative or other known complexation agent)) is dissolved in a suitable solvent in the presence of one or more of the excipients. The compound of the present invention is typically formulated into pharmaceutical dosage forms to provide an easily controllable dosage of the drug and to give the patient an elegant and easily handleable product.

The pharmaceutical composition (or formulation) for application may be packaged in a variety of ways depending upon the method used for administering the drug. Generally, an article for distribution includes a container having deposited therein the pharmaceutical formulation in an appropriate form. Suitable containers are well-known to those skilled in the art and include materials such as bottles (plastic and glass), sachets, ampoules, plastic bags, metal cylinders, and the like. The container may also include a tamper-proof assemblage to prevent indiscreet access to the contents of the package. In addition, the container has deposited thereon a label that describes the contents of the container. The label may also include appropriate warnings.

A Cyp17 inhibitor of the present invention may be usefully combined with at least one additional pharmacologically active compound, particularly in the treatment of cancer. For example, a compound of the present invention, as defined above, may be administered simultaneously, sequentially or separately in combination with one or more agents selected from chemotherapy agents, e.g. mitotic inhibitors such as a taxane (e.g., paclitaxel or docetaxel), a vinca alkaloid (e.g., vincristine, vinblastine, vinorelbine or vinflunine) or other anticancer agents, e.g. cisplatin, 5-fluorouracil or 5-fluoro-2-4(1H,3H)-pyrimidinedione (5FU), flutamide or gemcitabine. Such combinations may offer significant advantages, including synergistic activity, in therapy.

A compound of the present invention may also be used in combination with other antiproliferative compounds. Such antiproliferative compounds include, but are not limited to aromatase inhibitors; antiestrogens; topoisomerase I inhibitors; topoisomerase II inhibitors; microtubule active compounds; alkylating compounds; compounds which induce cell differentiation processes; cyclooxygenase inhibitors; MMP inhibitors; mTOR inhibitors; antineoplastic antimetabolites; platin compounds; compounds targeting/decreasing a protein or lipid kinase activity and further anti-angiogenic compounds; compounds which target, decrease or inhibit the activity of a protein or lipid phosphatase; gonadorelin agonists; anti-androgens; methionine aminopeptidase

22

inhibitors; bisphosphonates; biological response modifiers; antiproliferative antibodies; heparanase inhibitors; inhibitors of Ras oncogenic isoforms; telomerase inhibitors; proteasome inhibitors; compounds used in the treatment of hematologic malignancies; compounds which target, decrease or inhibit the activity of Flt-3; Hsp90 inhibitors such as 17-AAG (17-allylamino-gelda-namycin, NSC330507), 17-DMAG (17-dimethylaminoethylamino-17-demethoxy-geldana-mycin, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 from Conforma Therapeutics; temozolomide (TEMODAL); kinesin spindle protein inhibitors, such as SB715992 or SB743921 from GlaxoSmithKline, or pentamidine/chlorpromazine from CombinatoRx; PI3K inhibitors; RAF inhibitors; EDG binders, antileukemia compounds, ribonucleotide reductase inhibitors, S-adenosylmethionine decarboxylase inhibitors, antiproliferative anti-bodies or other chemotherapeutic compounds. Further, alternatively or in addition they may be used in combination with other tumor treatment approaches, including surgery, ionizing radiation, photodynamic therapy, implants, e.g. with corticosteroids, hormones, or they may be used as radiosensitizers. Also, in anti-inflammatory and/or antiproliferative treatment, combination with anti-inflammatory drugs is included. Combination is also possible with antihistamine drug substances, bronchodilatatory drugs, NSAID or antagonists of chemokine receptors.

The term "aromatase inhibitor" as used herein relates to a compound which inhibits the estrogen production, i.e. the conversion of the substrates androstenedione and testosterone to estrone and estradiol, respectively. The term includes, but is not limited to steroids, especially atame-stane, exemestane and formestane and, in part-icular, non-steroids, especially aminoglutethimide, roglethimide, pyridoglutethimide, trilostane, testolactone, ketokonazole, vorozole, fadrozole, anastrozole and letrozole. Exemestane can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark AROMASIN. Formestane can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark LENTARON. Fadrozole can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. un-der the trademark AFEMA. Anastrozole can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark ARIMIDEX. Letrozole can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark FEMARA or FEMAR. Amino glutethimide can be administered, e.g., in the form as it is marketed,

e.g. under the trademark, ORIMETEN. A combination of the invention comprising a chemo-therapeutic agent which is an aromatase inhibitor is particularly useful for the treatment of hormone receptor positive tumors, e.g., breast tumors.

The term "anti-estrogen" as used herein relates to a compound which antagonizes the effect of estrogens at the estrogen receptor level. The term includes, but is not limited to tamoxifen, fulvestrant, raloxifene and raloxifene hydrochloride. Tamoxifen can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark NOLVADEX. Raloxifene hydrochloride can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark EVISTA. Fulvestrant can be formulated as disclosed in US 4,659,516 or it can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark FASLODEX. A combination of the invention comprising a chemotherapeutic agent which is an anti-estrogen is particularly useful for the treatment of estrogen receptor positive tumors, e.g. breast tumors.

The term "anti-androgen" as used herein relates to any substance which is capable of in-hibiting the biological effects of androgenic hormones and includes, but is not limited to, bicalutamide (CASODEX), which can be formulated, e.g. as disclosed in US 4,636,505.

The term "gonadorelin agonist" as used herein includes, but is not limited to abarelix, goserelin and goserelin acetate. Goserelin is disclosed in US 4,100,274 and can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark ZOLADEX. Abarelix can be formulated, e.g. as disclosed in US 5,843,901.

The term "topoisomerase I inhibitor" as used herein includes, but is not limited to topotecan, gimatecan, irinotecan, camptothecin and its analogues, 9-nitrocamptothecin and the macromolecular camptothecin conjugate PNU-166148 (compound A1 in WO99/17804). Irinotecan can be administered, e.g. in the form as it is marketed, e.g. under the trademark CAMPTOSAR. Topotecan can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark HYCAMTIN.

The term "topoisomerase II inhibitor" as used herein includes, but is not limited to the anthracyclines such as doxorubicin (including liposomal formulation, e.g. CAELYX), daunorubicin, epirubicin, idarubicin and nemorubicin, the anthraquinones mitoxantrone and losoxantrone, and the podophillotoxines etoposide and teniposide. Etoposide can be

78

administered, e.g. in the form as it is marketed, e.g. under the trademark ETOPOPHOS. Teniposide can be administered, e.g. in the form as it is marketed, e.g. under the trademark VM 26-BRISTOL. Doxorubicin can be administered, e.g. in the form as it is marketed, e.g. under the trademark ADRIBLASTIN or ADRIAMYCIN. Epirubicin can be administered, e.g. in the form as it is marketed, e.g. under the trademark FARMORUBICIN. Idarubicin can be administered, e.g. in the form as it is marketed, e.g. under the trademark ZAVEDOS. Mitoxantrone can be administered, e.g. in the form as it is marketed, e.g. under the trademark NOVANTRON.

The term "microtubule active compound" relates to microtubule stabilizing, microtubule destabilizing compounds and microtublin polymerization inhibitors including, but not limited to taxanes, e.g. paclitaxel and docetaxel, vinca alkaloids, e.g., vinblastine, especially vinblastine sulfate, vincristine especially vincristine sulfate, and vinorelbine, discodermolides, cochicine and epothilones and derivatives thereof, e.g. epothilone B or D or derivatives thereof. Paclitaxel may be administered e.g. in the form as it is marketed, e.g. TAXOL. Docetaxel can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark TAXOTERE. Vinblastine sulfate can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark VINBLASTIN R.P. Vincristine sulfate can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark FARMISTIN. Discodermolide can be obtained, e.g., as disclosed in US 5,010,099. Also included are Epothilone derivatives which are disclosed in WO 98/10121, US 6,194,181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 and WO 00/31247. Especially preferred are Epothilone A and/or B.

The term "alkylating compound" as used herein includes, but is not limited to, cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan or nitrosourea (BCNU or Gliadel). Cyclophosphamide can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark CYCLOSTIN. Ifosfamide can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g., under the trademark HOLOXAN.

The term "antineoplastic antimetabolite" includes, but is not limited to, 5-Fluorouracil or 5-FU, capecitabine, gemcitabine, DNA demethylating compounds, such as 5-azacy-ti-dine and decitabine, methotrexate and edatrexate, and folic acid antagonists such as pemetrexed. Capecitabine can be administe-red, e.g., in the form as it is

marketed, e.g. under the trademark XELODA. Gemcitabine can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark GEMZAR. The term "platin compound" as used herein includes, but is not limited to, carboplatin, cis-platin, cisplatinum and oxaliplatin. Carboplatin can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark CARBOPLAT. Oxaliplatin can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark ELOXATIN.

The term "compounds targeting/decreasing a protein or lipid kinase activity"; or a "protein or lipid phosphatase activity"; or "further anti-angiogenic compounds" as used herein includes, but is not limited to, protein tyrosine kinase and/or serine and/or threonine kinase inhibitors or lipid kinase inhibitors, e.g., a) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the platelet-derived growth factor-receptors (PDGFR), such as compounds which target, decrease or inhibit the activity of PDGFR, especially compounds which inhibit the PDGF receptor, e.g. a N-phenyl-2-pyrimidine-amine derivative, e.g. imatinib, SU101, SU6668 and GFB-111; b) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the fibroblast growth factor-receptors (FGFR); c) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the insulin-like growth factor receptor I (IGF-IR), such as compounds which target, decrease or inhibit the activity of IGF-IR, especially compounds which inhibit the kinase activity of IGF-I receptor, such as those compounds disclosed in WO 02/092599, or antibodies that target the extracellular domain of IGF-I receptor or its growth factors; d) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the Trk receptor tyrosine kinase family, or ephrin B4 inhibitors; e) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the Axl receptor tyrosine kinase family; f) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the Ret receptor tyrosine kinase; g) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the Kit/SCFR receptor tyrosine kinase, i.e C-kit receptor tyrosine kinases - (part of the PDGFR family), such as compounds which target, decrease or inhibit the activity of the c-Kit receptor tyrosine kinase family, especially compounds which inhibit the c-Kit receptor, e.g. imatinib; h) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of members of the c-Abl family, their gene-fusion products (e.g. BCR-Abl kinase) and mutants, such as com-pounds which target decrease or inhibit the activity of c-Abl family members and their gene fusion products, e.g. a N-phenyl-2-

pyrimidine-amine derivative, e.g. imatinib or nilotinib (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 from ParkeDavis; or dasatinib (BMS-354825); i) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of members of the protein kinase C (PKC) and Raf family of serine/threonine kinases, members of the MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, and Ras/MAPK family members, and/or members of the cyclin-dependent kinase family (CDK) and are especially those staurosporine derivatives disclosed in US 5,093,330, e.g. midostaurin; examples of further compounds include e.g. UCN-01, safingol, BAY 43-9006, Bryostatin 1, Perifosine; Ilmofosine; RO 318220 and RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; isochinoline compounds such as those disclosed in WO 00/09495; FTIs; BEZ235 (a P13K inhibitor) or AT7519 (CDK inhibitor); j) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of protein-tyrosine kinase inhibitors, such as compounds which target, decrease or inhibit the activity of protein-tyrosine kinase inhibitors include imatinib mesylate (GLEEVEC) or tyrphostin. A tyrphostin is preferably a low molecular weight (mw<1500) compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, especially a compound selected from the benzylidenemalonitrile class or the S-arylbenzenemalonirile or bisubstrate quinoline class of compounds, more especially any compound selected from the group consisting of Tyrphostin A23/RG-50810; AG 99; Tyrphostin AG 213; Tyrphostin AG 1748; Tyrphostin AG 490; Tyrphostin B44; Tyrphostin B44 (+) enantiomer; Tyrphostin AG 555; AG 494; Tyrphostin AG 556, AG957 and adaphostin (4-{[(2.5-dihydroxyphenyl)methyl]amino}-benzoic acid adamantyl ester; NSC 680410, adaphostin); k) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the epidermal growth factor family of receptor tyrosine kinases (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 as homo- or heterodimers) and their mutants, such as compounds which target, decrease or inhibit the activity of the epidermal growth factor receptor family are especially compounds, proteins or antibodies which inhibit members of the EGF receptor tyrosine kinase family, e.g. EGF receptor, ErbB2, ErbB3 and ErbB4 or bind to EGF or EGF related ligands, and are in particular those compounds, proteins or monoclonal antibodies generically and specifically disclosed in WO 97/02266, e.g. the compound of ex. 39, or in EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5,747,498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983

and, especially, WO 96/30347 (e.g. compound known as CP 358774), WO 96/33980 (e.g. compound ZD 1839) and WO 95/03283 (e.g. compound ZM105180); e.g. trastuzumab (Herceptin), cetuximab (Erbitux), Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 or E7.6.3, and 7H-pyrrolo-[2,3-d]pyrimidine derivatives which are disclosed in WO 03/013541; and l) compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of the c-Met receptor, such as compounds which target, decrease or inhibit the activity of c-Met, especially compounds which inhibit the kinase activity of c-Met receptor, or antibodies that target the extracellular domain of c-Met or bind to HGF.

Further anti-angiogenic compounds include compounds having another mechanism for their activity, e.g. unrelated to protein or lipid kinase inhibition e.g. thalidomide (THALOMID) and TNP-470.

Compounds which target, decrease or inhibit the activity of a protein or lipid phosphatase are e.g., inhibitors of phosphatase 1, phosphatase 2A, or CDC25, e.g. okadaic acid or a derivative thereof.

Compounds which induce cell differentiation processes are e.g. retinoic acid, or tocopherol or tocotrienol.

The term cyclooxygenase inhibitor as used herein includes, but is not limited to, e.g. Cox-2 inhibitors, 5-alkyl substituted 2-arylaminophenylacetic acid and derivatives, such as celecoxib (CELEBREX), rofecoxib (VIOXX), etoricoxib, valdecoxib or a 5-alkyl-2-arylaminophenylacetic acid, e.g. 5-methyl-2-(2'-chloro-6'-fluoroanilino)phenyl acetic acid, lumiracoxib.

The term "bisphosphonates" as used herein includes, but is not limited to, etridonic, clodronic, tiludronic, pamidronic, alendronic, ibandronic, risedronic and zoledronic acid. "Etridonic acid" can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark DIDRONEL. "Clodronic acid" can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark BONEFOS. "Tiludronic acid" can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark SKELID. "Pamidronic acid" can be administered, e.g. in the form as it is marketed, e.g. under the trademark AREDIA. "Alendronic acid" can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark FOSAMAX. "Ibandronic acid" can be administered,

e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark BONDRANAT. "Risedronic acid" can be administered, e.g., in the form as it is marketed, e.g. under the trademark ACTONEL. "Zoledronic acid" can be administered, e.g. in the form as it is marketed, e.g. under the trademark ZOMETA.

The term "mTOR inhibitors" relates to compounds which inhibit the mammalian target of rapamycin (mTOR) and which possess antiproliferative activity such as sirolimus (Rapamune), everolimus (CerticanÖ), CCI-779 and ABT578.

The term "heparanase inhibitor" as used herein refers to compounds which target, decrease or inhibit heparin sulfate degradation. The term includes, but is not limited to, PI-88.

The term "biological response modifier" as used herein refers to a lymphokine or interferons, e.g. interferon.

The term "inhibitor of Ras oncogenic isoforms", e.g. H-Ras, K-Ras, or N-Ras, as used herein refers to compounds which target, decrease or inhibit the oncogenic activity of Ras e.g. a "farnesyl transferase inhibitor" e.g. L-744832, DK8G557 or R115777 (Zarnestra).

The term "telomerase inhibitor" as used herein refers to compounds which target, decrease or inhibit the activity of telomerase. Compounds which target, decrease or inhibit the activity of telomerase are especially compounds which inhibit the telomerase receptor, e.g. telomestatin.

The term "methionine aminopeptidase inhibitor" as used herein refers to compounds which target, decrease or inhibit the activity of methionine aminopeptidase. Compounds which target, decrease or inhibit the activity of methionine aminopeptidase are e.g. bengamide or a derivative thereof.

The term "proteasome inhibitor" as used herein refers to compounds which target, decrease or inhibit the activity of the proteasome. Compounds which target, decrease or inhibit the activity of the proteasome include e.g. Bortezomid (Velcade) and MLN 341.

The term "matrix metalloproteinase inhibitor" or ("MMP" inhibitor) as used herein includes, but is not limited to, collagen peptidomimetic and nonpeptidomimetic inhibitors, tetracycline derivatives, e.g. hydroxamate peptidomimetic inhibitor batimastat

and its orally bioavailable analogue marimastat (BB-2516), prinomastat (AG3340), metastat (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B or AAJ996.

The term "compounds used in the treatment of hematologic malignancies" as used herein includes, but is not limited to, FMS-like tyrosine kinase inhibitors e.g. compounds targeting, decreasing or inhibiting the activity of FMS-like tyrosine kinase receptors (Flt-3R); interferon, 1-b-D-arabinofuransylcytosine (ara-c) and bisulfan; and ALK inhibitors e.g. compounds which target, decrease or inhibit anaplastic lymphoma kinase.

Compounds which target, decrease or inhibit the activity of FMS-like tyrosine kinase receptors (Flt-3R) are especially compounds, proteins or antibodies which inhibit members of the Flt-3R receptor kinase family, e.g. PKC412, TKI258, midostaurin, a staurosporine derivative, SU11248 and MLN518.

The term "HSP90 inhibitors" as used herein includes, but is not limited to, compounds targeting, decreasing or inhibiting the intrinsic ATPase activity of HSP90; degrading, targeting, decreasing or inhibiting the HSP90 client proteins via the ubiquitin proteosome pathway. Compounds targeting, decreasing or inhibiting the intrinsic ATPase activity of HSP90 are especially compounds, proteins or antibodies which inhibit the ATPase activity of HSP90 e.g., 17-allylamino,17-demethoxygeldanamycin (17AAG), a geldanamycin derivative; other geldanamycin related compounds; radicicol and HDAC inhibitors. An example HSP90 inhibitor is AUY922.

The term "antiproliferative antibodies" as used herein includes, but is not limited to, trastuzumab (Herceptin), Trastuzumab-DM1,erbitux, bevacizumab (Avastin), rituximab (Rituxan), PRO64553 (anti-CD40) and 2C4 Antibody. By antibodies is meant e.g. intact monoclonal antibodies, polyclonal antibodies, multispe-cific antibodies formed from at least 2 intact antibodies, and antibodies fragments so long as they exhibit the desired biological activity.

For the treatment of acute myeloid leukemia (AML), compounds of formula (I) can be used in combination with standard leukemia therapies, especially in combination with therapies used for the treatment of AML. In particular, compounds of formula (I) can be administered in combination with, e.g., farnesyl transferase inhibitors and/or other drugs useful for the treatment of AML, such as Daunorubicin, Adriamycin, Ara-C, VP-16, Teniposide, Mitoxantrone, Idarubicin, Carboplatinum and PKC412.

The term "antileukemic compounds" includes, for example, Ara-C, a pyrimidine analog, which is the 2-alpha-hydroxy ribose (arabinoside) derivative of deoxycytidine. Also included is the purine analog of hypoxanthine, 6-mercaptopurine (6-MP) and fludarabine phosphate.

Somatostatin receptor antagonists as used herein refers to compounds which target, treat or inhibit the somatostatin receptor such as octreotide, and SOM230 (pasireotide).

Tumor cell damaging approaches refer to approaches such as ionizing radiation. The term "ionizing radiation" referred to above and hereinafter means ionizing radiation that occurs as either electromagnetic rays (such as X-rays and gamma rays) or particles (such as alpha and beta particles). Ionizing radiation is provided in, but not limited to, radiation therapy and is known in the art. See Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in *Principles and Practice of Oncology*, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993).

The term "EDG binders" as used herein refers a class of immunosuppressants that modulates lymphocyte recirculation, such as FTY720.

The term "ribonucleotide reductase inhibitors" refers to pyrimidine or purine nucleoside analogs including, but not limited to, fludarabine and/or cytosine arabinoside (ara-C), 6-thioguanine, 5-fluorouracil, cladribine, 6-mercaptopurine (especially in combination with ara-C against ALL) and/or pentostatin. Ribonucleotide reductase inhibitors are especially hydroxyurea or 2-hydroxy-1*H*-isoindole-1,3-dione derivatives, such as PL-1, PL-2, PL-3, PL-4, PL-5, PL-6, PL-7 or PL-8 mentioned in Nandy et al., *Acta Oncologica*, Vol. 33, No. 8, pp. 953-961 (1994).

The term "S-adenosylmethionine decarboxylase inhibitors" as used herein includes, but is not limited to the compounds disclosed in US 5,461,076.

Also included are in particular those compounds, proteins or monoclonal antibodies of VEGF disclosed in WO 98/35958, e.g. 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, e.g. the succinate, or in WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819 and EP 0 769 947; those as described by Prewett et al, *Cancer Res*, Vol. 59, pp. 5209-5218 (1999); Yuan et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, Vol. 93, pp. 14765-14770

(1996); Zhu et al., *Cancer Res.* Vol. 58, pp. 3209-3214 (1998); and Mordenti et al., *Toxicol Pathol*, Vol. 27, No. 1, pp. 14-21 (1999); in WO 00/37502 and WO 94/10202; ANGIOSTATIN, described by O'Reilly et al., *Cell*, Vol. 79, pp. 315-328 (1994); ENDOSTATIN, described by O'Reilly et al., *Cell*, Vol. 88, pp. 277-285 (1997); anthranilic acid amides; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; bevacizumab; or anti-VEGF antibodies or anti-VEGF receptor antibodies, e.g. rhuMAb and RHUFab, VEGF aptamer e.g. Macugon; FLT-4 inhibitors, FLT-3 inhibitors, VEGFR-2 IgG1 antibody, Angiozyme (RPI 4610) and Bevacizumab (Avastin).

Photodynamic therapy as used herein refers to therapy which uses certain chemicals known as photosensitizing compounds to treat or prevent cancers. Examples of photodynamic therapy includes treatment with compounds, such as e.g. VISUDYNE and porfimer sodium.

Angiostatic steroids as used herein refers to compounds which block or inhibit angiogenesis, such as, e.g., anecortave, triamcinolone, hydrocortisone, 11-epihydrocotisol, cortexolone, 17-hydroxyprogesterone, corticosterone, desoxycorticosterone, testosterone, estrone and dexamethasone.

Implants containing corticosteroids refers to compounds, such as e.g. fluocinolone, dexamethasone.

"Other chemotherapeutic compounds" include, but are not limited to, plant alkaloids, hormonal compounds and antagonists; biological response modifiers, preferably lymphokines or interferons; antisense oligonucleotides or oligonucleotide derivatives; shRNA or siRNA; or miscellaneous compounds or compounds with other or unknown mechanism of action.

The structure of the active compounds identified by code nos., generic or trade names may be taken from the actual edition of the standard compendium "The Merck Index" or from databases, e.g. Patents International (e.g. IMS World Publications).

EXAMPLES

The following abbreviations used in the examples below have the corresponding meanings:

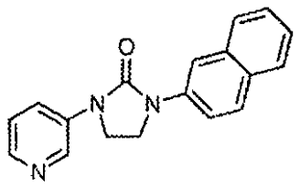
DIPA: Diisopropylamine

DPPA : Diphenylphosphoryl Azide

DCM:	Dichloromethane
DCE:	Dichloroethane
DMF:	N,N-Dimethylformamide
DMSO:	Dimethylsulfoxide
TEA:	Triethylamine
THF:	Tetrahydrofuran
$NaBH(OAc)_3$:	Sodium triacetoxy borohydride
PTSA:	Para toluene sulphonic acid
TES:	Triethyl silane
LiHMDS:	Lithium bis(trimethylsilyl)amide
TEA:	Triethyl amine
$Pd_2(dba)_3$:	Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)
TLC:	Thin Layer Chromatography
NMR:	Nuclear Magnetic Resonance
LCMS:	Liquid chromatography Mass spectrometry
HPLC:	High Performance Liquid Chromatography

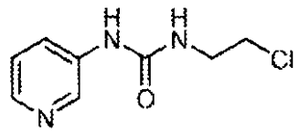
Example 1

Preparation of 1-Naphthalen-2-yl-3-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one (1A):



(1A)

Step 1: Preparation of Intermediate 1-(2-Chloro-ethyl)-3-pyridin-3-yl-urea (I-1a):



(I-1a)

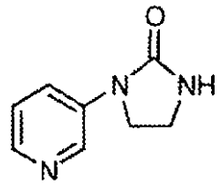
1-Chloro-2-isocyanato-ethane (560 mg, 5.31 mmol) was added dropwise to a stirred solution of pyridin-3-ylamine (500 mg, 5.31 mmol) in toluene (10 mL) over a period of 30 minutes at 0°C. The reaction temperature was maintained at room

temperature for 5 hours. The reaction was monitored by TLC (100% ethyl acetate). The reaction mixture was filtered, washed with toluene and dried under reduced pressure to afford 1.0g (98% yield) of 1-(2-Chloro-ethyl)-3-pyridin-3-yl-urea.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300MHz): δ 8.9 (br s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 6.5 (t, 1H), 3.65 (t, 2H), 3.45 (q, 2H)

LCMS purity: 99.75%, m/z= 200.2(M+1)

Step 2: Preparation of Intermediate 1-Pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one (I-1b):



(I-1b)

1-(2-Chloro-ethyl)-3-pyridin-3-yl-urea (I-1a: 1000 mg, 5.0 mmol) in dry DMF (10 mL) was added to a stirred solution of sodium hydride (216mg, 9.0mmol) in THF (10 mL) at 0°C The reaction temperature was maintained at room temperature for 30 minutes. The reaction was monitored by TLC (100% ethyl acetate). The reaction mixture was quenched with MeOH (5 mL) at 0°C. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and partitioned between ice water and chloroform. The organic layer was dried over Na_2SO_4, and concentrated under reduced pressure to afford 800mg (97% yield) of 1-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 8.75 (d, 1H), 8.2 (dd, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.15 (br s, 1H), 3.9 (m, 2H), 3.45 (m, 2H)

LCMS purity: m/z= 164.2(M+1)

Final Step: Preparation of 1-Naphthalen-2-yl-3-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one (1A):

Copper iodide (10.0 mg, 0.113 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (10.0 mg, 0.091 mmol) and potassium carbonate (169 mg, 1.22 mmol) were added to a solution of 1, 4-dioxane (5 mL) previously purged with argon (10 minutes). The reaction mixture was purged with argon for 10 minutes, followed by the addition of 1-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one (I-1b: 100 mg, 0.61 mmol) and 2-bromo naphthalene (126 mg, 0.61 mmol). The reaction mixture was heated to reflux at 110°C for 15 hours. The reaction

78

was monitored by TLC (10% MeOH in chloroform). The reaction mixture was filtered through a celite bed and the bed was washed with chloroform. The organic layer was concentrated and purification by column chromatography (using silica gel of mesh size of 60-120, 20% ethyl acetate in hexane as eluent) afforded 48 mg (28% yield) of 1-naphthalen-2-yl-3-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one.

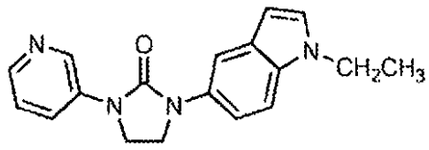
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.9 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.15-8.05 (m, 2H), 7.95-7.85 (m, 4H), 7.55-7.4 (m, 3H), 4.2-4.0 (m, 4H)

LCMS purity: 98.57%; m/z= 290.0(M+1)

HPLC: 96.05%

Example 2

Preparation of 1-(1-Ethyl-1H-indol-5-yl)-3-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one (2A):



(2A)

Using the same reaction conditions as in Example 1, 1-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one (I-1b: 200 mg, 1.226 mmol) was reacted with 5-bromo-1-ethyl-1H-indole (274 mg, 1.226 mmol), 1, 4-dioxane (10 mL), copper iodide (23.3 mg, 0.1226 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (20.99mg, 1.839mmol) and potassium carbonate (338mg, 2.452 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (30% ethylacetate in hexane), afforded 185 mg of the product (49.33% yield).

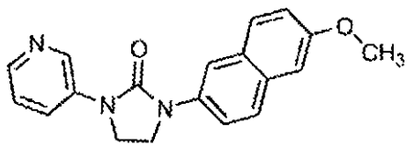
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.85-8.8 (br s, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.1-8.05 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.5 (s, 2H), 7.4-7.35 (m, 2H), 6.4 (d, 1H), 4.5 (q, 2H), 4.1-4.0 (m, 4H), 1.4 (t, 3H)

LCMS purity: 96.97%, m/z = 307.0 (M+1)

HPLC: 98.74%

Example 3

Preparation of 1-(6-Methoxy-naphthalen-2-yl)-3-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one (3A):



(3A)

Using the same reaction conditions as in Example 1, 1-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one (I-1b: 68.7 mg, 0.4217 mmol) was reacted with 2-bromo-6-methoxy-naphthalene (100 mg, 0.4217 mmol), 1, 4-dioxane (5 mL), copper iodide (8.0 mg, 0.04217 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (7 mg, 0.0632 mmol) and potassium carbonate (116 mg, 0.8432 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (50% ethylacetate in hexane), afforded 72 mg of the product (55.22% yield).

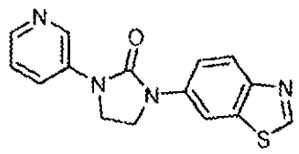
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.9 (d, 1H), 8.3 (dd, 1H), 8.0-8.1 (m, 2H), 7.8 (m, 3H), 7.4 (m, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.15(dd, 1H), 4.2-4.0 (m, 4H), 3.85 (s, 3H)

LCMS purity: 96.72%, m/z = 320.0 (M+1)

HPLC: 97.84%

Example 4

Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-3-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one (4A):



(4A)

Using the same reaction conditions as in Example 1, 1-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one (I-1b: 62mg, 0.3831mmol) was reacted with 6-iodo-benzothiazole (100 mg, 0.3831 mmol), 1, 4-dioxane (10 mL), copper iodide (7 mg, 0.03831mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (6 mg, 0.5747 mmol) and potassium carbonate (105 mg, 0.7662 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in chloroform), afforded 52 mg of the product (46.01% yield).

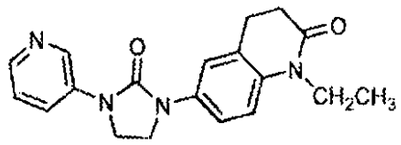
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.3 (s, 1H), 8.9 (d, 1H), 8.35-8.25 (m, 2H), 8.1-8.0 (m, 2H), 7.95 (dd, 1H), 7.45-7.4 (m, 1H), 4.2-4.0 (m, 4H)

LCMS purity: 93.45%, m/z = 297.3 (M+1)

HPLC: 95.65%

Example 5

Preparation of 1-Ethyl-6-(2-oxo-3-pyridin-3-yl-imidazolidin-1-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (5A):



(5A)

Using the same reaction conditions as in Example 1, 1-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one (I-1b: 95 mg, 0.5882 mmol) was reacted with 6-bromo-1-ethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (150 mg, 0.5882 mmol), 1, 4-dioxane (5 mL), copper iodide (11 mg, 0.05882 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (10 mg, 0.08823 mmol) and potassium carbonate (162 mg, 1.1764 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in chloroform), afforded 94 mg of the product (47.71% yield).

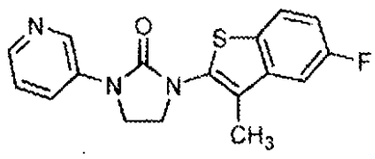
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.85 (d, 1H), 8.3 (dd, 1H), 8.1-8.0 (m, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 4.0 (s, 4H), 3.9 (q, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.55-2.5 (m, 2H), 1.1 (t, 3H)

LCMS purity: 99.16%, m/z = 337.3 (M+1)

HPLC: 95.77%

Example 6

Preparation of 1-(5-Fluoro-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-yl)-3-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one (6A):



(6A)

Using the same reaction conditions as in Example 1, 1-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one (I-1b: 73 mg, 0.45 mmol) was reacted with 2-bromo-5-fluoro-3-methyl-benzo[b]thiophene (110 mg, 0.45 mmol), 1, 4-dioxane (5 mL), copper iodide (8 mg,

0.045 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (7 mg, 0.0675 mmol) and potassium carbonate (124 mg, 0.9 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in chloroform), afforded 90 mg of the product (61.64% yield).

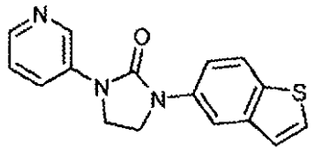
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.9 (d, 1H), 8.3 (dd, 1H), 8.15-8.05 (m, 1H), 7.95-7.7 (m, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.45-7.4 (m, 1H), 7.3-7.2 (m, 1H), 4.15-4.0 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

LCMS purity: 98.04%, m/z = 327.9 (M+1)

HPLC: 95.05%

Example 7

Preparation of 1-Benzo[b]thiophen-5-yl-3-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one (7A):



(7A)

Using the same reaction conditions as in Example 1, 1-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one (I-1b: 93.6 mg, 0.5747 mmol) was reacted with 5-iodo-benzo[b]thiophene (150 mg, 0.5747 mmol), 1, 4-dioxane (5 mL), copper iodide (10 mg, 0.05747 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (9 mg, 0.0862 mmol) and potassium carbonate (158.9 mg, 1.149 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in chloroform), afforded 70 mg of the product (41.42% yield).

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.9 (d, 1H), 8.3 (dd, 1H), 8.1-8.0 (m, 3H), 7.8-7.75 (m, 2H), 7.45-7.4 (m, 2H), 4.1-4.0 (m, 4H)

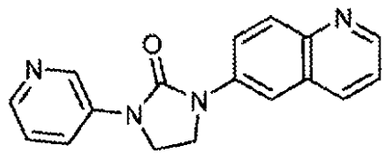
LCMS purity: 97.11%, m/z = 296.3 (M+1)

HPLC: 97.46%

Example 8

Preparation of 1-Pyridin-3-yl-3-quinolin-6-yl-imidazolidin-2-one (8A):

70



(8A)

Using the same reaction conditions as in Example 1, 1-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one (I-1b: 117 mg, 0.7215 mmol) was reacted with 6-bromo-quinoline (150 mg, 0.7215 mmol), 1, 4-dioxane (5 mL), copper iodide (13 mg, 0.07215 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (24.78 mg, 0.21645 mmol) and potassium carbonate (199.49 mg, 1.1443 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in chloroform), afforded 125 mg of the product (60.09% yield).

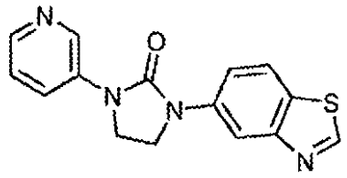
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.9 (d, 1H), 8.8 (dd, 1H), 8.4-8.25 (m, 3H), 8.15-8.0 (m, 2H), 7.9 (d, 1H), 7.55-7.4 (m, 2H), 4.2-4.0 (m, 4H)

LCMS purity: 98.99%, m/z = 291.1 (M+1)

HPLC: 98.55%

Example 9

Preparation of 1-Benzothiazol-5-yl-3-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one (9A):



(9A)

Using the same reaction conditions as in Example 1, 1-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one (I-1b: 93.67 mg, 0.5747 mmol) was reacted with 5-iodo-benzothiazole (150mg, 0.5747 mmol), 1, 4-dioxane (5 mL), copper iodide (10.9 mg, 0.05747 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (19.65 mg, 0.1724 mmol) and potassium carbonate (159mg, 1.1494mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in chloroform) afforded 105 mg of the product (61.76% yield).

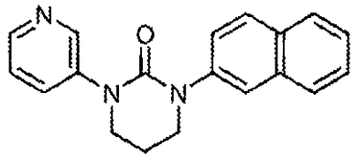
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.4 (s, 1H), 8.9 (d, 1H), 8.35-8.25 (m, 2H), 8.2-8.05 (m, 2H), 8.0-7.9 (dd, 1H), 7.45-7.4 (m, 1H), 4.2-4.0 (m, 4H)

LCMS purity: 98.09%, m/z = 296.9 (M+1)

HPLC: 95.27%

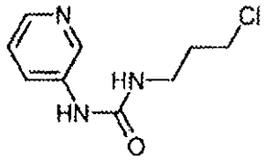
Example 10

Preparation of 1-Naphthalen-2-yl-3-pyridin-3-yl-tetrahydro-pyrimidin-2-one (10A):



(10A)

Step 1: Preparation of Intermediate 1-(3-Chloro-propyl)-3-pyridin-3-yl-urea (I-10a):

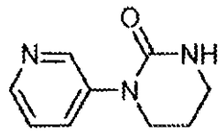


(I-10a)

1-Chloro-3-isocyanato-propane (1.897 g, 15.873 mmol) was added dropwise to a stirred solution of pyridin-3-ylamine (1 g, 10.582 mmol) in toluene (15 mL) over a period of 30 minutes at 0°C. The reaction temperature was maintained at room temperature for 6 hours. The reaction was monitored by TLC (100% ethyl acetate). The reaction mixture was filtered, washed with toluene and dried under reduced pressure to afford 2.1 g (95.45% yield) of 1-(3-chloro-propyl)-3-pyridin-3-yl-urea.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ; 8.65(brS, 1H), 8.5(d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.35(m, 1H), 6.4 (t, 1H), 3.65(t, 2H), 3.2 (q, 2H), 1.9(m,2H)

Step 2: 1-Pyridin-3-yl-tetrahydro-pyrimidin-2-one (I-10b):



(I-10b)

1-(3-Chloro-propyl)-3-pyridin-3-yl-urea (I-10a: 2.1 g, 9.859 mmol) in dry DMF (10 mL) was added to a solution of sodium hydride (487 mg, 10.154 mmol) in THF (2 mL) at 0°C. The reaction temperature was maintained at room temperature for 30 minutes. The reaction was monitored by TLC (100% ethyl acetate). The reaction mixture

31

was quenched with MeOH (5 mL) at 0°C, concentrated under reduced pressure and partitioned between ice cold water and chloroform. The organic layer was dried over Na_2SO_4, and concentrated under reduced pressure to afford 1.7 g (97.14% yield) of 1-pyridin-3-yl-tetrahydro-pyrimidin-2-one.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.59(d, 1H), 8.3(dd, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.35(m, 1H), 6.75(brS, 1H), 3.7 (t, 2H), 3.35(m, 2H), 1.9 (m, 2H)

Final Step: Preparation of 1-Naphthalen-2-yl-3-pyridin-3-yl-tetrahydro-pyrimidin-2-one (10A):

Using the same reaction conditions as in Example 1, 1-pyridin-3-yl-tetrahydro-pyrimidin-2-one (I-10b: 118 mg, 0.724 mmol) was reacted with 2-bromo-naphthalene (150 mg, 0.724 mmol), 1, 4-dioxane (5 mL), copper iodide (13.79 mg, 0.0724 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (24.865 mg, 0.2172 mmol) and potassium carbonate (200 mg, 1.448 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in chloroform) afforded 75 mg of the product (35.71% yield).

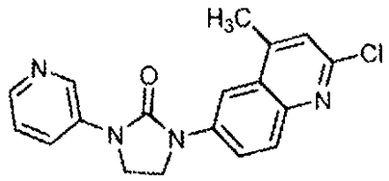
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.65 (d, 1H), 8.35-8.3 (m, 1H), 7.95-7.75 (m, 5H), 7.6-7.4 (m, 4H), 3.95-3.8 (m, 4H), 2.3-2.2 (m, 2H)

LCMS purity: 98.98%, m/z = 304.0 (M+1)

HPLC: 99.14%

Example 11

Preparation of 1-(2-Chloro-4-methyl-quinolin-6-yl)-3-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one (11A):



(11A)

Using the same reaction conditions as in Example 1, 1-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one (I-1b: 95.8 mg, 0.5882 mmol) was reacted with 6-bromo-2-chloro-4-methyl-quinoline (150 mg, 0.5882 mmol), 1, 4-dioxane (5 mL), copper iodide (11.2 mg, 0.05882 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (20.20 mg, 0.1764 mmol) and potassium

carbonate (162.6 mg, 1.1764 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in chloroform) afforded 70 mg of the product (35.17% yield).

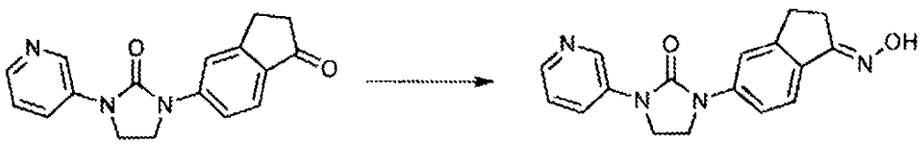
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.85 (d, 1H), 8.4-8.3 (m, 2H), 8.15-7.95 (m, 3H), 7.5-7.4 (m, 2H), 4.3-4.0 (m, 4H), 2.6 (s, 3H)

LCMS purity: 89.47%, m/z = 339.0 (M+1)

HPLC: 97.08%

Example 12

Preparation of 1-(1-Hydroxyimino-indan-5-yl)-3-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one (12A):



(12A)

Using the same reaction conditions as in Example 1, 1-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one (I-1b: 270 mg, 1.6587 mmol) was reacted with 5-bromo-indan-1-one (350 mg, 1.6587 mmol), 1, 4-dioxane (10 mL), copper iodide (31.59 mg, 0.165879 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (56.976 mg, 0.4976 mmol) and potassium carbonate (458.63 mg, 3.3174 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in chloroform) afforded 300 mg of 1-(1-oxo-indan-5-yl)-3-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one (61.72% yield).

Hydroxylamine hydrochloride (141 mg, 2.044 mmol) and sodium acetate (167.6 mg, 2.044 mmol) in 5 mL of water were added to a solution of 1-(3-oxo-indan-5-yl)-3-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one (200 mg, 0.6814 mmol) in ethanol (7 mL). The reaction mixture was heated to 90°C and maintained for 6 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature and the solvent was distilled from the reaction mixture. The precipitate formed was collected, washed with chloroform and dried under reduced pressure to afford 200 mg of the product (90% yield).

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 10.5 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.35-8.25 (br s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7-7.4 (m, 4H), 4.0 (s, 4H), 3.05-3.0 (m, 2H), 2.85-2.7 (m, 2H)

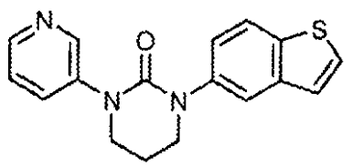
LCMS purity: 98.13%, m/z = 309.2 (M+1)

HPLC: 83.39%

32

Example 13

Preparation of 1-Benzo[b]thiophen-5-yl-3-pyridin-3-yl-tetrahydro-pyrimidin-2-one (13A):



(13A)

Using the same reaction conditions as in Example 1, 1-pyridin-3-yl-tetrahydro-pyrimidin-2-one (I-10b: 67.8 mg, 0.3831 mmol) was reacted with 5-iodo-benzo[b]thiophene (100 mg, 0.3831 mmol), 1, 4-dioxane (5 mL), copper iodide (7.29 mg, 0.03831 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (13.15 mg, 0.1149 mmol) and potassium carbonate (106.1 mg, 0.7662 mmol) to afford 15 mg of the product (17.5% yield).

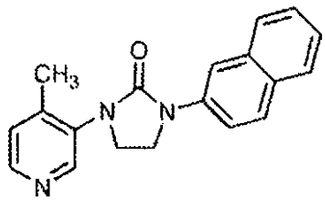
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.7-8.5 (br s, 1H), 8.4-8.3 (br s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85-7.75 (m, 3H), 7.45-7.35 (m, 3H), 3.9 (q, 4H), 2.35-2.25 (m, 2H)

LCMS purity: 99.84%, m/z = 309.9 (M+1)

HPLC: 94.28%

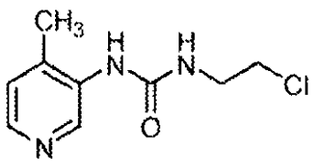
Example 14

Preparation of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-naphthalen-2-yl-imidazolidin-2-one (14A):



(14A)

Step 1: Preparation of Intermediate 1-(2-Chloro-ethyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-urea (I-14a):



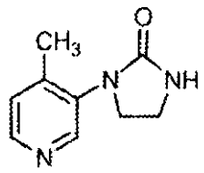
(I-14a)

1-Chloro-2-isocyanato-ethane (5.91 ml, 69.35 mmol) was added dropwise to a stirred solution of 4-methyl-pyridin-3-ylamine (5 g, 46.23 mmol) in toluene (180 mL) at 0°C. The reaction temperature was maintained at room temperature for 5 hours. The reaction was monitored by TLC (5% MeOH in chloroform). The reaction mixture was filtered, washed with toluene and dried under reduced pressure to afford 8.5 g (86% yield) of 1-(2-chloro-ethyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-urea.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300MHz): δ 8.95 (s, 1H), 8.1 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 3.7 (t, 2H), 3.45 (q, 2H), 2.2 (s, 3H)

LCMS: m/z= 214.1 (M+1)

Step 2: Preparation of Intermediate 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b)



(I-14b)

1-(2-Chloro-ethyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-urea (I-14a: 8.5 g, 39.96 mmol) in dry DMF (150 mL) was added to a stirred mixture of sodium hydride (2.87 g, 59.94 mmol) in THF (150 mL) at 0°C. The reaction temperature was maintained at room temperature for 30 minutes. The reaction was monitored by TLC. The reaction mixture was quenched with MeOH at 0°C, concentrated under reduced pressure and partitioned between ice water and chloroform. The organic layer was dried over Na_2SO_4, and concentrated under reduced pressure to afford 6.5 g (91% yield) of 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300MHz): δ 8.4 (s, 1H), 8.3 (m, 1H), 7.3 (d, 1H), 6.85 (br s, 1H), 3.8 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 2.25 (s, 3H)

LCMS purity: 100%, m/z= 178.3 (M+1)

Final Step: Preparation of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-naphthalen-2-yl-imidazolidin-2-one (14A):

Copper iodide (21.5 mg, 0.113 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (0.041 mL, 0.339 mmol) and potassium carbonate (313 mg, 2.26 mmol) were added to 1, 4-Dioxane (15 mL) previously sparged with argon (10 minutes). The reaction mixture was sparged with argon for a further 10 minutes, followed by the addition of 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 200 mg, 1.13 mmol) and 2-bromo naphthalene (234 mg, 1.13 mmol). The resulting mixture was heated to reflux at 110°C for 15 hours. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in chloroform). The reaction mixture was filtered through a celite and the bed was washed with chloroform. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated. Purification by column chromatography (using silica gel of mesh size of 60-120, 1% MeOH in chloroform as eluent) afforded 250 mg (73% yield) of 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-3-naphthalen-2-yl-imidazolidin-2-one.

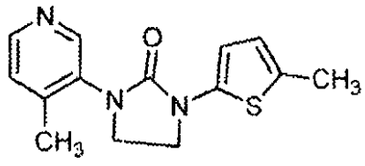
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.62 (s, 1H), 8.48-8.42 (m, 1H), 8.2 (dd, 1H), 8.0-7.85 (m, 4H), 7.55-7.4 (m, 3H), 4.4-4.25 (m, 2H), 3.95-4.1 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)

LCMS purity: 98.31%, m/z= 304.1 (M+1)

HPLC: 97.55%

Example 15

Preparation of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(5-methyl-thiophen-2-yl)-imidazolidin-2-one (15A):



(15A)

Copper iodide (16 mg, 0.084 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (28.8 mg, 0.25 mmol) and potassium phosphate (445 mg, 2.1 mmol) were added to 1, 4-Dioxane (10 mL) previously degassed with argon (10 minutes). The reaction mixture was purged with argon for a further 10 minutes, followed by the addition of 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.84 mmol) and 2-bromo-5-methylthiophene (150 mg, 0.84 mmol). The resulting mixture was heated to reflux at 110°C for 4 hours. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in chloroform). The reaction mixture was filtered through celite and the celitebed was washed with chloroform. The organic layer

was dried over Na_2SO_4 and concentrated. The concentrate was quenched with ice, the precipitate formed was collected and dried to afford 170 mg (74% yield) of 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-3-(5-methyl-thiophen-2-yl)-imidazolidin-2-one.

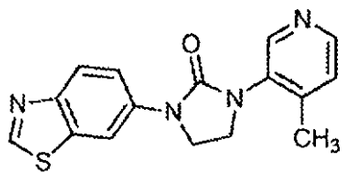
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 4.0 (s, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)

LCMS purity: 98.84%, m/z= 274.0 (M+1)

HPLC: 97.43%

Example 16

Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (16A):



(16A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.847 mmol) was reacted with 6-iodo-benzothiazole (200.93 mg, 0.847 mmol), 1, 4-dioxane (20 mL), copper iodide (16.135 mg, 0.0847 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (0.03 mL, 0.254 mmol) and potassium carbonate (233.97 mg, 1.694 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in chloroform) afforded 130 mg of the product (49.6% yield).

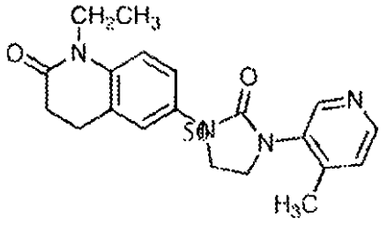
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.26 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.1-8.06 (m, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.0-3.92 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS purity: 97.79%, m/z = 310.9 (M+1)

HPLC: 96.64%

Example 17

Preparation of 1-Ethyl-6-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (17A):



(17A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.847 mmol) was reacted with 6-bromo-1-ethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (215.15 mg, 0.847 mmol), 1, 4-dioxane (0.03 mL, 0.254 mmol), copper iodide (16.13 mg, 0.0847 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (0.03 mL, 0.254 mmol) and potassium carbonate (233.97 mg, 1.694 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in chloroform) afforded 95 mg of the product (31.99%) yield.

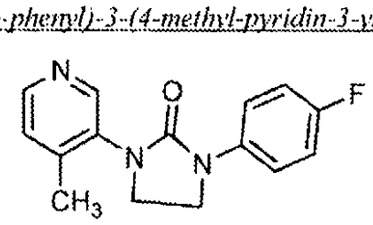
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.56-8.5 (br s, 1H), 8.42-8.38 (br s, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.1-3.85 (m, 6H), 3.35-3.25 (m, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.1 (t, 3H)

LCMS purity: 96.43%, m/z = 351.0 (M+1)

HPLC: 96.26%

Example 18

Preparation of 1-(4-Fluoro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (18A):



(18A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.8465 mmol) was reacted with 1-bromo-4-fluoro-benzene (148.1 mg, 0.8465 mmol), 1, 4-dioxane (25 mL), copper iodide (16 mg, 0.08465 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (29 mg, 0.2539 mmol) and potassium carbonate (468 mg, 3.3860 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in chloroform) afforded 100 mg of the product (43% yield).

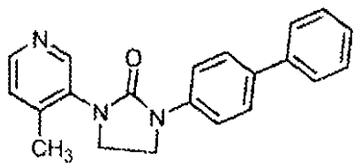
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.7-8.3 (m, 2H), 7.7-7.6 (m, 2H), 7.4-7.3 (br s, 1H), 7.2 (t, 2H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

LCMS purity: 99.85%, m/z = 272.0 (M+1)

HPLC: 96.49%

Example 19

Preparation of 1-Biphenyl-4-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (19A):



(19A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.8465 mmol) was reacted with 4-bromo-biphenyl (197.3 mg, 0.8465 mmol), 1, 4-dioxane (25 mL), copper iodide (16 mg, 0.08465 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (29mg, 0.2539 mmol) and potassium carbonate (468mg, 3.3860 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in chloroform) afforded 147 mg of the product (52% yield).

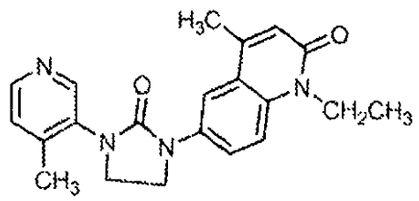
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.6 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.8-7.6 (m, 6H), 7.45 (t, 2H), 7.35 (t, 2H), 4.1 (t, 2H), 4.0 (t, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS purity: 85.37%, m/z = 330.1 (M+1)

HPLC: 96.0%

Example 20

Preparation of 1-Ethyl-4-methyl-6-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1H-quinolin-2-one (20A):



(20A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 99 mg, 0.5597 mmol) was reacted with 6-bromo-1-ethyl-4-methyl-1H-quinolin-2-one (150 mg, 0.5597 mmol), 1, 4-dioxane (5 mL), copper iodide

35

(10.66 mg, 0.05597 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (19.22 mg, 0.1679 mmol) and potassium carbonate (77.37 mg, 1.1194 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in chloroform) afforded 56 mg of the product (28.1% yield).

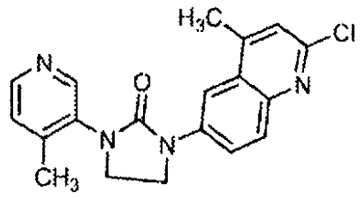
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.0-7.85 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.25 (q, 2H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 1.15 (t, 3H)

LCMS purity: 99.36%, m/z = 362.9 (M+1)

HPLC: 97.77%

Example 21

Preparation of 1-(2-Chloro-4-methyl-quinolin-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (21A):



(21A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 275.4 mg, 1.5564 mmol) was reacted with 6-bromo-2-chloro-4-methyl-quinoline (400 mg, 1.5564 mmol), 1, 4-dioxane (10 mL), copper iodide (29.649 mg, 0.15564 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (53.448 mg, 0.4668 mmol) and potassium carbonate (430 mg, 3.112 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in chloroform) afforded 256 mg of the product (46.54% yield).

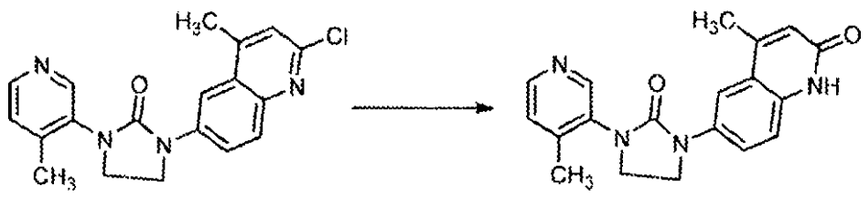
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.45-8.3 (m, 2H), 8.0-7.9 (m, 2H), 7.5-7.45 (br s, 1H), 7.35 (d, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

LCMS purity: 96.22%, m/z = 352.9 (M+1)

HPLC: 98.78%

Example 22

Preparation of 4-Methyl-6-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1H-quinolin-2-one (22A):



(21A) (22A)

1N HCl (5mL) was added to 1-(2-chloro-4-methyl-quinolin-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (21A: 50 mg, 0.1418 mmol). The reaction mixture was stirred at 120°C overnight. The reaction mass was cooled to 0°C, aqueous $NaHCO_3$ was added till a pH of about 8 was attained. The reaction mixture was extracted with chloroform. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated to afford 38 mg of the product (80.85% yield).

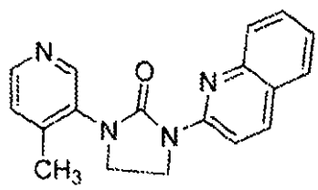
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 11.5 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.85-7.8 (m, 2H), 7.4-7.3 (m, 2H), 6.5-6.4 (br s, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

LCMS purity: 98.45%, m/z = 334.9 (M+1)

HPLC: 93.73%

Example 23

Preparation of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-quinolin-2-yl-imidazolidin-2-one (23A):



(23A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (1-14b: 150 mg, 0.84650 mmol) was reacted with 2-chloro-quinoline (138.4 mg, 0.84650 mmol), 1, 4-dioxane (30 mL), copper iodide (16 mg, 0.08465 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (29 mg, 0.2539 mmol) and potassium carbonate (468mg,

3.3860mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in DCM) afforded 105 mg of the product (40.8% yield).

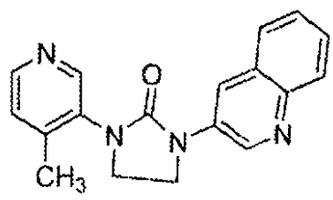
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.6 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.9-7.8 (m, 2H), 7.75-7.65 (m, 1H), 7.5-7.45 (m, 1H), 7.4 (d, 1H), 4.3 (t, 2H), 4.0 (t, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS purity: 97.22%, m/z = 305.1 (M+1)

HPLC: 96.07%

Example 24

Preparation of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-quinolin-3-yl-imidazolidin-2-one (24A):



(24A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.847 mmol) was reacted with 3-bromo-quinoline (176.13 mg, 0.847 mmol), 1, 4-dioxane (15 mL), copper iodide (16.13 mg, 0.0847 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (0.03 mL, 0.254 mmol) and potassium carbonate (233.97 mg, 1.694 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in chloroform) afforded 190 mg of the product (73.76% yield).

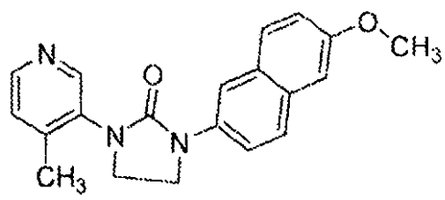
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.5 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.02-7.92 (m, 2H), 7.7-7.58 (m, 2H), 7.4 (d, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 4.05-3.9 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)

LCMS purity: 98.34%, m/z = 305.2 (M+1)

HPLC: 95.64%

Example 25

Preparation of 1-(6-Methoxy-naphthalen-2-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (25A):



(25A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.847 mmol) was reacted with 2-bromo-6-methoxy-naphthalene (200.74 mg, 0.847 mmol), 1, 4-dioxane (15 mL), copper iodide (16.13 mg, 0.0847 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (0.03 mL, 0.254 mmol) and potassium carbonate (233.97 mg, 1.694 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in chloroform) afforded 85 mg of the product (30.08% yield).

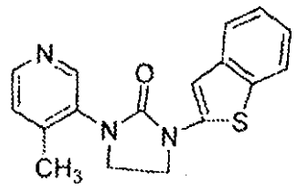
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.62-8.58 (br s, 1H), 8.44-8.4 (br s, 1H), 8.28 (dd, 1H), 7.86-7.76 (m, 3H), 7.4 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 4.18-4.1 (m, 2H), 4.02-3.96 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)

LCMS purity: 95.49%, m/z = 334.1 (M+1)

HPLC: 93.56%

Example 26

Preparation of 1-Benzo[b]thiophen-2-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (26A):



(26A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 109.25 mg, 0.6171 mmol) was reacted with 2-bromo-benzo[b]thiophene (150 mg, 0.6171 mmol), 1, 4-dioxane (5mL), copper iodide (11.75mg, 0.06171 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (21.19 mg, 0.1851 mmol) and potassium carbonate (170.62 mg, 1.2342 mmol) to afford the crude product. Purification by column

77

chromatography on silica gel (1% MeOH in chloroform) afforded 75 mg of the product (62.5% yield).

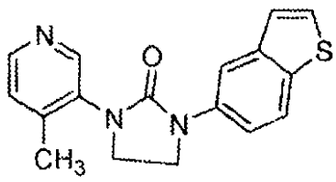
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.35-7.25 (m, 1H), 7.2 (t, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.25-4.1 (m, 2H), 4.1-4.0 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS purity: 97.09%, m/z = 310.1 (M+1)

HPLC: 92.27%

Example 27

Preparation of 1-Benzo[b]thiophen-5-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (27A):



(27A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.847 mmol) was reacted with 5-bromo-benzo[b]thiophene (180.5 mg, 0.847 mmol), 1, 4-dioxane (15 mL), copper iodide (16.13 mg, 0.0847 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (0.03 mL, 0.254 mmol) and potassium carbonate (233.97 mg, 1.694 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in chloroform) afforded 28 mg of the product in (10.69% yield).

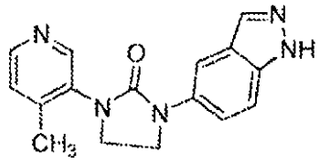
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.75 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.04-7.98 (m, 2H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.4 (s, 3H)

LCMS purity: 91.88%, m/z = 309.9 (M+1)

HPLC: 97.97%

Example 28

Preparation of 1-(1H-Indazol-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (28A):



(28A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b; 0.095 g, 0.00058 mol) was reacted with 5-bromo-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-indazole (0.170 g, 0.00058 mmol), 1, 4-dioxane (10 mL), copper iodide (0.011 g, 0.000051 mol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (0.018g, 0.00016 mol) and potassium carbonate (0.134 g, 0.00106 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in chloroform) afforded 0.24 g of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-[1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-indazol-5-yl]-imidazolidin-2-one (97.5% yield).

TFA (0.096 g, 0.00084 mol) was added to solution of 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-3-[1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-indazol-5-yl]-imidazolidin-2-one (0.24 g, 0.00056 mol) in DCM (10 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was concentrated and the concentrate was purified by preparative HPLC to afford 42 mg of the product (19.47% yield).

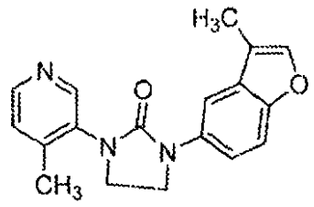
^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.06-8.0 (br s, 1H), 7.86-7.76 (m, 2H), 7.6-7.5 (m, 1H), 7.45-7.4 (m, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.4 (s, 3H)

LCMS purity: m/z = 294.1 (M+1)

HPLC: 98.89%

Example 29

Preparation of 1-(3-Methyl-benzofuran-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (29A):



(29A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 105 mg, 0.8465 mol) was reacted with 5-bromo-3-methyl-benzofuran (197 mg, 0.9311 mmol), 1, 4-dioxane (10 mL), copper iodide (20 mg), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (40 mg) and potassium carbonate (359 mg, 1.6930 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in chloroform) afforded 80 mg of the product (30.76% yield).

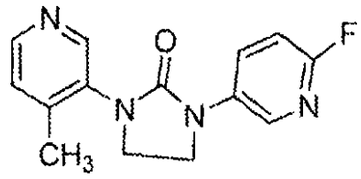
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.54 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 3H), 7.22 (d, 1H), 4.19-4.1 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)

LCMS purity: 96.84%, m/z = 307.9 (M+1)

HPLC: 96.37%

Example 30

Preparation of 1-(6-Fluoro-pyridin-3-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (30A):



(30A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.8474 mmol) was reacted with 5-bromo-2-fluoro-pyridine (87.7 mL, 0.8474 mmol), 1, 4-dioxane (10 mL), copper iodide (16.13 mg, 0.084 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (30.5mL, 0.254mmol) and potassium carbonate (234 mg, 1.695 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in chloroform), followed by preparative HPLC afforded 165 mg of the product (71.5% yield).

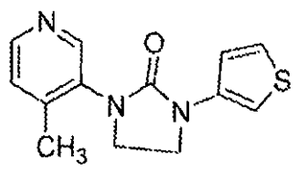
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.6-8.4 (m, 3H), 8.2 (s, 1H), 7.3-7.2 (m, 1H), 7.0-6.9 (m, 1H), 4.2-4.0 (m, 4H), 2.4 (s, 3H)

LCMS purity: 97.96%, m/z = 273.1 (M+1)

HPLC: 95.26%

Example 31

Preparation of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-thiophen-3-yl-imidazolidin-2-one (31A):



(31A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (l-14b: 150 mg, 0.8474 mmol) was reacted with 3-bromo-thiophene (79.4 mL, 0.8474 mmol), 1, 4-dioxane (10 mL), copper iodide (16.13mg, 0.084mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (30.5 mL, 0.254 mmol) and potassium carbonate (234 mg, 1.695 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in chloroform), followed by preparative HPLC afforded 22 mg of the product (10% yield).

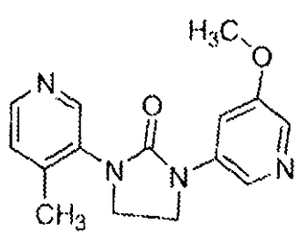
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.1 (t, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

LCMS purity: 97.96%, m/z = 260.0 (M+1)

HPLC: 97.4%

Example 32

Preparation of 1-(5-Methoxy-pyridin-3-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (32A):



39

(32A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.847 mmol) was reacted with 3-bromo-5-methoxy-pyridine (159.24 mg, 0.847 mmol), 1, 4-dioxane (15 mL), copper iodide (16.13 mg, 0.0847 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (0.03 mL, 0.254 mmol) and potassium carbonate (233.97 mg, 1.694 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in chloroform), followed by preparative HPLC afforded 23 mg of the product (9.55% yield).

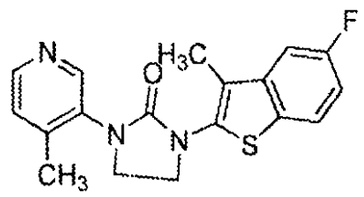
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.8 (s, 1H), 8.55 (d, 2H), 8.2 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 4.2-3.9 (m, 4H), 3.9 (s, 3H), 2.4 (s, 3H)

LCMS purity: 96.22%, m/z = 285.0 (M+1)

HPLC: 99.27%

Example 33

Preparation of 1-(5-Fluoro-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (33A):



(33A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 79.79 mg, 0.4508 mmol) was reacted with 2-bromo-5-fluoro-3-methyl-benzo[b]thiophene (110 mg, 0.4508 mmol), 1, 4-dioxane (5 mL), copper iodide (8.58 mg, 0.04508 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (15.48 mg, 0.1352 mmol) and potassium carbonate (124.6 mg, 0.9016 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in chloroform) afforded 84 mg of the product (60.45% yield).

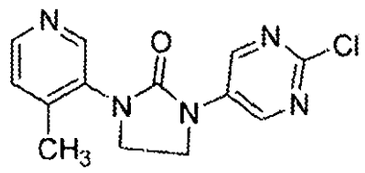
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.95-7.85 (m, 1H), 7.62-7.55 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.3-7.2 (m, 1H), 4.15-3.95 (m, 4H), 2.25 (d, 6H)

LCMS purity: 97.84%, m/z = 342.0 (M+1)

HPLC: 97.83%

Example 34

Preparation of 1-(2-Chloro-pyrimidin-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (34A):



(34A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.8465 mmol) was reacted with 5-bromo-2-chloro-pyrimidine (163.7 mg, 0.8465 mmol), 1, 4-dioxane (30 mL), copper iodide (16 mg, 0.08465 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (29 mg, 0.2539 mmol) and potassium carbonate (468 mg, 3.3860 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in chloroform), followed by preparative HPLC afforded 65 mg of the product (26.5% yield).

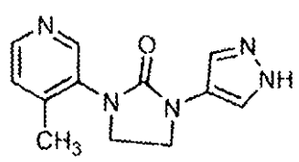
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.0 (s, 2H), 8.6 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 4.15-3.95 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

LCMS purity: 97.13%, m/z = 290.0 (M+1)

HPLC: 96.83%

Example 35

Preparation of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(1H-pyrazol-4-yl)-imidazolidin-2-one (35A):



(35A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.8465 mmol) was reacted with 4-bromo-1-trityl-1H-pyrazole (369.3 mg, 0.8465 mmol), 1, 4-dioxane (50 mL), copper iodide (16 mg, 0.08465

40

mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (29 mg, 0.2539 mmol) and potassium carbonate (468 mg, 3.3860 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in chloroform) afforded 250 mg of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(1-trityl-1H-pyrazol-4-yl)-imidazolidin-2-one (60% yield).

Dioxane hydrochloride (10 mL) was added to a stirred solution of 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-3-(1-trityl-1H-pyrazol-4-yl)-imidazolidin-2-one (250 mg, 0.51484 mmol) in dioxane under nitrogen atmosphere at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours with TLC monitoring (10% MeOH in DCM). The solvent was distilled from the reaction mixture and washed with ether. The precipitate was collected and dried under reduced pressure to afford 80 mg of the product (55% yield).

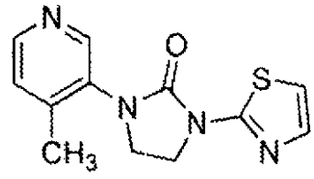
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 8.7 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.8 (s, 2H), 4.1-4.0 (m, 2H), 4.0-3.95 (m, 2H), 2.5 (s, 3H)

LCMS purity: 98.04%, m/z = 244.1 (M+1)

HPLC: 94.48%

Example 36

Preparation of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-thiazol-2-yl-imidazolidin-2-one (36A):



(36A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.8465 mmol) was reacted with 2-bromo-thiazole (138.8 mg, 0.846 mmol), 1, 4-dioxane (50 mL), copper iodide (16 mg, 0.08465 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (29 mg, 0.2539 mmol) and potassium carbonate (468 mg, 3.3860 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in chloroform) afforded 125 mg of the product (56.8% yield).

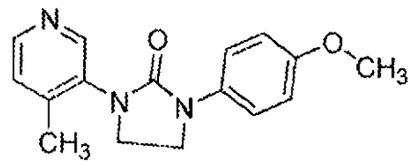
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.6 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.2 (d, 1H), 4.4 (t, 2H), 4.2 (t, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS purity: 96.14%, m/z = 261.0 (M+1)

HPLC: 97.87%

Example 37

Preparation of 1-(4-Methoxy-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (37A):



(37A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.8474 mmol) was reacted with 1-bromo-4-methoxy-benzene (158 mg, 0.8474 mmol), 1, 4-dioxane (5 mL), copper iodide (16.142 mg, 0.08474 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (29.108 mg, 0.2542 mmol) and potassium carbonate (234.3 mg, 1.6948 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in chloroform) afforded 172 mg of the product (72.26% yield).

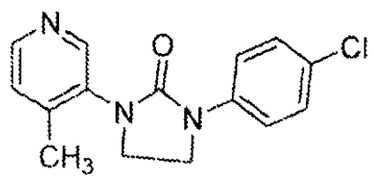
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.39-7.3 (d, 1H), 7.0-6.9 (m, 2H), 4.1-4.0 (m, 2H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.25 (s. 3H)

LCMS purity: 95.51%, m/z = 284.1 (M+1)

HPLC: 96.79%

Example 38

Preparation of 1-(4-Chloro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (38A):



(38A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.8474 mmol) was reacted with 1-bromo-4-chloro-benzene (162 mg, 0.8474 mmol), 1, 4-dioxane (5 mL), copper iodide (16.142 mg,

41

0.08474 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (29.108 mg, 0.2542 mmol) and potassium carbonate (234.3 mg, 1.6948 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in chloroform) afforded 155 mg of the product (63.78% yield).

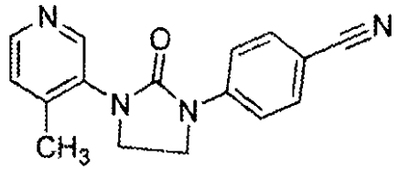
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.7-7.6 (m, 2H), 7.5-7.3 (m, 3H), 4.05-3.9 (m, 2H), 3.9-3.8 (m, 2H), 2.25 (s, 3H)

LCMS purity: 98.81%, m/z = 287.9 (M+1)

HPLC: 96.55%

Example 39

Preparation of 4-[3-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzonitrile (39A):



(39A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.8465 mmol) was reacted with 4-bromo-benzonitrile (154 mg, 0.84650 mmol), 1, 4-dioxane (50 mL), copper iodide (16mg, 0.084650mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (29mg, 0.2539mmol) and potassium carbonate (468 mg, 3.3860 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (5% MeOH in DCM) afforded 151 mg of the product (64.2% yield).

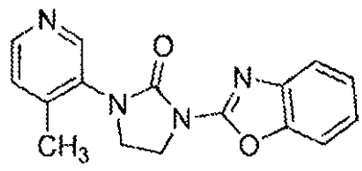
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.8 (s, 4H), 7.3 (d, 1H), 4.2-4.15 (m, 2H), 4.0-3.95 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS purity: 100.00%, m/z = 278.9 (M+1)

HPLC: 98.45%

Example 40

Preparation of 1-Benzooxazol-2-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (40A):



(40A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.84650 mmol) was reacted with 2-chloro-benzooxazole (96 mL, 0.84650 mmol), 1, 4-dioxane (50 mL), copper iodide (16 mg, 0.084650 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (29 mg, 0.2539 mmol) and potassium carbonate (468 mg, 3.3860 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in DCM) afforded 40 mg of the product (16% yield).

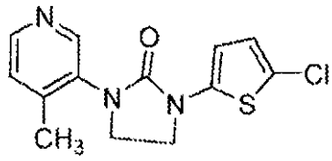
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.7-8.6 (br s, 1H), 8.5-8.45 (br s, 1H), 7.75-7.6 (m, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.4-7.25 (m, 2H), 4.35-4.25 (m, 2H), 4.15-4.05 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS purity: 96.56%, m/z = 295.1 (M+1)

HPLC: 95.79%

Example 41

Preparation of 1-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (41A):



(41A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 300 mg, 1.6949 mmol) was reacted with 2-bromo-5-chloro-thiophene (0.185 mL, 1.6949 mmol), 1, 4-dioxane (10 mL), copper iodide (32 mg, 0.169 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (58 mg, 0.5084 mmol) and potassium carbonate (467 mg, 3.3898 mmol) to afford the crude product. Purification by column

42

chromatography on silica gel (1% MeOH in DCM) afforded 240 mg of the product (48.4% yield).

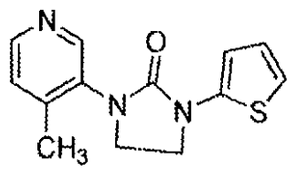
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.59 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 4.05 (s, 4H), 2.3 (s, 3H)

LCMS purity: 93.37%, m/z = 293.8 (M+1)

HPLC: 99.32%

Example 42

Preparation of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-thiophen-2-yl-imidazolidin-2-one (42A):



(42A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.847 mmol) was reacted with 2-bromo-thiophene (0.08mL, 0.847 mmol), 1, 4-dioxane (10 mL), copper iodide (16.13 mg, 0.0847 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (0.03 mL) and potassium carbonate (233 mg, 1.694 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in DCM) afforded 240 mg of the product (48.4% yield).

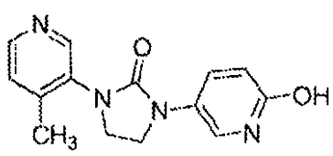
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.92-6.86 (m, 1H), 6.5 (dd, 1H), 4.1-3.96 (m, 4H), 2.26 (s, 3H)

LCMS purity: 96.18%, m/z = 260.0 (M+1)

HPLC: 98.53%

Example 43

Preparation of 1-(6-Hydroxy-pyridin-3-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (43A):



(43A)

1-(6-Fluoro-pyridin-3-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (30A: 0.1 g, 0.00036 mmol) in 5% HCl (10 mL) was added into the reaction flask and the flask was heated to reflux at 100°C overnight. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in chloroform. The reaction mixture was basified with $NaHCO_3$ solution and extracted with chloroform. The organic layer was washed with water, brine solution, dried and concentrated to afford 72 mg of the product (98.96% yield).

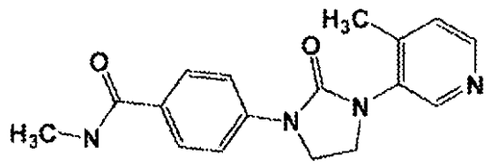
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.6-7.5 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.3 (d, 1H), 3.85 (s, 4H), 2.25 (s, 3H)

LCMS purity: 96.74%, m/z = 270.9 (M+1)

HPLC: 98.42%

Example 44

Preparation of N-Methyl-4-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzamide (44A):



(44A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.84650 mmol) was reacted with 4-bromo-benzoic acid methyl ester (182 mg, 0.84650 mmol), 1, 4-dioxane (50 mL), copper iodide (16mg, 0.084650 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (29 mg, 0.2539 mmol) and potassium carbonate (468 mg, 3.3860mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (5% MeOH in DCM) afforded 230 mg of 4-[3-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzoic acid methyl ester (91.6% yield).

LiOH (46.4mg, 3.782mmol) was added to a stirred solution of 4-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzoic acid methyl ester (230 mg, 0.7387 mmol) in (3:2:1) THF (10 mL, water (6 mL) and MeOH (3 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hours. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in DCM). The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, followed by the addition of ice water and neutralized with 1N HCl till a pH of about 2

was attained. The precipitate was collected and dried under reduced pressure to afford 210 mg of 4-[3-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzoic acid (95% yield).

EDCI (176.4 mg, 0.9205 mmol), HOBt (5.8 mg, 0.2525 mmol), DIPEA (0.3mL, 2.3006mmol) and methylamine hydrochloride (62mg, 0.9205mmol) were added to a stirred solution of 4-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzoic acid (228 mg, 0.7668 mmol) in dry DMF (10mL) at 0°C under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 hours. The reaction mixture was partitioned between water and ethylacetate. The organic layer was washed with water, brine solution, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel (5% MeOH in DCM) afforded 155 mg of the product (65.4% yield).

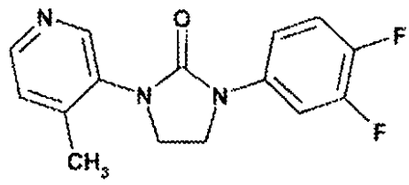
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.65-8.55 (br s, 1H), 8.45-8.4 (br s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.9 (d, 2H), 7.7 (d, 2H), 7.4 (d, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 4.0-3.85 (m, 2H), 2.8 (d, 3H), 2.3 (s, 3H)

LCMS purity: 87.61%, m/z = 311.1 (M+1)

HPLC: 98.28%

Example 45

Preparation of 1-(3,4-Difluoro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (45A):



(45A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.8474 mmol) was reacted with 4-bromo-1,2-difluoro-benzene (163.5 mg, 0.8474 mmol), 1, 4-dioxane (5 mL), copper iodide (16.14 mg, 0.08474 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (29.10 mg, 0.253942 mmol) and potassium carbonate (234.3 mg, 1.6948 mmol) to afford the crude product. Purification

by column chromatography on silica gel (1% MeOH in $CHCl_3$) afforded 205 mg of the product (84.01% yield).

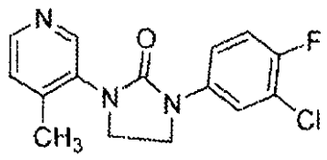
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.85-7.75 (m, 1H), 7.5-7.35 (m, 3H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.26 (s, 3H)

LCMS purity: 98.17%, m/z = 290.0 (M+1)

HPLC: 98.83%

Example 46

Preparation of 1-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (46A):



(46A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (1-14b: 150 mg, 0.8465 mmol) was reacted with 4-bromo-2-chloro-1-fluoro-benzene (102 mL, 0.8465 mmol), 1, 4-dioxane (20mL), copper iodide (16 mg, 0.08465 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (29 mg, 0.2539 mmol) and potassium carbonate (468 mg, 3.3860 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (5% MeOH in DCM) afforded 220 mg of the product (84. 2% yield).

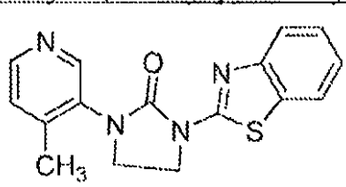
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.6-7.55 (m, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 4.15-4.0 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS purity: 96.91%, m/z = 306.0 (M+1)

HPLC: 98.62%

Example 47

Preparation of 1-Benzothiazol-2-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (47A):



(47A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.84 mmol) was reacted with 2-bromo-benzothiazole (179 mg, 0.847 mmol), 1, 4-dioxane (10 mL), copper iodide (16 mg, 0.084 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (28.8 mg, 0.25 mmol) and potassium carbonate (231 mg, 1.68 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1.5% MeOH in $CHCl_3$) afforded 95mg of the product (36.5% yield).

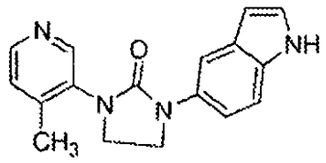
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.6 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.3-7.25 (m, 1H), 4.35 (t, 2H), 4.05 (t, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS purity: 98.81%, m/z = 310.9 (M+1)

HPLC: 97.25%

Example 48

Preparation of 1-(1H-Indol-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (48A):



(48A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 250 mg, 1.412 mmol) was reacted with 5-bromo-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.499 g, 1.691 mmol), 1, 4-dioxane (15 mL), copper iodide (0.0080 g), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (0.0241 g, 0.2110 mmol) and potassium carbonate (0.389 g, 2.818 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (10% MeOH in $CHCl_3$) afforded 125 mg of 5-[3-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (24% yield).

2N HCl (6 mL) was added to a solution of 5-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (120 mg, 0.0306 mmol) in MeOH (3 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 19 hours. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in $CHCl_3$). The resulting mixture was

neutralized with $NaHCO_3$, filtered and dried to afford the crude product. Purification by preparative HPLC afforded 17 mg of the product (19.1% yield).

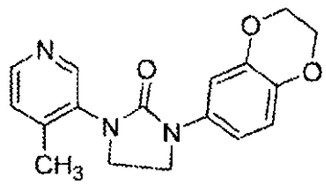
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 10.8 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45-8.4 (m, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 2H), 3.6-3.5 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

LCMS purity: 98.00%, m/z = 293.0 (M+1)

HPLC: 92.87%

Example 49

Preparation of 1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (49A):



(49A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.84 mmol) was reacted with 6-bromo-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxine (180 mg, 0.84 mmol), 1, 4-dioxane (10 mL), copper iodide (16 mg, 0.084 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (28.8 mg, 0.25 mmol) and potassium carbonate (231 mg, 1.68 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in $CHCl_3$) afforded 110 mg of the product (42.1% yield).

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.0 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.3-4.2 (m, 4H), 4.0-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

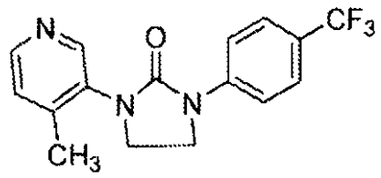
LCMS purity: 99.67%, m/z = 311.9 (M+1)

HPLC: 98.00%

Example 50

Preparation of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-imidazolidin-2-one (50A):

45



(50A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.8474 mmol) was reacted with 1-bromo-4-trifluoromethyl-benzene (92 mL, 1.0168 mmol), 1, 4-dioxane (20 mL), copper iodide (16 mg, 0.08484 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (20 mL, 0.254 mmol) and potassium phosphate (355 mg, 212.27 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$) afforded 180 mg of the product (66% yield).

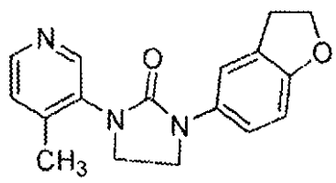
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.6 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.9-7.5 (m, 4H), 7.4 (d, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS purity: 99.63%, m/z = 321.8 (M+1)

HPLC: 99.1%

Example 51

Preparation of 1-(2,3-Dihydro-benzofuran-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (51A):



(51A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.84 mmol) was reacted with 5-bromo-2,3-dihydro-benzofuran (167 mg, 0.84 mmol), 1, 4-dioxane (10 mL), copper iodide (16 mg, 0.084 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (28.8 mg, 0.25 mmol) and potassium phosphate (445 mg, 2.1 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in $CHCl_3$) afforded 200 mg of the product (80.9% yield).

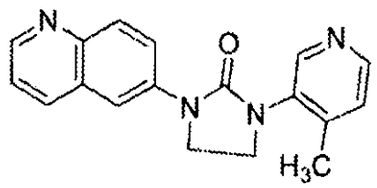
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 4.5 (t, 2H), 4.0-3.85 (m, 4H), 3.2 (t, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS purity: 90.40%, m/z = 296.1 (M+1)

HPLC: 98.45%

Example 52

Preparation of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-quinolin-6-yl-imidazolidin-2-one (52A):



(52A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 200 mg, 1.13 mmol) was reacted with 6-bromo-quinoline (233.9 mg, 1.13 mmol), 1, 4-dioxane (15 mL), copper iodide (16.53 mg, 0.113 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (0.04 mL, 0.339 mmol) and potassium carbonate (312 mg, 2.26 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (0.5% MeOH in $CHCl_3$) afforded 150 mg of the product (43.668% yield).

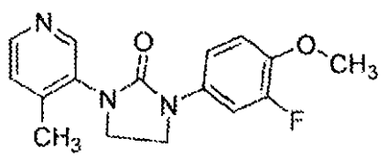
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.8 (dd, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.45-8.35 (m, 2H), 8.3 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.24-4.16 (m, 2H), 4.02-3.98 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)

LCMS purity: 99.55%, m/z = 305.2 (M+1)

HPLC: 95.53%

Example 53

Preparation of 1-(3-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (53A):



(53A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.8474 mmol) was reacted with 4-bromo-2-fluoro-1-methoxy-benzene (191 mg, 0.932 mmol), 1, 4-dioxane (20 mL), copper iodide (16mg, 0.08474 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (29.4 mg, 0.2542 mmol) and potassium phosphate (449 mg, 2.11 mmol) to afford 220 mg of the product (86% yield).

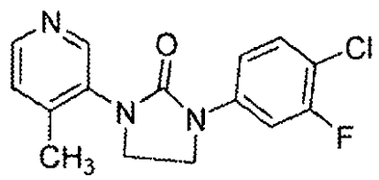
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.7-7.6 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.3-7.1 (m, 2H), 4.0-3.8 (m, 7H), 2.3 (s, 3H)

LCMS purity: 99.59%, m/z = 301.9 (M+1)

HPLC: 98.6%

Example 54

Preparation of 1-(4-Chloro-3-fluoro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (54A):



(54A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.8474 mmol) was reacted with 4-bromo-1-chloro-2-fluoro-benzene (213 mg, 1.0168 mmol), 1, 4-dioxane (20 mL), copper iodide (16 mg, 0.08474 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (29.4 mg, 0.2542 mmol) and potassium phosphate (449.7mg, 2.1185mmol) to afford 190 mg of the product (73% yield).

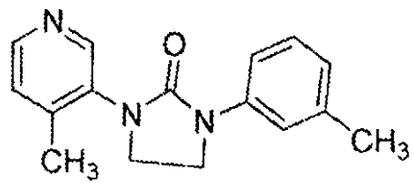
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.4-7.3 (m, 2H), 7.25-7.2 (m, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

LCMS purity: 96.94%, m/z = 306.1 (M+1)

HPLC: 96.4%

Example 55

Preparation of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-m-tolyl-imidazolidin-2-one (55A):



(55A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.847 mmol) was reacted with 1-bromo-3-methyl-benzene (172.8 mg, 1.017 mmol), 1, 4-dioxane (20 mL), copper iodide (16.13 mg, 0.0847 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (0.03 mL, 0.254 mmol) and potassium phosphate (539.3 mg, 2.541 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1.2% MeOH in $CHCl_3$) afforded 153 mg of the product (67.69% yield).

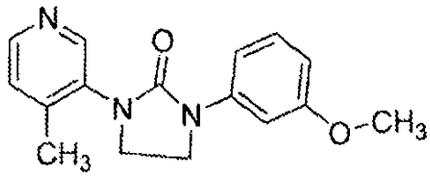
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.54 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.08-3.98 (m, 2H), 3.96-3.88 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)

LCMS purity: 93.74%, m/z = 268.1 (M+1)

HPLC: 96.86%

Example 56

Preparation of 1-(3-Methoxy-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (56A):



(56A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.84650 mmol) was reacted with 1-bromo-3-methoxy-benzene (107 mg, 0.84650 mmol), 1, 4-dioxane (50 mL), copper iodide (16 mg, 0.08465mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (0.03 mL, 0.2539 mmol) and potassium phosphate (538 mg, 2.539 mmol) to afford the crude product. Purification by column

chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$) afforded 180 mg of the product (75% yield).

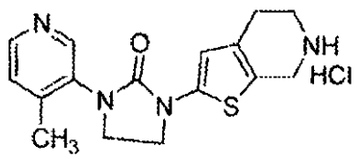
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.2 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 4.15-4.0 (m, 2H), 4.0-3.95 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

LCMS purity: 95.82%, m/z = 283.9 (M+1)

HPLC: 97.25%

Example 57

Preparation of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin-2-yl)-imidazolidin-2-one, hydrochloride (57A):



(57A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 50 mg, 0.28216 mmol) was reacted with 2-bromo-4,7-dihydro-5H-thieno[2,3-c]pyridine-6-carboxylic acid tert-butyl ester (90 mg, 0.28216 mmol), 1, 4-dioxane (20 mL), copper iodide (5.3 mg, 0.0282 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (9.69 mg, 0.08464 mmol) and potassium phosphate (179.6 mg, 0.84650 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in DCM) afforded 70 mg of 2-[3-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-4,7-dihydro-5H-thieno[2,3-c]pyridine-6-carboxylic acid tert-butyl ester (60% yield).

6N HCl (5 mL) was added dropwise to stirred solution of 2-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-4,7-dihydro-5H-thieno[2,3-c]pyridine-6-carboxylic acid tert-butyl ester (70 mg, 0.16887 mmol) in methanol (2 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 hours. The reaction was monitored by TLC (5% MeOH in DCM). The solvent was distilled from the reaction mixture under reduced pressure, followed by the addition of diethylether. The precipitate was washed with ether and dried under reduced pressure to afford 36 mg of the product (61% yield).

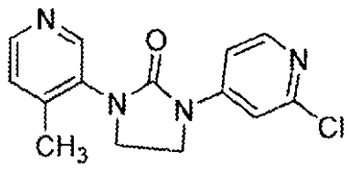
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.55 (s, 2H), 8.8 (s, 1H), 8.7-8.5 (m, 2H), 7.8 (d, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.2 (s, 2H), 4.0 (s, 4H), 3.4 (t, 2H), 2.8 (t, 2H), 2.4 (s, 3H)

LCMS purity: 90.09%, m/z = 315.1 (M+1)

HPLC: 84.27%

Example 58

Preparation of 1-(2-Chloro-pyridin-4-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (58A):



(58A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 600 mg, 3.3898 mmol) was reacted with 2-chloro-4-iodo-pyridine (974 mg, 4.067 mmol), 1, 4-dioxane (60 mL), copper iodide (65 mg, 0.3398 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (0.12 mL, 1.0169 mmol) and potassium phosphate (2.15 g, 10.1694 mmol) to afford 810 mg of the product (83% yield).

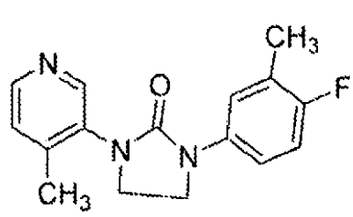
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.5-8.4 (m, 2H), 8.3 (d, 1H), 7.6-7.5 (m, 2H), 7.2 (s, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

LCMS purity: 90.8%, m/z = 289.1 (M+1)

HPLC: 97.14%

Example 59

Preparation of 1-(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (59A):



(59A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 160 mg, 0.9039 mmol) was reacted with 4-bromo-1-fluoro-2-methyl-benzene (0.135 mL, 0.7142 mmol), 1, 4-dioxane (15 mL), copper iodide (0.005 g, 0.0263 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (0.015 g, 0.1315 mmol) and potassium phosphate (0.575 g, 2.7094 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in chloroform) afforded 26 mg of the product (30% yield).

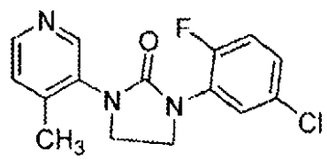
^{1}H NMR (CDCl3, 300 MHz): δ 8.6-8.4 (m, 2H), 7.5-7.4 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.0(t, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.4 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

LCMS purity: 95.40%, m/z = 286.0 (M+1)

HPLC: 94.03%

Example 60

Preparation 1-(5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (60A):



(60A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.84650 mmol) was reacted with 2-bromo-4-chloro-1-fluoro-benzene (177 mg, 0.84650 mmol), 1, 4-dioxane (10 mL), copper iodide (16mg, 0.084650mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (29 mg, 0.2539 mmol) and potassium phosphate (538 mg, 2.539 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in DCM) afforded 180 mg of the product (69.7% yield).

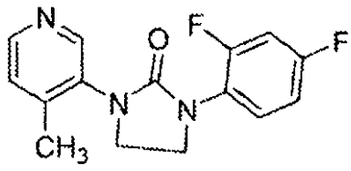
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.6-8.5 (br s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.4-7.3 (m, 3H), 4.1-3.85 (m, 4H), 2.15 (s, 3H)

LCMS purity: 98.67%, m/z = 305.8 (M+1)

HPLC: 92.0%

Example 61

Preparation of 1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (61A):



(61A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.8474 mmol) was reacted with 1-bromo-2,4-difluoro-benzene (0.114 mL, 1.0169 mmol), 1, 4-dioxane (20 mL), copper iodide (16 mg, 0.08474 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (29.4 mg, 0.254 mmol) and potassium phosphate (449.7 mg, 2.118 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$) afforded 150 mg of the product (61% yield).

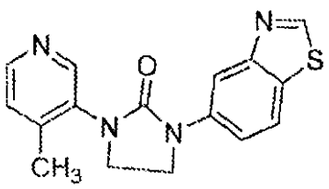
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.45-7.30 (m, 2H), 7.2-7.1 (m, 1H), 3.9 (s, 4H), 2.3 (s, 3H)

LCMS purity: 99.49%, m/z = 290.2 (M+1)

HPLC: 95.04%

Example 62

Preparation of 1-Benzothiazol-5-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (62A):



(62A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.84650 mmol) was reacted with 5-iodo-benzothiazole (221 mg, 0.84650 mmol), 1, 4-dioxane (25 mL), copper iodide (16 mg, 0.084650 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (29 mg, 0.2539 mmol) and potassium phosphate (538 mg, 2.539 mmol) to afford the crude product. Purification by column

chromatography on silica gel (2% MeOH in DCM) afforded 185 mg of the product (70.6% yield).

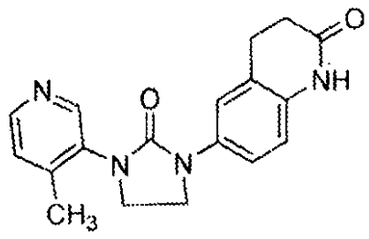
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.4 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.24-8.22 (m, 1H), 8.15-8.1 (m, 1H), 8.0-7.9 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS purity: 93.36%, m/z = 311 (M+1)

HPLC: 95.21%

Example 63

Preparation of 6-[3-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (63A):



(63A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.8474 mmol) was reacted with 6-bromo-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid tert-butyl ester (276 mg, 0.8474 mmol), 1, 4-dioxane (5 mL), copper iodide (16.14 mg, 0.08474 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (29.1 mg, 0.2542 mmol) and potassium carbonate (234.3 mg, 1.6948 mmol) to afford the crude product. Purification by preparative HPLC afforded 86 mg of the product (31.5% yield).

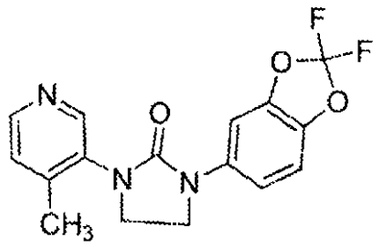
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 10.0 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.5-7.3 (m, 3H), 6.9-6.75 (d, 1H), 4.0-3.85 (m, 4H), 2.85 (t, 2H), 2.45-2.4 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS purity: 96.55%, m/z = 322.9 (M+1)

HPLC: 97.13%

Example 64

Preparation of 1-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (64A):



(64A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.84650 mmol) was reacted with 5-bromo-2,2-difluoro-benzo[1,3] dioxole (200.6 mg, 0.84650 mmol), 1, 4-dioxane (50 mL), copper iodide (16 mg, 0.084650 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (29 mg, 0.2539 mmol) and potassium phosphate (538 mg, 2.539 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in DCM) afforded 260 mg of the product (92% yield).

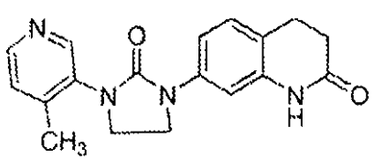
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.6-8.4 (m, 2H), 7.7-7.69 (m, 1H), 7.25-7.2 (m, 1H), 7.06-6.9 (m, 2H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

LCMS purity: 95.12%, m/z = 333.6 (M+1)

HPLC: 92.82%

Example 65

Preparation of 7-[3-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one (65A):



(65A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 0.15 g, 0.00084 mol) was reacted with 7-bromo-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.276 g, 0.00084 mol), 1, 4-dioxane (20 mL), copper iodide (0.0158 g, 0.000084 mol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (0.28 g, 0.00025 mol) and potassium phosphate (0.356 g, 0.00168 mol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (5%

50

MeOH in $CHCl_3$) afforded 0.145 g of 7-[3-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid tert-butyl ester (67.48% yield).

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.1-8.02 (br s, 1H), 7.15-7.0 (m, 2H), 6.99-6.92 (m, 1H), 2.95 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.1-2.0 (m, 2H), 1.8-1.7 (m, 1H), 1.45-1.40 (m, 5H), 1.25 (s, 11H)

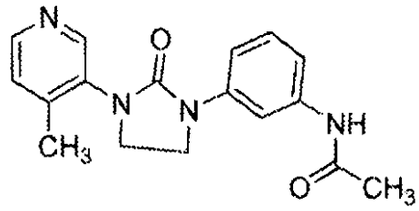
Dioxane hydrochloride (3 mL) was added to 7-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.145 g, 0.00034 mol) at 0°C. The resulting reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was monitored by TLC (40% ethylacetate in hexane). Purification by preparative HPLC, followed by column chromatography on silica gel (5% MeOH in $CHCl_3$) afforded 48 mg of the product (35.47% yield).

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 10.09 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.3-7.22 (m, 1H), 7.19-7.0 (m, 2H), 4.0-3.84 (m, 4H), 2.82 (t, 2H), 2.45-2.40 (m, 2H), 2.27 (s, 3H)

LCMS purity: 99.47%, m/z = 322.8 (M+1)

Example 66

Preparation of N-{3-[3-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-phenyl}-acetamide (66A):



(66A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.8474 mmol) was reacted with N-(3-bromo-phenyl)-acetamide (217.6 mg, 1.0169 mmol), 1, 4-dioxane (20 mL), copper iodide (16 mg, 0.08474 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (449.7 mg, 0.2542 mmol) and potassium phosphate (29.4 mg, 2.1185 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (5% MeOH in $CHCl_3$), followed by preparative HPLC afforded 60 mg of the product (23% yield).

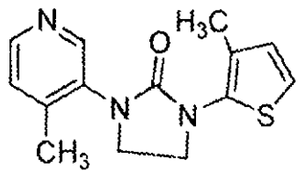
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.95 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.4-7.2 (m, 4H), 4.02-3.82 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)

LCMS purity: 99.02%, m/z = 310.9 (M+1)

HPLC: 99.6%

Example 67

Preparation of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(3-methyl-thiophen-2-yl)-imidazolidin-2-one (67A):



(67A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.84 mmol) was reacted with 2-bromo-3-methyl-thiophene (150 mg, 0.84 mmol), 1, 4-dioxane (10 mL), copper iodide (16 mg, 0.084 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (28.8 mg, 0.25 mmol) and potassium phosphate (445 mg, 2.1 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in DCM) afforded 130 mg of the product (56.7% yield).

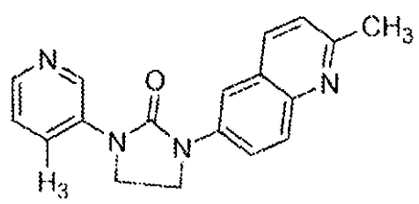
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.39-7.25 (dd, 2H), 6.85 (d, 1H), 4.0-3.82 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)

LCMS purity: 98.05%, m/z = 274.0 (M+1)

HPLC: 98.08%

Example 68

Preparation of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(2-methyl-quinolin-6-yl)-imidazolidin-2-one (68A):



57

(68A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 0.150 g, 0.847 mmol) was reacted with 6-bromo-2-methyl-quinoline (0.225 g, 1.016 mmol), 1, 4-dioxane (20 mL), copper iodide (0.016 g, 0.084 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (0.029 g, 0.254 mmol) and potassium phosphate (0.449 g, 2.1 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (5% MeOH in $CHCl_3$) afforded 115 mg of the product (43% yield).

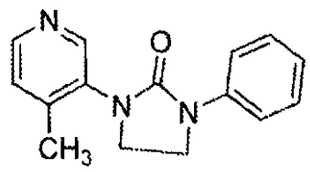
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.05-8.0 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.3-7.2 (m, 2H), 4.24-4.15 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)

LCMS purity: 99.63%, m/z = 318.9 (M+1)

HPLC: 98.15%

Example 69

Preparation of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-phenyl-imidazolidin-2-one (69A):



(69A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 100 mg, 0.5643 mmol) was reacted with bromo-benzene (89 mg, 0.5643 mmol), 1, 4-dioxane (20 mL), copper iodide (10 mg), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (20 mg) and potassium phosphate (359 mg, 1.693 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1.2-1.4% MeOH in $CHCl_3$) afforded 132 mg of the product (92.30% yield).

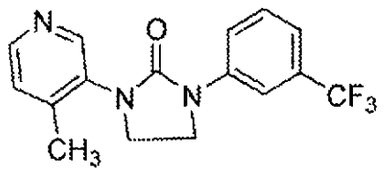
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.6-8.3 (m, 2H), 7.65-7.6 (m, 2H), 7.42-7.3 (m, 3H), 7.05 (t, 1H), 4.1-3.85 (m, 4H), 2.28 (s, 3H)

LCMS purity: 95.32%, m/z = 254.1 (M+1)

HPLC: 95.86%

Example 70

Preparation of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-imidazolidin-2-one (70A):



(70A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.847 mmol) was reacted with 1-bromo-3-trifluoromethyl-benzene (0.14 mL., 1.016 mmol), 1, 4-dioxane (10 mL.), copper iodide (16.13mg, 0.0847 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (0.03 mL., 0.254 mmol) and potassium phosphate (539 mg, 2.54 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1.2% MeOH in $CHCl_3$) afforded 190 mg of the product (70.11% yield).

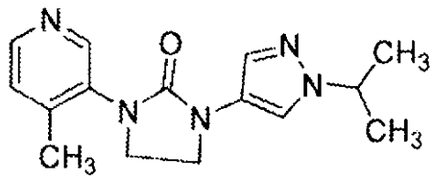
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.18-8.12 (br s, 1H), 7.8-7.77(d, 1H), 7.6 (t, 1H), 7.42-7.32 (m, 2H), 4.15-4.05 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.29 (s, 3H)

LCMS purity: 95.74%, m/z = 322.1 (M+1)

HPLC: 97.15%

Example 71

Preparation of 1-(1-Isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (71A):



(71A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.84650 mmol) was reacted with 4-iodo-1-isopropyl-1H-pyrazole (199.8 mg, 0.84650 mmol), 1, 4-dioxane (50 mL.), copper iodide (16 mg, 0.084650 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (29 mg, 0.2539 mmol) and potassium

52

phosphate (538 mg, 2.539 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in DCM) afforded 175 mg of the product (72.6% yield).

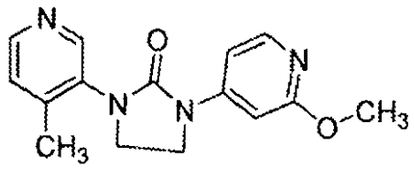
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.55-8.25 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36-7.3 (m, 1H), 4.45 (quin, 1H), 4.0-3.8 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.4 (d, 6H)

LCMS purity: 99.86%, m/z = 286.1 (M+1)

HPLC: 96.85%

Example 72

Preparation of 1-(2-Methoxy-pyridin-4-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (72A):



(72A)

Sodium methoxide (225 mg, 4.165 mmol) was added dropwise to a stirred solution of 1-(2-chloro-pyridin-4-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (58A: 100 mg, 0.374 mmol) in 1, 4-dioxane (20 mL) over a period of 10 minutes. The resulting mixture was heated to 110°C and maintained at the same temperature for 4 days. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in $CHCl_3$). The solvent was distilled from the reaction mixture and the concentrate was partitioned between water and ethylacetate. The organic layer was dried over Na_2SO_4 to afford the crude product. Purification by column preparative HPLC afforded 30 mg of the product (30.61% yield).

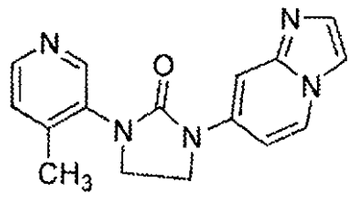
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.25-7.2 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.09-3.9 (m, 7H), 2.35 (s, 3H)

LCMS purity: 96.29%, m/z = 285.1 (M+1)

HPLC: 98.13%

Example 73

Preparation of 1-Imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (73A):



(73A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.8474 mmol) was reacted with 7-bromo-imidazo[1,2-a]pyridine (166.94 mg, 0.8474 mmol), 1, 4-dioxane (5 mL), copper iodide (16.1 mg, 0.08474 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (29.1 mg, 0.2542 mmol) and potassium phosphate (539.63 mg, 2.542 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (3% MeOH in $CHCl_3$) afforded 69 mg of the product (29.15% yield).

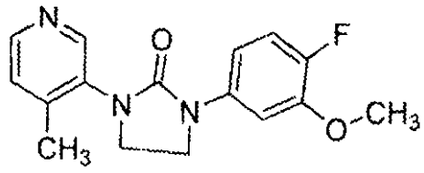
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.8-8.7 (br s, 1H), 8.6-8.5 (br s, 1H), 8.45-8.35 (br s, 1H), 8.1-7.9 (br s, 1H), 7.85-7.7 (m, 1H), 7.65-7.5 (br s, 2H), 7.4-7.3 (d, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

LCMS purity: 98.45%, m/z = 294.1 (M+1)

HPLC: 98.56%

Example 74

Preparation of 1-(4-Fluoro-3-methoxy-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (74A):



(74A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.8474 mmol) was reacted with 4-bromo-1-fluoro-2-methoxy-benzene (191 mg, 0.9315 mmol), 1, 4-dioxane (20 mL), copper iodide (16 mg, 0.08474 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (29.4 mg, 0.254 mmol) and potassium phosphate (449.7 mg, 2.118 mmol) to afford the crude product. Purification by column

53

chromatography on silica gel (5% MeOH in $CHCl_3$) afforded 170 mg of the product (66.7% yield).

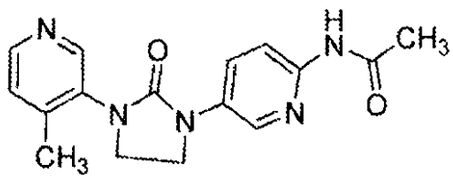
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.8 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.1-7.0 (m, 1H), 6.7-6.6 (m, 1H), 4.1-3.85 (m, 7H), 2.35 (s, 3H)

LCMS purity: 98.3%, m/z = 301.8 (M+1)

HPLC: 96.74%

Example 75

Preparation of N-[5-[3-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-pyridin-2-yl]-acetamide (75A):



(75A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.8465 mmol) was reacted with N-(5-bromo-pyridin-2-yl)-acetamide (217.4 mg, 1.016 mmol), 1, 4-dioxane (20 mL), copper iodide (16 mg, 0.08474 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (29.4 mg, 0.254 mmol) and potassium phosphate (449.7 mg, 2.118 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$) afforded 105 mg of the product (40% yield).

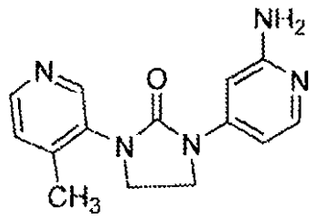
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.6-8.4 (m, 3H), 8.22 (d, 1H), 8.1-8.0 (br s, 1H), 8.0-7.9 (m, 1H), 7.25-7.2 (m, 1H), 4.15-3.95 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.2 (s, 3H)

LCMS purity: 97.86%, m/z = 311.9 (M+1)

HPLC: 90.08%

Example 76

Preparation of 1-(2-Amino-pyridin-4-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (76A):



(76A)

6N HCl (4 mL) was added to a solution of N-{3-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-phenyl}-acetamide (75A: 100 mg, 0.3212 mmol) in ethanol (4 mL). The resulting reaction mixture was heated to 65°C and maintained at 65°C for 3 hours. The reaction was monitored by TLC (5% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was concentrated, followed by the addition of ice, $NaHCO_3$ and extracted with DCM. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated. The concentrate was dissolved in DCM, followed by the addition of hexane to afford the precipitate which was collected and dried under reduced pressure to afford 55 mg of the product (63.5%yield).

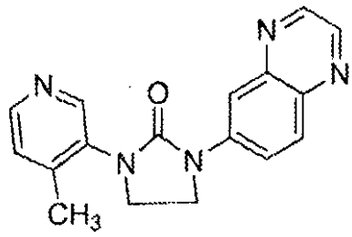
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.88-6.8 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.8 (s, 2H), 4.0-3.8 (m, 4H), 2.25 (s, 3H)

LCMS purity: 99.73%, m/z = 270.0 (M+1)

HPLC: 95.60%

Example 77

Preparation of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-quinoxalin-6-yl-imidazolidin-2-one (77A):



(77A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (1-14b: 150 mg, 0.84650 mmol) was reacted with 6-bromo-quinoxaline (176.9 mg, 0.84650 mmol), 1, 4-dioxane (20 mL), copper iodide (16 mg, 0.084650 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (29 mg, 0.2539 mmol) and potassium phosphate (538 mg, 2.539 mmol) to afford the crude product. Purification by column

89

chromatography on silica gel (2% MeOH in DCM) afforded 175 mg of the product (67.8% yield).

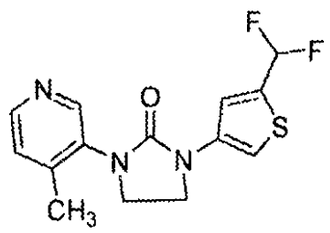
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.9 (d, 1H), 8.8 (d, 1H), 8.55 (dd, 2H), 8.48-8.39 (brS, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 4.3-4.2 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS purity: 91.95%, m/z = 306.1 (M+1)

HPLC: 96.82%

Example 78

Preparation of 1-(5-Difluoromethyl-thiophen-3-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (78A):



(78A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.8474 mmol) was reacted with 4-bromo-2-difluoromethyl-thiophene (179.6 mg, 0.8474 mmol), 1, 4-dioxane (5 mL), copper iodide (16.14 mg, 0.08474 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (29.1 mg, 0.2542 mmol) and potassium phosphate (539.59 mg, 2.542 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$) afforded 22 mg of the product (8.5% yield).

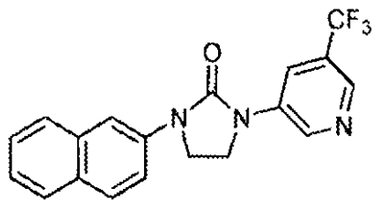
^{1}H NMR (CDCl3, 300 MHz): δ 8.9 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.9-7.6(m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.5-7.0 (m, 1H),, 4.1 (s, 4H), 2.68- (s, 3H)

LCMS purity: 95.24%, m/z = 309.8 (M+1)

HPLC: 96.51%

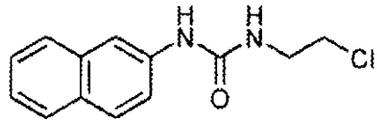
Example 79

Preparation of 1-Naphthalen-2-yl-3-(5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (79A):



(79A)

Step 1: Preparation of Intermediate 1-(2-Chloro-ethyl)-3-naphthalen-2-yl-urea (I-79a):



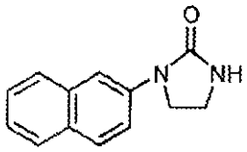
(I-79a)

1-Chloro-2-isocyanato-ethane (0.81 mL, 9.42 mmol) was added dropwise to a stirred solution of naphthalen-2-ylamine (900 mg, 6.28 mmol) in toluene (50 mL) over a period of 30 minutes at 0°C . The reaction temperature was maintained at room temperature for 5 hours. The reaction was monitored by TLC (5% MeOH in chloroform). The reaction mixture was filtered, washed with toluene and dried under reduced pressure to afford 1.3 g (83% yield) of 1-(2-chloro-ethyl)-3-naphthalen-2-yl-urea.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300MHz): δ 8.85 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.4 (m, 3H), 6.5 (t, 1H), 3.7 (t, 2H), 3.5 (q, 2H)

LCMS purity: 91.47%, m/z= 249.1(M+1)

Step 2: Preparation of Intermediate 1-Naphthalen-2-yl-imidazolidin-2-one (I-79b):



(I-79b)

1-(2-Chloro-ethyl)-3-naphthalen-2-yl-urea (I-79a: 750 mg, 3.01 mmol) in dry DMF (10 mL) was added to a stirred solution of sodium hydride (150 mg, 3.1 mmol) in THF (10 mL) at 0 °C . The reaction temperature was maintained at room temperature for 30 minutes. The reaction was monitored by TLC (5% MeOH in chloroform, double run). The reaction mixture was quenched with MeOH at 0°C, concentrated under reduced

pressure and partitioned between ice water and chloroform. The organic layer was dried over Na_2SO_4, and concentrated under reduced pressure to afford 600 mg (94% yield) of 1-naphthalen-2-yl-imidazolidin-2-one.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300MHz): δ 8.15 (dd, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.7 (d, 1H), 7.5-7.3 (m, 2H), 7.05 (br s, 1H), 3.95 (t, 2H), 3.45 (t, 2H)

LCMS purity: 100%, m/z= 213.1 (M+1)

Step 3: Preparation of 1-Naphthalen-2-yl-3-(5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (79A)

Copper iodide (12.6 mg, 0.066 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (22.79 mg, 0.199 mmol) and potassium carbonate (183.5 mg, 1.32 mmol) were added to 1, 4-dioxane (5 mL) and 3-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine (150 mg, 0.66 mmol) previously degassed with argon (10 minutes). The reaction was purged with argon for a further 10 minutes, followed by the addition of 1-naphthalen-2-yl-imidazolidin-2-one (1-79b: 140 mg, 0.66 mmol) and the resulting mixture was heated to reflux at 110 °C for 15 hours. The reaction was monitored by TLC (50% ethyl acetate in hexane). The reaction mixture was filtered through celite and the bed was washed with chloroform. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated. Purification by column chromatography (using silica gel of mesh size of 60-120, 30% EtOAc in hexane as eluant) afforded 120mg (52% yield) of 1-naphthalen-2-yl-3-(5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one.

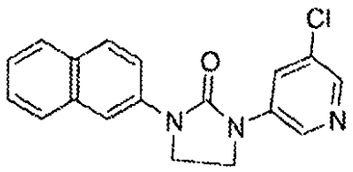
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.2 (d, 1H), 8.6 (d, 2H),8.1(dd, 1H), 8-7.86(m, 4H), 7.56-7.4(m, 2H), 4.1 (s, 4H)

LCMS purity: 94.5%, m/z= 357.9 (M+1)

HPLC: 97.34%

Example 80

Preparation of 1-(5-Chloro-pyridin-3-yl)-3-naphthalen-2-yl-imidazolidin-2-one (80A):



(80A)

Using the same reaction conditions as in Example 79, 1-naphthalen-2-yl-imidazolidin-2-one (I-79b: 110 mg, 0.5196 mmol) was reacted with 3-bromo-5-chloro-pyridine (100 mg, 0.5196 mmol), 1, 4-dioxane (5 mL), copper iodide (9.89 mg, 0.05196 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (17.84 mg, 0.1558 mmol) and potassium carbonate (143.5 mg, 1.039 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (30% EtOAc in hexane) afforded 35 mg of the product (21.45% yield).

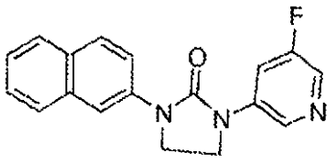
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.83 (d, 1H), 8.35-8.25 (m, 2H), 8.15-8.05 (m, 1H), 7.95-7.85 (m, 4H), 7.55-7.4 (m, 2H), 4.25-4.1 (m, 2H), 4.05-4.0 (m, 2H)

LCMS purity: 97.21%, m/z = 323.9 (M+1)

HPLC: 96.37%

Example 81

Preparation of 1-(5-Fluoro-pyridin-3-yl)-3-naphthalen-2-yl-imidazolidin-2-one (81A):



(81A)

Using the same reaction conditions as in Example 79, 1-naphthalen-2-yl-imidazolidin-2-one (I-79b: 120 mg, 0.5681 mmol) was reacted with 3-bromo-5-fluoro-pyridine (100 mg, 0.5681 mmol), 1, 4-dioxane (5 mL), copper iodide (10.82 mg, 0.05681 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (19.51 mg, 0.1704 mmol) and potassium carbonate (157.07 mg, 1.1362 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (30% EtOAc in hexane) afforded 100 mg of the product (57.15% yield).

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.76 (t, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.2-8.15 (m, 2H), 8.0-7.8 (m, 4H), 7.55-7.4 (m, 2H), 4.25-4.1 (m, 2H), 4.05-4.0 (m, 2H)

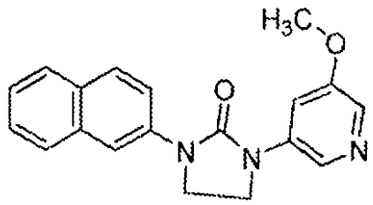
LCMS purity: 97.34%, m/z = 308.2 (M+1)

HPLC: 97.51%

Example 82

56

Preparation of 1-(5-Methoxy-pyridin-3-yl)-3-naphthalen-2-yl-imidazolidin-2-one (82A):



(82A)

Using the same reaction conditions as in Example 79, 1-naphthalen-2-yl-imidazolidin-2-one (I-79b: 112.7 mg, 0.5319 mmol) was reacted with 3-bromo-5-methoxy-pyridine (100 mg, 0.5319 mmol), 1, 4-dioxane (5 mL), copper iodide (10.13 mg, 0.05319 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (18.27 mg, 0.1595 mmol) and potassium carbonate (147.07 mg, 1.0638 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (30% EtOAc in hexane) afforded 48 mg of the product (30.3% yield).

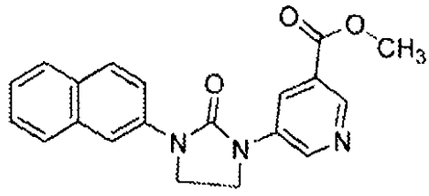
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.5-8.45 (br s, 1H), 8.2-8.1 (m, 1H), 8.1-8.0 (d, 1H), 8.0-7.8 (m, 5H), 7.55-7.4 (m, 2H), 4.2-4.0 (m, 4H), 3.9 (s, 3H)

LCMS purity: 95.38%, m/z = 320.2 (M+1)

HPLC: 97.64%

Example 83

Preparation of 5-(3-Naphthalen-2-yl-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-nicotinic acid methyl ester (83A):



(83A)

Using the same reaction conditions as in Example 79, 1-naphthalen-2-yl-imidazolidin-2-one (I-79b: 100 mg, 0.4711 mmol) was reacted with 5-bromo-nicotinic acid methyl ester (112 mg, 0.5182 mmol), 1, 4-dioxane (10 mL), copper iodide (11 mg), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (22 mg) and potassium phosphate (200 mg, 0.9422

mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (80% EtOAc in hexane) afforded 44 mg of the product (26.99% yield).

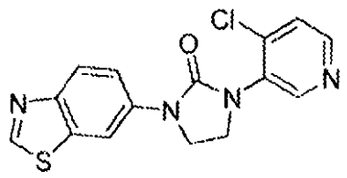
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 9.1 (d, 1H), 8.99-8.92 (m, 1H), 8.58 (t, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.9-7.7 (m, 4H), 7.5-7.4 (m, 2H), 4.22-4.14 (m, 2H), 4.12-4.04 (m, 2H), 3.98 (s, 3H)

LCMS purity: 93.43%, m/z = 348.0 (M+1)

HPLC: 92.04%

Example 84

Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-chloro-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (84A):



(84A)

Step 1: Preparation of Intermediate 1-benzothiazol-6-yl-3-(2-chloro-ethyl)-urea (I-84a):

1-Chloro-2-isocyanato-ethane (2.1 g, 19.99 mmol) was added drop wise to a stirred solution of benzothiazol-6-ylamine (2 g, 13.33 mmol) in toluene (80 mL) over a period of 15 minutes at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was monitored by TLC (50% ethyl acetate in hexane). The reaction mixture was filtered, washed with toluene and dried under reduced pressure to afford 2.73 g (80.2% yield) of 1-benzothiazol-6-yl-3-(2-chloro-ethyl)-urea.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.19 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.4 (dd, 1H), 6.55 (t, 1H), 3.72-3.64 (t, 2H), 3.5-3.42 (m, 2H)

LCMS purity: 85.64%, m/z = 256.0 (M+1)

Step 2: Preparation of 1-benzothiazol-6-yl-imidazolidin-2-one (I-84b):

1-Benzothiazol-6-yl-3-(2-chloro-ethyl)-urea (I-84a: 2.7 g, 10.58 mmol) in dry DMF (80 mL) was added dropwise to a stirred mixture of sodium hydride (0.76 g, 31.74 mmol) in THF (100 mL) over a period of 20 minutes at 0°C under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was monitored by TLC (100% ethyl acetate). The reaction mixture was quenched with MeOH

(6 mL), concentrated under reduced pressure, followed by the addition of ice. The precipitate was collected and dried under reduced pressure to afford 2.3 g (85.18% yield) of 1-benzothiazol-6-yl-imidazolidin-2-one as the required product.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.24-9.2 (m, 1H), 8.24-8.19 (m, 1H), 8.04-7.84 (m, 2H), 7.1 (s, 1H), 3.95 (t, 2H), 3.45 (t, 2H)

CMS purity: 92.37%, m/z = 220.0 (M+1)

Final Step: Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-chloro-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (84A):

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-benzothiazol-6-yl-imidazolidin-2-one (I-84b: 0.150 g, 0.684 mmol) was reacted with 3-bromo-4-chloro-pyridine (0.157 g, 0.820 mmol), 1, 4-dioxane (20 mL), copper iodide (0.012 g, 0.0684 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (0.022g, 0.20mmol) and potassium phosphate (0.362g, 1.71 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$) afforded 85 mg of the product (37.7% yield).

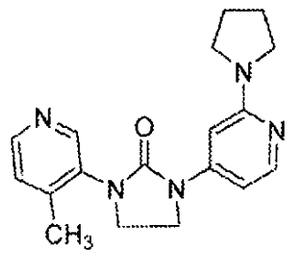
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.23 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.02-3.94 (m, 2H)

LCMS purity: 95.81%, m/z = 331.0 (M+1)

HPLC: 95.36%

Example 85

Preparation of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(2-pyrrolidin-1-yl-pyridin-4-yl)-imidazolidin-2-one (85A):



(85A)

1-(2-Chloro-pyridin-4-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (58A: 100 mg, 0.3463 mmol) and pyrrolidine (0.145 mL, 1.7317 mmol) were added to toluene previously degassed for 10 minutes. The resulting mixture was stirred for 5 minutes. This

was followed by the addition of $Pd(OAc)_2$ (4mg, 0.01732 mmol), diphenyl-phosphino-propane (14.3 mg, 0.03463 mmol) and potassium tertiary butoxide (66 mg, 0.6926 mmol) and stirring was continued for a further 10 minutes. The reaction mixture was heated to reflux for 16 hours. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was cooled to room temperature, filtered and the filtrate was concentrated. Purification by column chromatography on silica gel (8% MeOH in chloroform) afforded 45 mg of the product (40% yield).

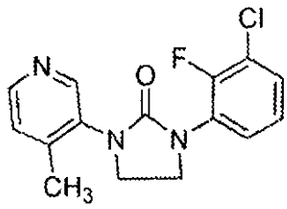
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.25-7.2 (m, 1H), 6.98-6.94 (br s, 1H), 6.6 (dd, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 3.5 (t, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 4H)

LCMS purity: 99.8%, m/z = 324.2 (M+1)

HPLC: 84.5%

Example 86

Preparation of 1-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (86A):



(86A)

Using the same reaction conditions as described in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 0.15 g, 0.847 mmol) was reacted with 1-bromo-3-chloro-2-fluoro-benzene (0.211 g, 1.016 mmol), 1, 4-dioxane (20 mL), copper iodide (0.015 g, 0.084 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (0.028 g, 0.254 mmol) and potassium phosphate (0.445g, 2.1mmol) to afford 8 mg of the product (0.03% yield).

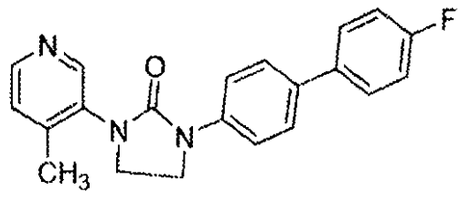
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.68 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.6-7.45 (m, 3H), 7.3-7.22 (m, 1H), 4.09-3.95 (m, 4H), 2.36 (s, 3H)

LCMS purity: 96.83%, m/z = 306.0 (M+1)

HPLC: 98.93%

Example 87

Preparation of 1-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (87A):



(87A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 100 mg, 0.5649 mmol) was reacted with 4'-fluoro-4-iodo-biphenyl (198 mg, 0.675 mmol), 1, 4-dioxane (15 mL), copper iodide (0.0096 g, 0.0504 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (0.0032 g, 0.0280 mmol) and potassium phosphate (0.359 g, 1.691 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in $CHCl_3$), followed by preparative HPLC afforded 12 mg of the product (12.35% yield).

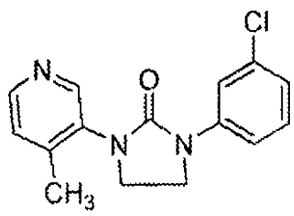
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.7-7.64 (m, 2H), 7.6-7.5 (m, 3H), 7.24-7.2 (m, 2H), 7.15-7.05 (m, 2H), 4.15-4.05 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.38 (s, 3H)

LCMS purity: 98.86%, m/z = 348.1 (M+1)

HPLC: 96.84%

Example 88

Preparation of 1-(3-Chloro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (88A):



(88A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 200 mg, 1.129 mmol) was reacted with 1-bromo-3-chloro-benzene (0.281 g, 1.471 mmol), 1, 4-dioxane (20 mL), copper iodide (0.021 g, 0.110

mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (0.038 g, 0.333 mmol) and potassium phosphate (0.718 g, 3.386 mmol) to afford 192 mg of the product (59.25% yield).

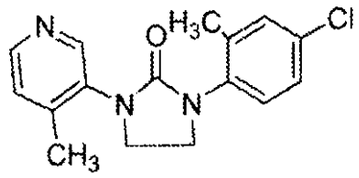
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.7-7.6 (m, 1H), 7.55-7.41 (m, 1H), 7.32-7.19 (m, 2H), 7.1-7.0 (m, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.38 (s, 3H)

LCMS purity: 99.41%, m/z = 288.1 (M+1)

HPLC: 91.65%

Example 89

Preparation of 1-(4-Chloro-2-methyl-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (89A):



(89A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (1-14b: 150 mg, 0.8474 mmol) was reacted with 1-bromo-4-chloro-2-methyl-benzene (174 mg, 0.8474 mmol), 1, 4-dioxane (5 mL), copper iodide (16.19 mg, 0.08474 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (29.1 mg, 0.2542 mmol) and potassium phosphate (539.63 g, 2.542 mmol) to afford 200 mg of the product (78.43% yield).

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.42-7.3 (m, 4H), 3.99-3.85 (m, 4H), 2.29 (d, 6H)

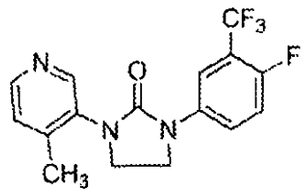
LCMS purity: 99.27%, m/z = 301.8 (M+1)

HPLC: 96.77%

Example 90

Preparation of 1-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (90A):

59



(90A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.847 mmol) was reacted with 4-bromo-1-fluoro-2-trifluoromethyl-benzene (247 mg, 1.016 mmol), 1, 4-dioxane (15 mL), copper iodide (16 mg, 0.0842 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (0.0289 g, 0.2456 mmol) and potassium phosphate (0.538 g, 2.537 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in $CHCl_3$) afforded 173 mg of the product (60.27% yield).

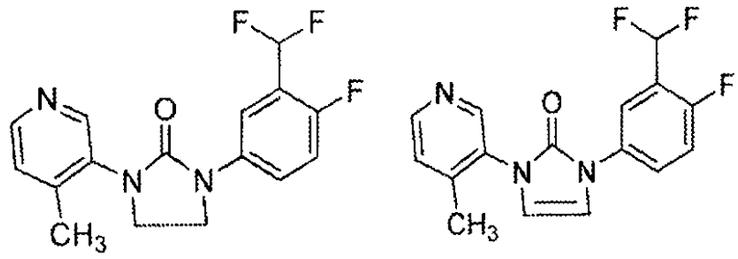
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.9-7.75 (m, 2H), 7.3-7.19 (m, 2H), 4.12-3.9 (m, 4H), 2.39 (s, 3H)

LCMS purity: 92.1%, m/z = 340.1 (M+1)

HPLC: 94.55%

Example 91

Preparation of 1-(3-Difluoromethyl-4-fluoro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (91A) and 1-(3-Difluoromethyl-4-fluoro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-one (91B):



(91A) (91B)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.847 mmol) was reacted with 4-bromo-2-difluoromethyl-1-fluoro-benzene (228 mg, 1.016 mmol), 1, 4-dioxane (10 mL), copper

iodide (16.13 mg, 0.0847 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (0.030 mL, 0.254 mmol) and potassium phosphate (539 mg, 2.54 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in $CHCl_3$), followed by preparative HPLC afforded 23 mg of compound 91A (8.45% yield) and 8 mg of compound 91B (2.94% yield).

Compound (91A):

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.0-7.9 (m, 1H), 7.8-7.69 (m, 1H), 7.49-7.32 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.14-3.89 (m, 4H), 2.28 (s, 3H)

LCMS purity: 95.56%, m/z = 322.1 (M+1)

HPLC: 99.42%

Compound (91B):

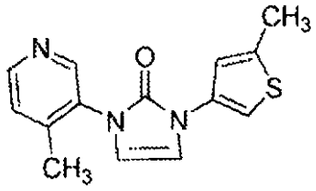
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.59-8.45 (br s, 2H), 8.15-7.9 (m, 2H), 7.59-7.36 (m, 3H), 7.3-7.22 (br s, 1H), 7.15-7.02 (br s, 1H), 2.3 (s, 3H)

LCMS purity: 98.54%, m/z = 320.1 (M+1)

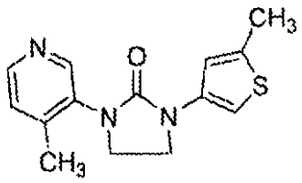
HPLC: 98.02%

Example 92

Preparation of 1-(4-Methylpyridin-3-yl)-3-(5-methylthiophen-3-yl)-1H-imidazol-2(3H)-one (92A) and 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(5-methyl-thiophen-3-yl)-imidazolidin-2-one (92B):



(92A)



(92B)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 0.150 g, 0.847 mmol) was reacted with 4-bromo-2-methyl-thiophene (0.179 g, 1.016 mmol), 1, 4-dioxane (20 mL), copper iodide (0.015 g, 0.084 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (0.028 g, 0.254 mmol) and potassium phosphate (0.445 g, 2.1 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography

on silica gel (1% MeOH in $CHCl_3$), followed by preparative HPLC afforded 10 mg of the Compound 92A (4.3% yield) and 17 mg of Compound 92B (7.3% yield) was obtained.

Compound (92A):

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.5 (m, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.1 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

LCMS purity: 98.71%, m/z = 271.9 (M+1)

HPLC: 99.56%

Compound (92B):

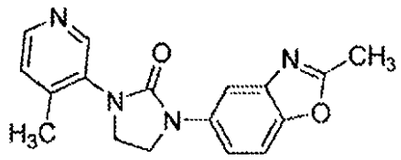
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.35-7.19 (m, 2H), 6.6 (s, 1H), 4.05-3.89 (m, 4H), 2.5 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

LCMS purity: 99.44%, m/z = 273.8 (M+1)

HPLC: 98.76%

Example 93

Preparation of 1-(2-Methyl-benzooxazol-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (93A):



(93A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 0.1 g, 0.00057 mol) was reacted with 5-bromo-2-methyl-benzooxazole (0.119 g, 0.000597 mol), 1, 4-dioxane (20 mL), copper iodide (0.01 g, 0.000057 mol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (0.019 g, 0.00017 mol) and potassium phosphate (0.242 g, 0.00114 mol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$), followed by preparative HPLC afforded 29 mg of the product (16% yield).

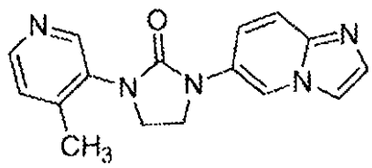
^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.66-7.52 (m, 2H), 7.4 (d, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.4 (s, 3H)

LCMS purity: 93.74%, m/z = 309.1 (M+1)

HPLC: 99.08%

Example 94

Preparation of 1-Imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (94A):



(94A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.847 mmol) was reacted with 6-bromo-imidazo[1,2-a]pyridine (249.5 mg, 1.27 mmol), 1, 4-dioxane (10 mL), copper iodide (16.13 mg, 0.0847 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (0.03 mL, 0.254 mmol) and potassium phosphate (539 mg, 2.54 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (5% MeOH in $CHCl_3$) afforded 110 mg of the product (44.35% yield).

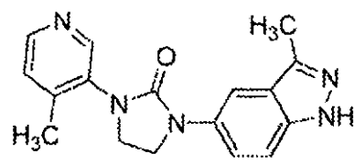
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.75-8.7 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.8 (dd, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 4.12-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

LCMS purity: 94.08%, m/z = 294.1 (M+1)

HPLC: 92.22%

Example 95

Preparation of 1-(3-Methyl-1H-indazol-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (95A):



(95A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 500 mg, 2.8248 mmol) was reacted with 1-(5-bromo-2-fluoro-phenyl)-ethanone (610 mg, 2.8248 mmol), 1, 4-dioxane (15 mL), copper iodide (53.81

mg, 0.28248 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (97.03 mg, 0.8474 mmol) and potassium phosphate (1.798 g, 8.474 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$) afforded 170 mg of 1-(3-acetyl-4-fluoro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (19.31% yield).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.5 (d, 1H), 8.4-8.3 (m, 1H), 7.7-7.6 (m, 1H), 7.3-7.1 (m, 2H), 4.2-3.9 (m, 4H), , 2.7 (d, 3H), 2.35 (s, 3H)

LCMS purity: 99.03%, m/z = 314.0 (M+1)

1-(3-Acetyl-4-fluoro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (160 mg, 0.513 mmol) in hydrazine hydrate (5 mL) was taken in a reaction flask and the flask was heated to reflux and maintained for 21 hours. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was partitioned between ethylacetate and water. The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered and the filtrate was concentrated. Purification by column chromatography on silica gel (3% MeOH in $CHCl_3$), followed by preparative HPLC afforded 22 mg of the product (14% yield).

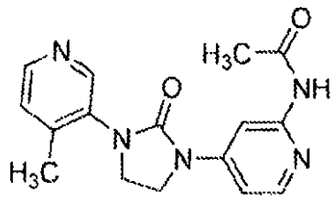
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.44-8.4 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.44-7.4 (d, 1H), 7.25-7.2 (m, 1H), 4.25-4.2 (m, 2H), 4.02-3.9 (m, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.4 (s, 3H)

LCMS purity: 98.92%, m/z = 308.0 (M+1)

HPLC: 93.18%

Example 96

Preparation of N-{4-[3-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-pyridin-2-yl}-acetamide (96A):



(96A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.8465 mmol) was reacted with N-(4-bromo-pyridin-2-yl)-acetamide (240 mg, 1.12 mmol), 1, 4-dioxane (25 mL), copper iodide (16 mg, 0.084

mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (29.4mg, 0.254mmol) and potassium phosphate (449.7 mg, 2.118 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (5% MeOH in $CHCl_3$) afforded 120 mg of the product (45.5% yield).

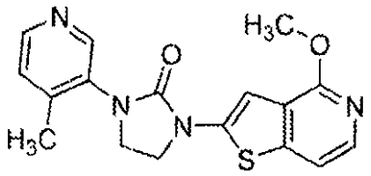
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.19-8.05 (m, 2H), 8.02-7.9 (m, 2H), 7.25-7.2 (m, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)

LCMS purity: 98.96%, m/z = 312.2 (M+1)

HPLC: 86.35%

Example 97

Preparation of 1-(4-Methoxy-thieno[3,2-c]pyridin-2-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (97A):



(97A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 62 mg, 0.3498 mmol) was reacted with 2-bromo-4-methoxy-thieno[3,2-c]pyridine (85.4 mg, 0.3498 mmol), 1, 4-dioxane (50 mL), copper iodide (6.6 mg, 0.03498 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (12 mg, 0.1049 mmol) and potassium phosphate (185.6 mg, 0.8747 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in $CHCl_3$) afforded 50 mg of the product (40% yield).

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.59 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 4.1-4.04 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

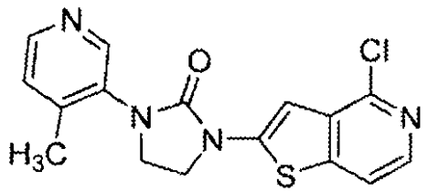
LCMS purity: 97.46%, m/z = 341.1 (M+1)

HPLC: 93.75%

Example 98

62

Preparation of 1-(4-Chloro-thieno[3,2-c]pyridin-2-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (98A):



(98A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 100 mg, 0.5643 mmol) was reacted with 2-bromo-4-chloro-thieno[3,2-c]pyridine (141.3 mg, 0.5643 mmol), 1, 4-dioxane (20 mL), copper iodide (10.75 mg, 0.05643 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (19.38 mg, 0.1693 mmol) and potassium phosphate (299 mg, 1.4108 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$) afforded 43 mg of the product (22.16% yield).

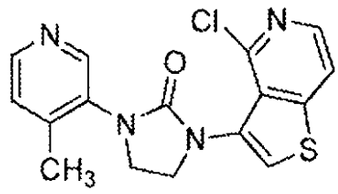
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.7 (s, 1H), 8.55-8.49 (m, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.3-4.2 (m, 4H), 2.38 (s, 3H)

LCMS purity: 91.81%, m/z = 345.0 (M+1)

HPLC: 91.32%

Example 99

Preparation of 1-(4-Chloro-thieno[3,2-c]pyridin-3-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (99A):



(99A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 100 mg, 0.5643 mmol) was reacted with 3-bromo-4-chloro-thieno[3,2-c]pyridine (141.3 mg, 0.5643 mmol), 1, 4-dioxane (20 mL), copper iodide (10.75 mg, 0.05643 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (19.38 mg, 0.1693 mmol) and

potassium phosphate (299 mg, 1.4108 mmol) to afford the crude product. Purification by preparative HPLC afforded 10 mg of the product (10% yield).

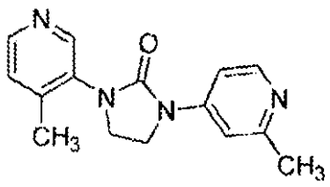
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.68 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.3-4.2 (m, 2H), 4.12-4.05 (m, 2H), 2.36 (s, 3H)

LCMS purity: 98.12%, m/z = 345.0 (M+1)

HPLC: 99.28%

Example 100

Preparation of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-imidazolidin-2-one (100A):



(100A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 100 mg, 0.5649 mmol) was reacted with 4-bromo-2-methyl-pyridine (97 mg, 0.5649 mmol), 1, 4-dioxane (5 mL), copper iodide (10.76 mg, 0.05649 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (19.4 mg, 0.1694 mmol) and potassium phosphate (359.58 mg, 1.694 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$) afforded 132 mg of the product (88.0% yield).

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.5-8.3 (m, 3H), 7.5-7.3 (m, 3H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.2 (s, 3H)

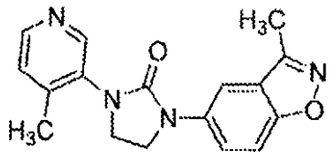
LCMS purity: 92.28%, m/z = 269.0 (M+1)

HPLC: 97.29%

Example 101

Preparation of 1-(3-Methyl-benzo[d]isoxazol-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (101A):

63



(101A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 0.500 g, 2.82 mmol) was reacted with 1-(5-bromo-2-fluoro-phenyl)-ethanone (0.612 g, 2.82 mmol), 1, 4-dioxane (30 mL), copper iodide (53.81 mg, 0.282 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (97.03 mg, 0.846 mmol) and potassium phosphate (1.79 g, 8.46 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$) afforded 220 mg of 1-(3-Acetyl-4-fluoro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (24.9% yield).

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.0-7.84 (m, 2H), 7.4-7.32 (m, 2H), 4.1-4.0 (m, 2H), 3.95-3.9 (m, 2H), 2.6 (d, 3H), 2.29 (s, 3H)

LCMS purity: 99.03%, m/z = 314.0 (M+1)

Hydroxylamine hydrochloride (145 mg, 2.106 mmol) in pyridine (5 mL) was added to 1-(3-acetyl-4-fluoro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (220 mg, 0.702 mmol) under nitrogen atmosphere. The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was partitioned between ethylacetate and water. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated to afford 220 mg of 1-[4-Fluoro-3-(1-hydroxyimino-ethyl)-phenyl]-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (90% yield).

LCMS purity: 98.93%, m/z = 329.0 (M+1)

1-[4-Fluoro-3-(1-hydroxyimino-ethyl)-phenyl]-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (220 mg, 0.670 mmol) in DMF (5 mL) was added to a stirred mixture of NaH (19 mg, 0.804 mmol) in DMF (2 mL) under nitrogen atmosphere at 0°C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 21 hours. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was partitioned between ethylacetate and ice water. The organic layer was washed with brine solution, dried over Na_2SO_4 and concentrated. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in $CHCl_3$) afforded 28 mg of the product (14.5% yield).

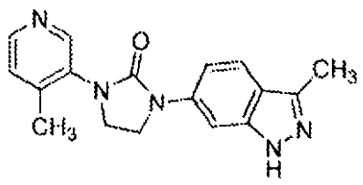
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.6-8.5 (br s, 1H), 8.5-8.4 (br s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)

LCMS purity: 95.75%, m/z = 309.0 (M+1)

HPLC: 88.61%

Example 102

Preparation of 1-(3-Methyl-1H-indazol-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (102A):



(102A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 500 mg, 2.8216 mmol) was reacted with 1-(4-bromo-2-fluoro-phenyl)-ethanone (679.9 mg, 3.1038 mmol), 1, 4-dioxane (50 mL), copper iodide (53.6 mg, 0.28216 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (97.09 mg, 0.84650 mmol) and potassium phosphate (1.49 g, 7.0541 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$) afforded 780 mg of 1-(4-acetyl-3-fluoro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (88.2% yield).

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.15-3.9 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)

Hydrazine hydrate (10 mL) was added to 1-(4-acetyl-3-fluoro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (380 mg, 1.2128 mmol) under nitrogen atmosphere. The resulting mixture was stirred at 120°C for 12 hours, cooled to room temperature and continued stirring for the next 12 hours. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was partitioned between ethylacetate and ice water. The organic layer was washed with brine solution, dried over Na_2SO_4 and concentrated. Purification by column chromatography on silica gel (4% MeOH in $CHCl_3$) afforded 240 mg of the product (64.5% yield).

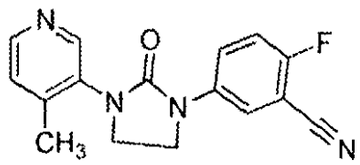
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.84 (s, 1H), 8.65-8.55 (m, 1H), 7.8-7.64 (m, 3H), 7.55-7.45 (d, 1H), 4.25-3.95 (m, 4H), 2.49 (d, 6H)

LCMS purity: 94.698%, m/z = 308.2 (M+1)

HPLC: 96.12%

Example 103

Preparation of 2-Fluoro-5-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzonitrile (103A):



(103A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 100 mg, 0.5643 mmol) was reacted with 5-bromo-2-fluoro-benzonitrile (124 mg, 0.6199 mmol), 1, 4-dioxane (20 mL.), copper iodide (10.7 mg, 0.056 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (19.4 mg, 0.169 mmol) and potassium phosphate (300 mg, 1.413 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$) afforded 110 mg of the product (65.7% yield).

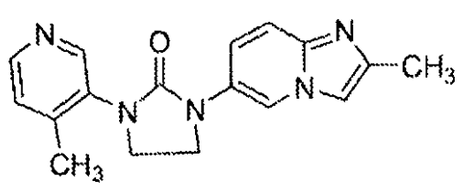
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.6-8.5 (br s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.1-8.0 (m, 2H), 7.6-7.5 (t, 1H), 7.4-7.3 (m, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

LCMS purity: 98.73%, m/z = 297.2 (M+1)

HPLC: 97.3%

Example 104

Preparation of 1-(2-Methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (104A):



(104A)

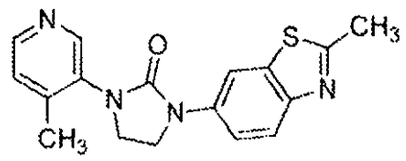
Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 118 mg, 0.6633 mmol) was reacted with 6-bromo-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridine (140 mg, 0.6633 mmol), 1, 4-dioxane (10 mL), copper iodide (14 mg), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (28mg) and potassium phosphate (422 mg, 1.9899 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (10% MeOH in DCM), followed by preparative HPLC afforded 13 mg of the product (6.4% yield).

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.6 (d, 2H), 8.4 (d, 1H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.4-2.2 (d, 6H), LCMS purity: 99.71%, m/z = 308.1 (M+1)

HPLC: 98.04%

Example 105

Preparation of 1-(2-Methyl-benzothiazol-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (105A):



(105A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 100 mg, 0.5643 mmol) was reacted with 6-iodo-2-methyl-benzothiazole (154 mg, 0.5598 mmol), 1, 4-dioxane (20mL), copper iodide (10.7 mg, 0.056 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (19.4mg, 0.169mmol) and potassium phosphate (300 mg, 1.413 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (5% MeOH in $CHCl_3$) afforded 115 mg of the product (62.8% yield).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.54 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.26-7.2(m, 1H), 4.2-3.9 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

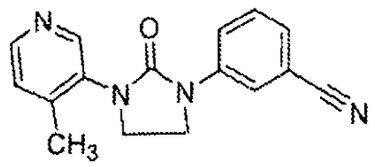
LCMS purity: 96.39%, m/z = 324.8 (M+1)

HPLC: 96.16%

65

Example 106

Preparation of 3-[3-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzonitrile (106A):



(106A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 100 mg, 0.5643 mmol) was reacted with 3-bromo-benzonitrile (115 mg, 0.6317 mmol), 1, 4-dioxane (20 mL), copper iodide (10.7 mg, 0.0564 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (19.4 mg, 0.169 mmol) and potassium phosphate (300 mg, 1.413 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$), followed by preparative HPLC afforded 80 mg of the product (49% yield).

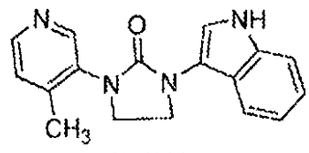
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.75 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.1-7.9 (m, 2H), 7.7-7.5 (m, 3H), , 4.2-4.05 (m, 4H), 2.58 (s, 3H)

LCMS purity: 99.71%, m/z = 279.0 (M+1)

HPLC: 95.64%

Example 107

Preparation of 1-(1H-Indol-3-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (107A):



(107A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.00084 mol) was reacted with 3-bromo-1-(toluene-4-sulfonyl)-1H-indole (292 mg, 0.00084 mol), 1, 4-dioxane (20 mL), copper iodide (0.015 g, 0.000084 mol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (0.028 g, 0.00025 mol) and potassium phosphate (356 mg, 0.00168 mol) to afford the crude product. Purification by

column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$), followed by preparative HPLC afforded 110 mg of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-[1-(toluene-4-sulfonyl)-1H-indol-3-yl]-imidazolidin-2-one (33.66% yield).

LCMS purity: 92.68%, m/z = 446.9 (M+1)

10% NaOH solution (10 mL) was added to a solution of 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-3-[1-(toluene-4-sulfonyl)-1H-indol-3-yl]-imidazolidin-2-one (110 mg, 0.0002 mol) in ethanol (10 mL) and the resulting mixture was stirred at 90°C for 1 hour. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was partitioned between ethylacetate and ice water. The organic layer was washed with brine solution, dried over Na_2SO_4 and concentrated. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$) afforded 50 mg of the product (86.2% yield).

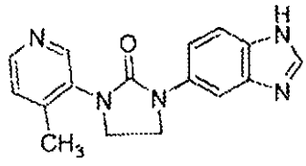
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 11.1 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.4-8.3 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.5-7.3 (m, 3H), 7.2-6.95 (m, 2H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

LCMS purity: 96.36%, m/z = 292.8 (M+1)

HPLC: 88.07%

Example 108

Preparation of 1-(1H-Benzoimidazol-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (108A):



(108A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.8474 mmol) was reacted with 5-bromo-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazole (332 mg, 1.0152 mmol), 1, 4-dioxane (15 mL), copper iodide (16 mg, 0.0842 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (28 mg, 0.2456 mmol) and potassium phosphate (538 mg, 2.5377 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in $CHCl_3$) afforded 270 mg of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-[1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-imidazolidin-2-one (75.41% yield).

LCMS purity: 98.46%, m/z = 424.1 (M+1)

1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-[1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol-5-yl]-imidazolidin-2-one (260 mg, 0.6138 mmol) in 1,4-dioxane hydrochloride (15 mL) was taken in a reaction flask and the flask was stirred at room temperature for 12 hours. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the concentrate was washed with diethyl ether and hexane to afford 26 mg of the product (46.8% yield).

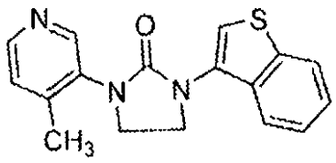
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.6-8.55 (br s, 1H), 8.45-8.35 (m, 1H), 8.25-8.15 (br s, 1H), 7.85-7.8 (br s, 1H), 7.65-7.5 (m, 2H), 7.4-7.35 (m, 1H), 4.2-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

LCMS purity: 99.71%, m/z = 294.0 (M+1)

HPLC: 93.74%

Example 109

Preparation of 1-Benzo[b]thiophen-3-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (109A):



(109A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.8465 mmol) was reacted with 3-bromo-benzo[b]thiophene (216.3 mg, 1.0158 mmol), 1, 4-dioxane (50 mL), copper iodide (10.7 mg, 0.0865 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (29 mg, 0.2539 mmol) and potassium phosphate (449.1 mg, 2.1162 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$) afforded 95 mg of the product (36.3% yield).

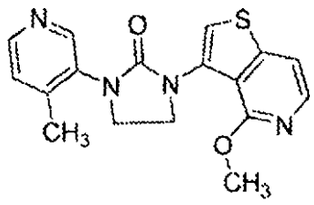
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.65-8.55 (br s, 1H), 8.45-8.3 (br s, 1H), 8.05-7.8 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.5-7.3 (m, 3H), 4.15-3.9 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

LCMS purity: 93.71%, m/z = 310.0 (M+1)

HPLC: 96.65%

Example 110

Preparation of 1-(4-Methoxy-thieno[3,2-c]pyridin-3-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (110A):



(110A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b; 65 mg, 0.3668 mmol) was reacted with 3-bromo-4-methoxy-thieno[3,2-c]pyridine (98.4 mg, 0.4034 mmol), 1, 4-dioxane (20 mL), copper iodide (6.9 mg, 0.03668 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (12.6 mg, 0.1100 mmol) and potassium phosphate (194.6 mg, 0.91704 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$) afforded 50 mg of the product (40.3% yield).

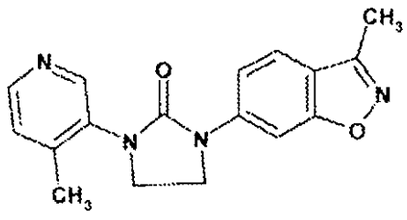
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.65-8.3 (m, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.45-7.4 (br s, 1H), 4.1-3.9 (m, 7H), 2.36 (s, 3H)

LCMS purity: 99.04%, m/z = 340.9 (M+1)

HPLC: 95.61

Example 111

Preparation of 1-(3-Methyl-benzo[d]isoxazol-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (111A):



(111A)

Step 1: Preparation of Intermediate 1-(4-Acetyl-3-fluoro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-111a):

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 500 mg, 2.8216 mmol) was reacted with 1-(4-bromo-2-fluoro-phenyl)-ethanone (679.9 mg, 3.1038 mmol), 1, 4-dioxane (50 mL), copper iodide (53.6 mg, 0.28216 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (97.09 mg, 0.84650 mmol) and potassium phosphate (1.49 g, 7.0541 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$) afforded 780 mg of 1-(4-acetyl-3-fluoro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-111a: 88.2% yield).

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.54 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.5 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 4.15-3.9 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)

Step 2: Preparation of Intermediate 1-[3-Fluoro-4-(1-hydroxyimino-ethyl)-phenyl]-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-111b):

NaOH (72.7 mg, 1.8193 mmol) in water (5 mL) was added dropwise to a stirred solution of 1-(4-acetyl-3-fluoro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-111a: 380 mg, 1.2128 mmol) and hydroxylamine hydrochloride in ethanol (10 mL) over a period of 5 minutes. The resulting mixture was stirred at room temperature for 4 hours. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in $CHCl_3$). Ice was added to the reaction mixture to yield a precipitate which was collected and dried under reduced pressure to afford 350 mg of 1-[3-Fluoro-4-(1-hydroxyimino-ethyl)-phenyl]-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-111b: 87.9% yield).

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 11.3 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.54-7.3 (m, 3H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)

Final Step: Preparation of 1-(3-Methyl-benzo[d]isoxazol-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (111A):

NaH (32.8 mg, 1.3705 mmol) and DMF (4 mL) was added to 1-[3-fluoro-4-(1-hydroxyimino-ethyl)-phenyl]-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-111b: 150 mg, 0.4568 mmol). The resulting mixture was microwaved at 50°C for 1 hour. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in DCM). The reaction mixture was partitioned between ice water and ethylacetate. The organic layer was washed with water, brine solution, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure.

Purification by column chromatography on silica gel (5% MeOH in $CHCl_3$) afforded 15 mg of the product (10.7% yield).

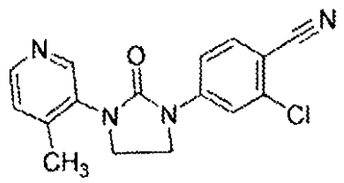
^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ 8.6-8.32 (m, 2H), 7.9-7.6 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 4.3-4.2 (m, 2H), 4.1-3.98 (m, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.4 (s, 3H)

LCMS purity: 97.90%, m/z = 309.0 (M+1)

HPLC: 83.77%

Example 112

Preparation of 2-Chloro-4-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzonitrile (112A):



(112A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (1-14b; 150 mg, 0.8465 mmol) was reacted with 2-chloro-4-iodo-benzonitrile (245.3 mg, 0.9311 mmol), 1, 4-dioxane (20 mL), copper iodide (16.1 mg, 0.08465 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (12.6 mg, 0.1100 mmol) and potassium phosphate (30.6 mL, 0.254 mmol) to afford the crude product which was purified by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$). The residue was washed with hexane and dried to afford 85 mg of the product (32% yield).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.52-8.4 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.3-7.2 (m, 1H), 4.12-3.9 (m, 4H), 2.32 (s, 3H)

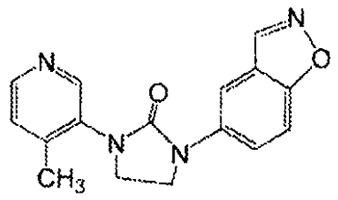
LCMS purity: 99.54%, m/z = 312.8 (M+1)

HPLC: 93.79%

Example 113

Preparation of 1-Benzo[d]isoxazol-5-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (113A):

68



(113A)

Step 1: Preparation of Intermediate 2-Fluoro-5-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzaldehyde (I-113a):

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 200 mg, 1.12 mmol) was reacted with 5-bromo-2-fluoro-benzaldehyde (272 mg, 1.34 mmol), 1, 4-dioxane (20 mL), copper iodide (18 mg, 0.098 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (0.05 mL, 0.294 mmol) and potassium phosphate (520 mg, 2.54 mmol) to afford the crude product which was purified by column chromatography on silica gel (2-3% MeOH in $CHCl_3$). The residue was washed with DCM and hexane in dry ice and dried to afford 235 mg of 2-Fluoro-5-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzaldehyde (70.35% yield).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 10.38 (s, 1H), 8.6-8.3 (m, 3H),7.6 (q,1H), 7.3-7.25 (m, 2H), 4.12-3. 9 (m, 4H), 2.32 (s, 3H)

LCMS purity: 98.49%, m/z = 299.9 (M+1)

Step 2: Preparation of Intermediate 2-Fluoro-5-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzaldehyde oxime (I-113b):

2-Fluoro-5-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzaldehyde (I-113a: 230mg, 0.769mmol), hydroxylamine hydrochloride (160mg, 2.307mmol) and pyridine (5mL) were taken in a reaction flask and the flask was stirred at room temperature for 18 hours under nitrogen atmosphere. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was partitioned between ice water and ethylacetate. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated. The concentrate was washed with diethyl ether and decanted to afford 170mg of 2-Fluoro-5-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzaldehyde oxime (70.8% yield).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.88-8.32 (m, 4H), 7.9-7.72 (m, 2H), 7.32-7.02 (m, 2H), 4.1-3. 89 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

LCMS purity: 99.53%, m/z = 314.9 (M+1)

Final Step: Preparation of 1-Benzo[d]isoxazol-5-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (113A):

2-Fluoro-5-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzaldehyde oxime (I-113b: 160 mg, 0.509 mmol) in dry DMF (2 mL) was added dropwise to a stirred mixture of NaH (72 mg, 1.52 mmol) in DMF (1 mL) at 0°C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 70 hours. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was partitioned between ice water and ethylacetate. The aqueous layer was distilled to afford the solid residue which was dissolved 1:1 DCM: MeOH. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (4-5% MeOH in $CHCl_3$). The residue was washed with hexane and dried to afford 105mg of the product (70.4% yield).

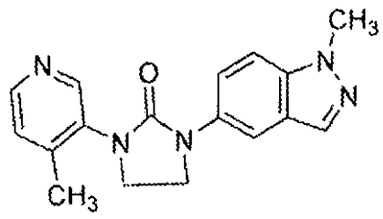
^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ 8.58 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.0-6.92 (m, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.41 (s, 3H)

LCMS purity: 97.14%, m/z = 295.1 (M+1)

HPLC: 95.66%

Example 114

Prepartion of 1-(1-Methyl-1H-indazol-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (114A):



(114A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 100 mg, 0.5649 mmol) was reacted with 5-bromo-1-methyl-1H-indazole (142 mg, 0.6794 mmol), 1, 4-dioxane (15 mL), copper iodide (10 mg, 0.0526 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (19 mg, 0.1666 mmol) and potassium phosphate (36 mg, 1.698 mmol) to afford the crude product. Purification by column

chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$) afforded 57 mg of the product (32.94% yield).

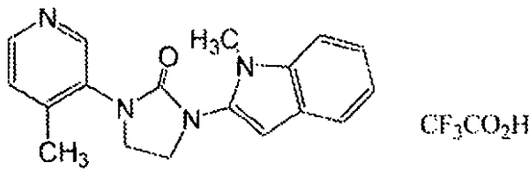
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.26-7.2 (d, 1H), 4.2-3.8 (m, 7H), 2.4 (s, 3H)

LCMS purity: 96.62%, m/z = 308.1 (M+1)

HPLC: 97.44%

Example 115

Preparation of 1-(1-Methyl-1H-indol-3-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one trifluoroacetic acid (115A):



CF_3CO_2H

(115A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.00084 mol) was reacted with 3-bromo-1-methyl-1H-indole (174 mg, 0.00084 mol), 1, 4-dioxane (20 mL), copper iodide (15 mg, 0.000084 mol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (28 mg, 0.00025 mol) and potassium phosphate (356 mg, 0.00168 mol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2-3% MeOH in $CHCl_3$), followed by preparative HPLC afforded 23 mg of the product (9% yield).

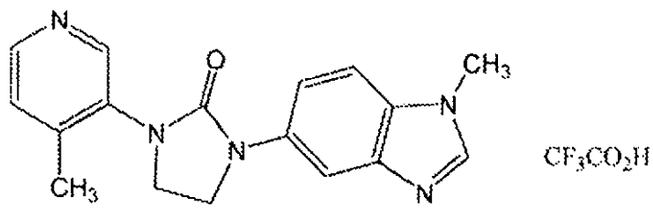
^{1}H NMR (CD_3OD_1, 300 MHz): δ 8.9-8.8 (br s, 1H), 8.6-8.5 (br s, 1H), 7.9-7.82 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.44-7.3 (m, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.08 (t, 1H), 4.2-4.05 (m, 4H), 3.8 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)

LCMS purity: 97.54%, m/z = 307.0 (M+1)

HPLC: 97.65%

Example 116

Preparation of 1-(1-Methyl-1H-benzoimidazol-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one trifluoroacetic acid (116A):



(116A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.847 mmol) was reacted with 5-bromo-1-methyl-1H-benzoimidazole (214 mg, 1.016 mmol), 1, 4-dioxane (25 mL), copper iodide (14 mg, 0.071 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (24 mg, 0.213 mmol) and potassium phosphate (375 mg, 1.77 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$), followed by preparative HPLC afforded 25 mg of the product (9.6% yield).

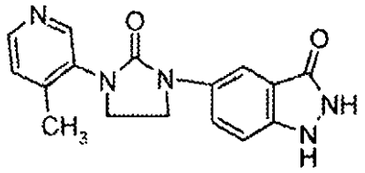
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.9-8.8 (m, 2H), 8.52-8.35 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 4.25-4.12 (m, 2H), 4.15 (s, 5H), 2.5 (s, 3H)

LCMS purity: 89.78%, m/z = 308.1 (M+1)

HPLC: 86.56%

Example 117

Preparation of 5-[3-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1,2-dihydro-indazol-3-one (117A):



(117A)

Step 1: Preparation of Intermediate 2-Fluoro-5-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzoic acid methyl ester (I-117a):

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 315 mg, 1.78 mmol) was reacted with 5-bromo-2-fluoro-benzoic acid methyl ester (500 mg, 2.14 mmol), 1, 4-dioxane (30 mL), copper iodide (34 mg, 0.178 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (0.08 mL, 0.534 mmol) and potassium

phosphate (935 mg, 4.45 mmol) to afford 520 mg of 2-Fluoro-5-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzoic acid methyl ester (88.8% yield).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.55-8.4 (m, 2H), 8.1-7.82 (m, 2H), 7.3-7.1 (m, 2H), 4.1-3.9 (m, 7H), 2.35 (s, 3H)

Final Step: Preparation of 5-[3-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1,2-dihydro-indazol-3-one (117A):

2-Fluoro-5-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzoic acid methyl ester (I-117a: 510 mg, 1.55 mmol) and hydrazine hydrate were taken in a reaction flask and the flask was heated to 120°C for 18 hours with stirring. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was partitioned between ice water and ethylacetate. The aqueous layer was concentrated to afford the solid residue which was dissolved in 1:1 DCM: MeOH and filtered. The filtrate was concentrated and purified by column chromatography on silica gel (10-15% MeOH in $CHCl_3$). The residue was washed with DCM and dried to afford 180 mg of the product (37.6% yield).

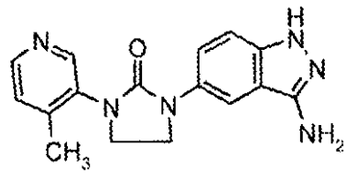
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 11.2 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.39-7.28 (m, 2H), 4.1-3.89 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

LCMS purity: 86.23%, m/z = 310.1 (M+1)

HPLC: 93.9%

Example 118

Preparation of 1-(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (118A):



(118A)

Hydrazine hydrate (5 mL) was added to solution of 2-fluoro-5-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzonitrile (103A: 265 mg) in 2-methoxymethanol (5 mL). The resulting mixture was heated to 170°C and maintained for

20 hours. The reaction was monitored by TLC (20% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was partitioned between ice water and DCM. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated. Purification by column chromatography on silica gel (10% MeOH in $CHCl_3$) afforded 125 mg of the product (45.3% yield).

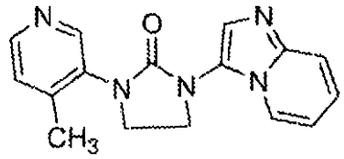
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 11.28 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.4-8.32 (d, 1H), 7.75-7.62 (m, 2H), 7.4-7.2 (m, 2H), 5.5-5.2 (br s, 2H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.32 (s, 3H)

LCMS purity: 97.92%, m/z = 308.8 (M+1)

HPLC: 94.4%

Example 119

Preparation of 1-Imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (119A):



(119A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 250 mg, 1.4108 mmol) was reacted with 3-iodo-imidazo[1,2-a]pyridine (344 mg, 1.4108 mmol), 1, 4-dioxane (10 mL), copper iodide (34 mg), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (68 mg) and potassium phosphate (898 mg, 4.2325 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (10% MeOH in $CHCl_3$) afforded 82 mg of the product (19.81% yield).

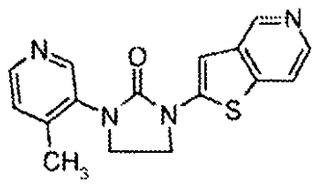
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.62 (s, 1H), 8.42-8.3 (m, 2H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.4-7.26 (m, 2H), 7.02 (t, 1H), 4.05 (s, 4H), 2.38 (s, 3H)

LCMS purity: 98.51%, m/z = 294.1 (M+1)

HPLC: 90.42%

Example 120

Preparation of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-thieno[3,2-c]pyridin-2-yl-imidazolidin-2-one (120A):



(120A)

10% Pd-C (10 mg) was added to a solution of 1-(4-chloro-thieno[3,2-c]pyridin-2-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (98A: 80 mg, 0.232 mmol) in methanol (10 mL) under nitrogen atmosphere. The resulting mixture was hydrogenated at 30 PSI (2.04 atm) for 12 hours at room temperature. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was filtered through celite bed, washed with methanol and the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford the crude product. Purification by preparative TLC afforded 10 mg of the product (14% yield).

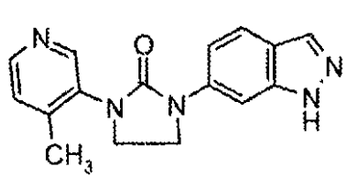
^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ 8.85-8.75 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.2-8.1 (m, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.8 (s, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 4.1-4.0 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

LCMS purity: 97.15%, m/z = 311.0 (M+1)

HPLC: 93.24%

Example 121

Preparation of 1-(1H-Indazol-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (121A):



(121A)

Step 1: Preparation of Intermediate 2-Fluoro-4-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzaldehyde (I-121a):

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 300 mg, 1.694 mmol) was reacted with 4-bromo-2-fluoro-benzaldehyde (403 mg, 2.118 mmol), 1, 4-dioxane (25 mL), copper iodide (32.186 mg, 0.1694 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (72.16 mg, 0.5082 mmol) and potassium

phosphate (1.077 g, 5.082 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1.5% MeOH in $CHCl_3$) afforded 300 mg of 2-Fluoro-4-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzaldehyde (59.05% yield).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 10.25 (s, 1H), 8.7-8.4 (m, 2H), 7.9 (t, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.4-7.2 (m, 2H), 4.2-3.9 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

Step 2: Preparation of Intermediate 2-Fluoro-4-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzaldehyde O-methyl-oxime (121b):

O-Methyl-hydroxylamine (84 mg, 1.003 mmol) and K_2CO_3 (207 mg, 1.5 mmol) were added to a solution of 2-fluoro-4-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzaldehyde (I-121a: 300 mg, 1.003 mmol) in dimethoxyethane (10mL). The resulting mixture was heated to 40°C for 2 hours. The reaction was monitored by TLC (5% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was filtered, washed with $CHCl_3$ and the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford 30 mg of crude 2-Fluoro-4-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzaldehyde O-methyl-oxime, which was used in the next step without further purification.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.5 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.8 (t, 1H), 7.6-7.5 (m, 1H), 7.3-7.2 (m, 3H), 4.1-3.9 (m, 7H), 2.35 (s, 3H)

Final Step: Preparation of 1-(1H-Indazol-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (121A):

Hydrazine hydrate (5 mL) was added to solution of 2-fluoro-4-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzaldehyde O-methyl-oxime (I-121b: 350 mg, 0.917 mmol) in 2-methoxymethanol (10 mL). The resulting mixture was heated to 200°C and maintained for 2 days. The reaction was monitored by TLC (5% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (4% MeOH in $CHCl_3$), washed with ether and dried to afford 105 mg of the product (39.17% yield).

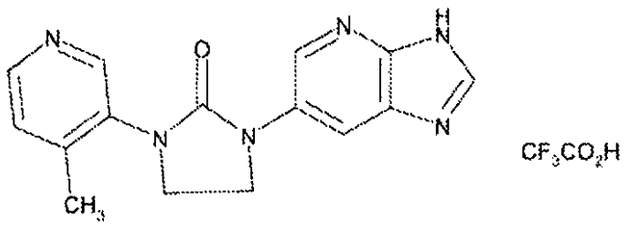
^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ 8.45 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.7-7.6 (m, 2H), 7.45-7.3 (m, 2H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)

LCMS purity: 99.18%, m/z = 294.0 (M+1)

HPLC: 94.38%

Example 122

Preparation of 1-(3H-Imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one trifluoroacetic acid (122A):



(122A)

Step 1: Preparation of Intermediate -(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-[1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl]-imidazolidin-2-one (I-122a):

Using the same reaction conditions as in Example 18, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 0.108 g, 0.0006 mol) was reacted with 5-bromo-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine (0.2g, 0.0006mol), 1, 4-dioxane (20 mL), copper iodide (6.011 g, 0.00006 mol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (0.020 g, 0.00018 mol) and potassium phosphate (0.254 g, 0.0012 mol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (15% MeOH in $CHCl_3$) afforded 172 mg of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-[1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl]-imidazolidin-2-one (67.71% yield).

Final Step: Preparation of 1-(3H-Imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one trifluoroacetic acid (122A):

Dioxane HCl (5 mL) was added to 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-3-[1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl]-imidazolidin-2-one (I-122a: 172 mg) at 0°C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in $CHCl_3$). Purification by preparative HPLC afforded 38 mg of the product (32% yield).

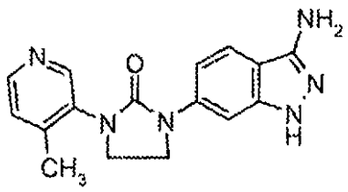
^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ 8.6 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.3-8.2 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)

LCMS purity: 99.19%, m/z = 295.0 (M+1)

HPLC: 95.78%

Example 123

Preparation of 1-(3-Amino-1H-indazol-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (123A):



(123A)

Step 1: Preparation of Intermediate 2-Fluoro-4-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzonitrile (I-123a):

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 300 mg, 1.693 mmol) was reacted with 4-bromo-2-fluoro-benzonitrile (372 mg, 1.86 mmol), 1, 4-dioxane (50 mL), copper iodide (32.2 mg, 0.016 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (61 mL, 0.5079 mmol) and potassium phosphate (900 mg, 4.23 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$) afforded 163 mg of 2-Fluoro-4-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzonitrile (32.5% yield).
LCMS purity: 97.23%, m/z = 297.0 (M+1)

Final Step: Preparation of 1-(3-Amino-1H-indazol-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (123A):

Hydrazine hydrate (5 mL) was added to solution of 2-fluoro-4-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzonitrile (I-123a: 163 mg) in 2-methoxymethanol (10 mL). The resulting mixture was heated to 170°C and maintained for 22 hours. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was partitioned between ice water and ethylacetate. The organic layer was washed with brine solution, dried over Na_2SO_4 and concentrated. Purification by preparative HPLC afforded 30 mg of the product (17.6% yield).

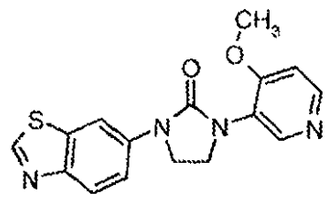
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11.2 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 5.3 (s, 2H), 4.15-3.85 (m, 4H), 2.28 (s, 3H)

LCMS purity: 97.44%, m/z = 308.9 (M+1)

HPLC: 95.39%

Example 124

Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-methoxy-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (124A):



(124A)

1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-chloro-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (84A: 50 mg, 0.1515 mmol) was added dropwise to a solution of sodium methoxide (0.122 g, 2.259 mmol) in 1,4-dioxane (15 mL) over a period of 5 minutes. The resulting mixture was refluxed for 10 hours. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was partitioned between ice water and ethylacetate. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated. Purification by preparative HPLC afforded 16 mg of the product (31.66% yield).

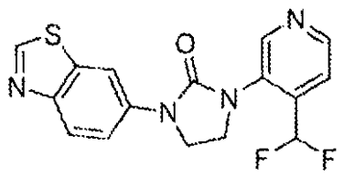
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.9 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.18-4.09 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 5H)

LCMS purity: 99.16%, m/z = 326.9 (M+1)

HPLC: 91.89%

Example 125

Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-difluoromethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (125A):



(125A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-benzothiazol-6-yl-imidazolidin-2-one (I-84b: 75 mg, 0.3173 mmol) was reacted with 3-bromo-4-difluoromethyl-pyridine (60 mg, 0.2884 mmol), 1, 4-dioxane (5 mL), copper iodide (7.5 mg), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (15 mg) and potassium phosphate (122 mg, 0.5769 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$), followed by preparative HPLC afforded 2 mg of the product (2% yield).

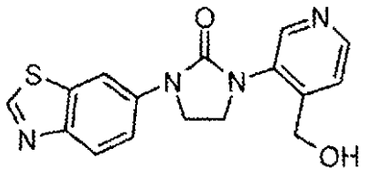
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.92 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.36-8.32 (d, 1H), 8.16-8.12 (d, 1H), 7.72-7.58 (m, 2H), 7.24-6.8 (t, 1H), 4.24-4.04 (m, 4H)

LCMS purity: 95.49%, m/z = 347 (M+1)

HPLC: 93.66%

Example 126

Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-hydroxymethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (126A):



(126A)

Step 1: Preparation of Intermediate 3-(3-Benzothiazol-6-yl-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-pyridine-4-carbaldehyde (I-126a):

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-benzothiazol-6-yl-imidazolidin-2-one (I-84b: 588.7 mg, 2.688 mmol) was reacted with 3-bromo-pyridine-4-carbaldehyde (500 mg, 2.688 mmol), 1, 4-dioxane (10 mL), copper iodide (51.2 mg, 0.2688 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (92.33 mg, 0.8064 mmol) and potassium phosphate (1.711 g, 8.064 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$) afforded 250 mg of 3-(3-Benzothiazol-6-yl-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-pyridine-4-carbaldehyde (28.9% yield).

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.94 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.12-8.08 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 4.32-4.16 (m, 4H)

79

Final Step: Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-hydroxymethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (126A):

$NaBH_4$ (82 mg, 2.1604 mmol) was added to a solution of 3-(3-benzothiazol-6-yl-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-pyridine-4-carbaldehyde (I-126a: 140 mg, 0.4320 mmol) in MeOH (15 mL) and DCM (5 mL) at 0°C. The resulting mixture was stirred for 10 minutes. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was partitioned between water and DCM. The organic layer was washed with water and dried under reduced pressure to afford 110 mg of the product (78.01% yield).

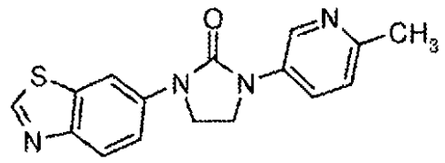
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.3 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.15-7.95 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 5.48 (t, 1H), 4.6 (d, 2H), 4.2-3.98 (m, 4H)

LCMS purity: 88.87%, m/z = 327.1 (M+1)

HPLC: 94.07%

Example 127

Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (127A):



(127A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-benzothiazol-6-yl-imidazolidin-2-one (I-84b: 150 mg, 0.685 mmol) was reacted with 5-bromo-2-methyl-pyridine (140.5 mg, 0.822 mmol), 1, 4-dioxane (10 mL), copper iodide (12.92 mg, 0.068 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (23 mg, 0.205 mmol) and potassium phosphate (435 mg, 2.055 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$) afforded 110 mg of the product (51.80% yield).

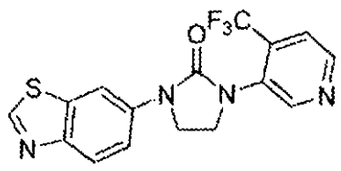
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.3 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.1-7.9 (m, 3H), 7.3-7.2 (m, 1H), 4.1-4.0 (m, 4H), 2.5 (s, 3H)

LCMS purity: 91.9%, m/z = 311.1 (M+1)

HPLC: 92.14%

Example 128

Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (128A):



(128A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-benzothiazol-6-yl-imidazolidin-2-one (I-84b: 150 mg, 0.684 mmol) was reacted with 3-bromo-4-trifluoromethyl-pyridine (185.75 mg, 0.822 mmol), 1, 4-dioxane (10 mL), copper iodide (12.99 mg, 0.0684 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (23.37 mg, 0.205 mmol) and potassium phosphate (435 mg, 2.052 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in $CHCl_3$), followed by preparative HPLC afforded 7 mg of the product (12.04% yield).

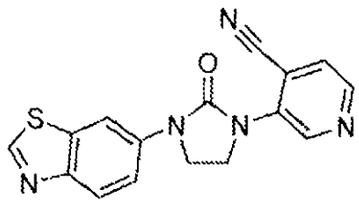
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.92 (s, 1H), 8.82-8.79 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.7-7.62 (m, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.96 (t, 2H)

LCMS purity: 85.069%, m/z = 365.1 (M+1)

HPLC: 92.93%

Example 129

Preparation of 3-(3-Benzothiazol-6-yl-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-isonicotinonitrile (129A):



(129A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-benzothiazol-6-yl-imidazolidin-2-one (I-84b: 120 mg, 0.5472 mmol) was reacted with 3-bromo-isonicotinonitrile (100 mg, 0.5472 mmol), 1, 4-dioxane (10 mL), copper iodide (12 mg),

trans-1,2-diamino cyclohexane (24 mg) and potassium phosphate (349 mg, 1.6418 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$) afforded 47 mg of the product (26.70% yield).

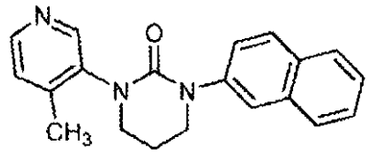
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.3 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.12-7.9 (m, 3H), 4.4-4.1 (m, 4H)

LCMS purity: 95.40%, m/z = 322 (M+1)

HPLC: 98.74%

Example 130

Preparation of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-naphthalen-2-yl-tetrahydro-pyrimidin-2-one (130A):



(130A)

Step 1: Preparation of Intermediate 1-(3-chloro-propyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-urea (I-130a):

1-Chloro-3-isocyanato-propane (1.6 g, 13.87 mmol) was added dropwise to a stirred solution of 4-methyl-pyridin-3-ylamine (1 g, 9.25 mmol) in toluene (15 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was monitored by TLC (100% ethylacetate). The reaction mixture was filtered, washed with toluene and dried under reduced pressure to afford 2.12 g (99.5% yield) of 1-(3-chloro-propyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-urea.

LCMS: 94.28%, m/z= 228.1 (M+1)

Step 2: Preparation of Intermediate 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-tetrahydro-pyrimidin-2-one (I-130b):

1-(3-Chloro-propyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-urea (I-130a: 2 g, 9.25 mmol) in dry DMF (15 mL) was added to a stirred mixture of sodium hydride (330 mg, 13.87 mmol) in THF (30 mL) at 0°C. The reaction was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction was monitored by TLC (100% ethylacetate). The reaction mixture was

quenched with MeOH at 0°C, concentrated under reduced pressure and partitioned between ice water and chloroform. The organic layer was washed with brine solution, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to afford 1.7 g (96.5% yield) of 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-tetrahydro-pyrimidin-2-one.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 8.44-8.36 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 5.1-5.0 (br s, 1H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.52-3.4 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.2-2.1 (m, 2H)

Final Step: Preparation of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-naphthalen-2-yl-tetrahydro-pyrimidin-2-one (130A):

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-tetrahydro-pyrimidin-2-one (I-130b: 150 mg, 0.785 mmol) was reacted with 2-bromo-naphthalene (195 mg, 0.942 mmol), 1, 4-dioxane (20 mL), copper iodide (15mg, 0.078 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (0.03 mL, 0.235 mmol) and potassium phosphate (415 mg, 1.96 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in $CHCl_3$), followed by recrystallization using DCM and hexane afforded 65 mg of the product (26.2% yield).

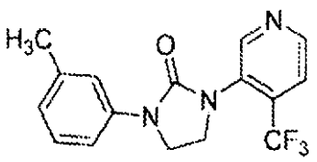
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.85-7.7 (m, 4H), 7.6-7.4 (m, 3H), 7.18 (d, 1H), 4.1-3.8 (m, 3H), 3.69-3.58 (m, 1H), 2.4-2.3 (m, 5H)

LCMS purity: 99.72%, m/z = 318.1 (M+1)

HPLC: 98.65%

Example 131

Preparation of 1-m-Tolyl-3-(4-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (131A):



(131A)

Step 1: Preparation of Intermediate 1-(2-chloro-ethyl)-3-m-tolyl-urea (I-131a):

1-Chloro-2-isocyanato-ethane (2.36 g, 0.02239 mmol) was added dropwise to a stirred solution of m-tolylamine (2 g, 0.01866 mmol) in toluene (50 mL) over a period of 30 minutes at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 hours.

76

The reaction was monitored by TLC (5% MeOH in DCM). The reaction mixture was filtered, washed with toluene and dried under reduced pressure to afford 3.8 g (97% yield) of 1-(2-chloro-ethyl)-3-m-tolyl-urea.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300MHz): δ 8.56 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.2-7.05 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.36 (t, 1H), 3.7-3.6 (m, 2H), 3.45-3.38 (m, 2H), 2.23 (s, 3H)

Step 2: Preparation of Intermediate 1-m-tolyl-imidazolidin-2-one (I-131b):

1-(2-Chloro-ethyl)-3-m-tolyl-urea (I-131a: 4 g, 18.86 mmol) in dry DMF (70 mL) was added to a stirred mixture of sodium hydride (1.358 g, 28.30 mmol) in THF (70 mL) at 0°C. The reaction was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction was monitored by TLC (100% ethylacetate). The reaction mixture was quenched with MeOH at 0°C, concentrated under reduced pressure and partitioned between ice water and chloroform. The organic layer was washed with brine solution, dried over Na_2SO_4, and concentrated under reduced pressure to afford 2.7 g (81.34% yield) of 1-m-tolyl-imidazolidin-2-one.

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300MHz): δ 7.4-7.3 (m, 2H), 7.18 (t, 1H), 6.95-6.89 (br s, 1H), 6.8 (d, 1H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 2H), 2.26 (s, 3H)

LCMS purity: 96.44%, m/z= 177.2 (M+1)

Final Step: Preparation of 1-m-Tolyl-3-(4-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (131A):

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-m-tolyl-imidazolidin-2-one (I-131b: 150 mg, 0.8522 mmol) was reacted with 3-bromo-4-trifluoromethyl-pyridine (160 mg, 0.8522 mmol), 1, 4-dioxane (5 mL), copper iodide (16.23 mg, 0.08522 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (29.27 mg, 0.2552 mmol) and potassium phosphate (542.56 mg, 2.556 mmol) to afford the crude product. Purification by preparative HPLC afforded 94 mg of the product (34.43% yield).

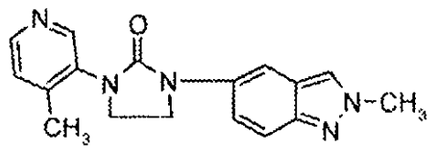
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.82-8.75 (br s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.4-7.2 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 4.15-3.85 (m, 4H), 2.36 (s, 3H)

LCMS purity: 97.94%, m/z = 321.7 (M+1)

HPLC: 97.47%

Example 132

Preparation of 1-(2-Methyl-2H-indazol-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (132A):



(132A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 100 mg, 0.564 mmol) was reacted with 5-bromo-2-methyl-2H-indazole (120 mg, 0.5741 mmol), 1, 4-dioxane (15 mL), copper iodide (10 mg, 0.056 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (19 mg, 0.166 mmol) and potassium phosphate (360 mg, 1.698 mmol) to afford the crude product. Purification by preparative HPLC afforded 3.6 mg of the product (6.228% yield).

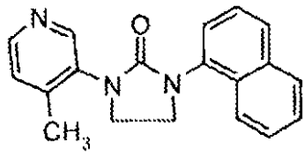
^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ 8.5-8.46 (br s, 1H), 8.43-8.32 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.82-7.54 (m, 3H), 7.4 (d, 1H), 4.3-4.1 (m, 5H), 4.05-3.92 (m, 2H), 2.4 (s, 3H)

LCMS purity: 96.38%, m/z = 308.1 (M+1)

HPLC: 96.18%

Example 133

Preparation of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-naphthalen-1-yl-imidazolidin-2-one (133A):



(133A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.8465 mmol) was reacted with 1-bromo-naphthalene (118 mL, 0.8465 mmol), 1, 4-dioxane (10 mL), copper iodide (18 mg), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (36mg) and potassium phosphate (539mg, 2.5395mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in DCM) afforded 162 mg of the product (63.28% yield).

27

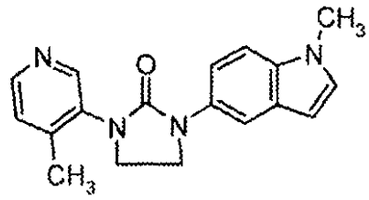
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.76-8.28 (m, 2H), 8.2-7.8 (m, 3H), 7.76-7.24 (m, 5H), 4.2-3.92 (br s, 4H), 2.35 (s, 3H)

LCMS purity: 98.99%, m/z = 303.9 (M+1)

HPLC: 98.34%

Example 134

Preparation of 1-(1-Methyl-1H-indol-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (134A):



(134A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.847 mmol) was reacted with 5-bromo-1-methyl-1H-indole (215 mL, 1.016 mmol), 1, 4-dioxane (20 mL), copper iodide (15 mg, 0.084 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (0.03 mL, 0.254 mmol) and potassium carbonate (230 mg, 1.69 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$), followed by recrystallization using DCM and hexane afforded 55 mg of the product (27% yield).

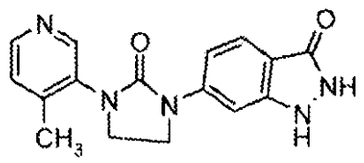
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.53 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.7-7.55 (m, 2H), 7.4-7.15 (m, 2H), 7.1-7.01 (m, 1H), 6.5-6.45 (br s, 1H), 4.2-4.05 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)

LCMS purity: 93.43%, m/z = 307.1 (M+1)

HPLC: 87.91%

Example 135

Preparation of 6-[3-(1-Methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1,2-dihydro-indazol-3-one (135A):



(135A)

Step 1: Preparation of Intermediate 2-fluoro-4-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzoic acid methyl ester (I-135a):

Using the same reaction conditions as in Example 15, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 295 mg, 1.65 mmol) was reacted with 4-bromo-2-fluoro-benzoic acid methyl ester (350 mg, 1.5 mmol), 1, 4-dioxane (25mL), copper iodide (32 mg, 0.165 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (70 mg, 0.495 mmol) and potassium phosphate (875 mg, 4.12 mmol). The resulting mixture was refluxed for 18 hours. The reaction workup afforded 350 mg of 2-fluoro-4-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzoic acid methyl ester (68.7% yield).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.78-8.26 (m, 2H), 8.1-7.82 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.48-7.12 (m, 2H), 4.3-3.8 (m, 7H), 2.32 (s, 3H)

LCMS purity: 97.47%, m/z = 330.1 (M+1)

Final Step: Preparation of 6-[3-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1,2-dihydro-indazol-3-one (135A):

Hydrazine hydrate (10 mL) was added to 2-fluoro-4-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzoic acid methyl ester (I-135a: 350 mg, 1.06 mmol) and the resulting mixture was heated to 120°C for 18 hours. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was partitioned between ice water and ethylacetate. The aqueous layer was concentrated to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (10% MeOH in $CHCl_3$), followed by preparative HPLC afforded 135mg of the product (41.2% yield).

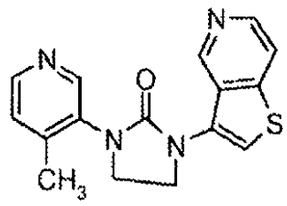
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 11.2-10.8 (br s, 1H), 10.7-10.4 (br s, 1H), 8.58-8.3 (m, 2H), 7.62-7.42 (m, 2H), 7.41-7.22 (m, 2H), 4.2-3.82 (m, 4H), 2.28 (s, 3H)

LCMS purity: 99.15%, m/z = 310.0 (M+1)

HPLC: 97.14%

Example 136

Preparation of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-thieno[3,2-c]pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one (136A):



(136A)

Step 1: Preparation of Intermediate 1-(4-Chloro-thieno[3,2-c]pyridin-3-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-136a):

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 321.4 mg, 1.8142 mmol) was reacted with 3-bromo-4-chloro-thieno[3,2-c]pyridine (500 mg, 1.9956 mmol), 1, 4-dioxane (50 mL.), copper iodide (34.4 mg, 0.1845 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (62.3 mg, 0.5434 mmol) and potassium phosphate (961.3 mg, 4.528 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$) afforded 220 mg of 1-(4-Chloro-thieno[3,2-c]pyridin-3-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (35.2% yield).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.46-8.2 (dd, 2H), 7.8-7.6 (m, 1H), 7.3-7.2 (m, 2H), 4.2-4.0 (m, 4H), 2.4 (s, 3H)

Final Step: Preparation of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-thieno[3,2-c]pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one (136A):

Activated Zinc (417 mg, 6.380 mmol) was added to a stirred solution of 1-(4-chloro-thieno[3,2-c]pyridin-3-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-136a: 220 mg, 0.6380 mmol) in acetic acid (10 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 days. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in DCM). The reaction mixture was filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Aqueous NH_3 solution was added to the concentrate and extracted with DCM. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to afford

the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (5% MeOH in DCM) afforded 80 mg of the product (40.6% yield).

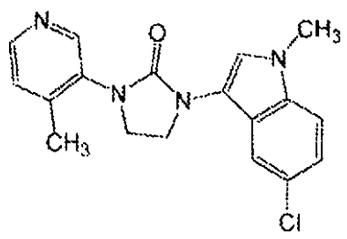
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.15 (s, 1H), 8.8-7.91 (m, 4H), 7.68 (s, 1H), 7.48-7.02 (m, 1H), 4.24-3.92 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

LCMS purity: 98.96%, m/z = 310.9 (M+1)

HPLC: 95.37%

Example: 137

Preparation of 1-(5-Chloro-1-methyl-1H-indol-3-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (137A):



(137A)

Step 1: Preparation of Intermediate 3-Bromo-5-chloro-1-methyl-1H-indole (I-137a):

K_2CO_3 (1.39 g, 10.08 mmol) was added to a stirred solution of 3-bromo-5-chloro-1H-indole (775 mg, 3.36 mmol) in DMF (7.5 mL) and the resulting mixture was stirred for 30 minutes. This was followed by the addition of methyl iodide (572.5 mg, 4.03 mmol) at 0-5°C and the stirring was continued for a further 2 hours at room temperature. The reaction was monitored by TLC (10% ethylacetate in hexane). The reaction mixture was partitioned between ice water and DCM. The organic layer was concentrated to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (5% ethylacetate in hexane) afforded 530 mg of 3-Bromo-5-chloro-1-methyl-1H-indole (65% yield).

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 7.94-7.2 (m, 4H), 3.8 (s, 3H)

Final Step: Preparation of 1-(5-Chloro-1-methyl-1H-indol-3-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (137A):

Using the same reaction conditions as in Example 15, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.8465 mmol) was reacted with 3-bromo-5-chloro-1-

79

methyl-1H-indole (I-137a: 226.2 mg, 0.9311 mmol), 1, 4-dioxane (20 mL), copper iodide (16.1 mg, 0.8465 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (30.6 mL, 0.255 mmol) and potassium phosphate (441 mg, 2.077 mmol). The resulting mixture was heated to reflux for 16 hours. The reaction workup afforded 170 mg of 1-(5-Chloro-1-methyl-1H-indol-3-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (58.9% yield).

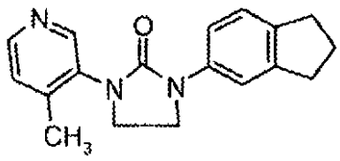
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.68-8.18 (m, 2H), 7.7 (s, 1H), 7.6-7.08 (m, 4H), 4.1-3.9 (br s, 4H), 3.78 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

LCMS purity: 100%, m/z = 340.8 (M+1)

HPLC: 96.1%

Example 138

Preparation of 1-Indan-5-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (138A):



(138A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.847 mmol) was reacted with 5-bromo-indan (248 mg, 1.0163 mmol), 1, 4-dioxane (10 mL), copper iodide (0.0161 g, 0.0842 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (0.028g, 0.245mmol) and potassium phosphate (538mg, 2.537mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in $CHCl_3$) afforded 45 mg of the product (20% yield).

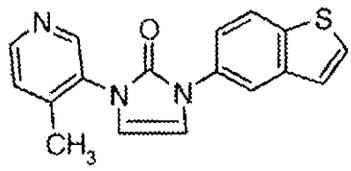
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.8-8.2 (m, 2H), 7.7-7.0 (m, 4H), 4.15-3.8 (m, 4H), 3.15-2.65 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.2-1.8 (m, 2H)

LCMS purity: 85.44%, m/z = 294.1 (M+1)

HPLC: 91.46%

Example 139

Preparation of 1-Benzo[b]thiophen-5-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-one (139A):



(139A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 500 mg, 2.825 mmol) was reacted with 5-bromo-benzo[b]thiophene (661.86 mg, 3.12 mmol), 1, 4-dioxane (20 mL), copper iodide (53.81 g, 0.2825 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (97.03 g, 0.8475 mmol) and potassium phosphate (1.796g, 8.475 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1.2% MeOH in $CHCl_3$), followed by preparative HPLC afforded 40 mg of the product (4.61% yield).

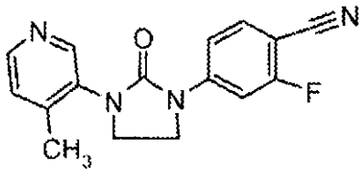
^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ 7.4-7.1 (m, 2H), 7.02-6.65 (m, 2H), 6.54-6.1 (m, 4H), 6.0-5.5 (m, 2H), 1.12 (s, 3H)

LCMS purity: 95.27%, m/z = 308.0 (M+1)

HPLC: 97.39%

Example 140

Preparation of 2-Fluoro-4-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzonitrile (140A):



(140A)

The title compound was prepared in a manner analogous to the procedures described for Example (I-123a).

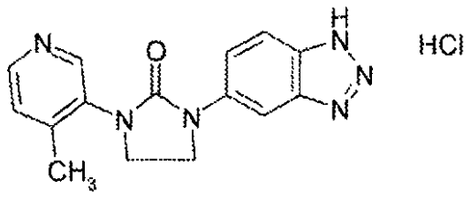
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.0-7.74 (m, 2H), 7.7-7.52 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 4.18-3.9 (m, 4H), 2.29 (s, 3H)

LCMS purity: 96.96%, m/z = 297.1 (M+1)

HPLC: 97.49%

Example 141

Preparation of 1-(1H-Benzotriazol-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one hydrochloride (141A):



(141A)

Step 1: Preparation of Intermediate 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-[1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzotriazol-5-yl]-imidazolidin-2-one (I-141a):

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 175 mg, 0.9875 mmol) was reacted with 5-bromo-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzotriazole (353 mg, 1.08634 mmol), 1, 4-dioxane (50 mL), copper iodide (80.76 mg, 0.09875 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (33.9 mg, 0.2962 mmol) and potassium phosphate (524 mg, 2.4689 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$) afforded 350 mg of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-[1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzotriazol-5-yl]-imidazolidin-2-one (79% yield).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.66-8.25 (m, 2H), 8.2-7.6 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 2H), 6.15-5.8 (d, 2H), 4.35-3.9 (m, 4H), 3.7-3.4 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 1.05-0.7 (m, 2H), 0.2 --0.2 (m, 9H)

Final Step: Preparation of 1-(1H-Benzotriazol-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one hydrochloride (141A):

Dioxane HCl (10 ml) was added to 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-3-[1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzotriazol-5-yl]-imidazolidin-2-one (I-141a: 350 mg, 0.78125 mmol) and the resulting mixture was stirred room temperature for 12 hours. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in DCM). The reaction mixture was concentrated and washed with ether. The solid formed was collected and dried under reduced pressure to afford 230 mg of the product (89.4% yield).

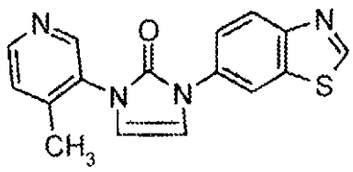
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.02 (s, 1H), 8.84-8.6 (m, 1H), 8.2-7.8 (m, 4H), 4.3-4.0 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

LCMS purity: 84.98%, m/z = 295.1 (M+1)

HPLC: 95.17%

Example 142

Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-one (142A):



(142A)

Step 1: Preparation of Intermediate 1-Benzothiazol-6-yl-3-(2,2-dimethoxy-ethyl)-urea (I-142a):

TEA (185 mL, 1.3315 mmol) and triphosgene (138 mg, 0.4660 mmol) were added to a solution of benzothiazol-6-ylamine (200 mg, 1.3315 mmol) in THF (20 mL) at 0°C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours. This was followed by the addition of 2,2-dimethoxy-ethylamine (173 mL, 1.5978 mmol) in THF and TEA (185 mL, 1.3315 mmol) and the stirring was continued for a further 18 hours at room temperature. The reaction was monitored by TLC (50% ethylacetate in hexane). The reaction mixture was concentrated and the concentrate was partitioned between ethylacetate and water. The organic layer was washed with water, brine solution, dried over Na_2SO_4 and concentrated. Purification by column chromatography on silica gel (100% ethylacetate) afforded 300 mg of 1-Benzothiazol-6-yl-3-(2,2-dimethoxy-ethyl)-urea (80.21% yield).

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.2 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 6.3 (s, 1H), 4.6-4.2 (m, 1H) , 3.4-3.1 (m, 8H)

LCMS purity: 98.37%, m/z = 282.0 (M+1)

Step 2: Preparation of Intermediate 1-Benzothiazol-6-yl-1,3-dihydro-imidazol-2-one (I-142b):

1N H_2SO_4 (2 mL) was added to 1-benzothiazol-6-yl-3-(2,2-dimethoxy-ethyl)-urea (I-142a: 300 mg) and the resulting mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. The reaction mixture was heated to 50°C for 2 hours. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was cooled to 0°C and basified with 10% KOH solution. The precipitate was collected, washed with water and dried under reduced pressure to afford 170 mg of 1-Benzothiazol-6-yl-1,3-dihydro-imidazol-2-one (73.59% yield).

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 10.6-10.1 (br s, 1H), 9.35 (br s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.2-7.7 (m, 2H), 7.0 (s, 1H), 6.6 (s, 1H)

LCMS purity: 93.78%, m/z = 217.9 (M+1)

HPLC: 94.03%

Final Step: Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-one (142A):

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-benzothiazol-6-yl-1,3-dihydro-imidazol-2-one (I-142b: 170 mg, 0.7834 mmol) was reacted with 3-iodo-4-methyl-pyridine (172 mg, 0.7834 mmol), 1, 4-dioxane (10 mL), copper iodide (17 mg), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (34 mg) and potassium phosphate (499 mg, 2.3502 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2-3% MeOH in $CHCl_3$), followed by preparative HPLC afforded 16 mg of the product (6.63% yield).

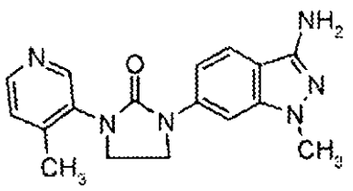
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.42 (s, 1H), 8.67-8.45 (d, 2H), 8.25-8.14 (d, 1H), 8.05-7.94 (m, 1H), 7.55-7.32 (m, 2H), 7.18-7.05 (d, 1H), 2.34 (s, 3H)

LCMS purity: 97.90%, m/z = 308.9 (M+1)

HPLC: 97.01%

Example 143

Preparation of 1-(3-Amino-1-methyl-1H-indazol-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (143A):



(143A)

Methyl hydrazine (10 mL) was added to a stirred solution of 2-fluoro-4-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzonitrile (I-123a: 240 mg, 0.80998 mmol) in 2-methoxy ethanol (20 mL). The resulting mixture was stirred at 170°C for 12 hours. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated. Ice was added to the concentrate and the precipitate formed was collected and dried under reduced pressure to afford 180 mg of the product (69.2% yield).

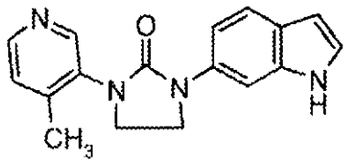
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.8-8.1 (d, 2H), 7.8-7.15 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 4.4-3.8 (m, 4H), 3.6 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

LCMS purity: 99.42%, m/z = 323.1 (M+1)

HPLC: 95.08%

Example 144

Preparation of 1-(1H-Indol-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (144A):



(144A)

Step 1: Preparation of Intermediate -(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-[1-(toluene-4-sulfonyl)-1H-indol-6-yl]-imidazolidin-2-one (I-144a):

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 130 mg, 0.00073 mol) was reacted with 6-bromo-1-(toluene-4-sulfonyl)-1H-indole (200 mg, 0.00073 mol), 1, 4-dioxane (20 mL), copper iodide (13 mg, 0.000073 mol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (26 mg, 0.00021 mol) and potassium phosphate (309 mg, 0.00146 mol) to afford the crude product. Purification by column

chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$) afforded 94 mg of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-[1-(toluene-4-sulfonyl)-1H-indol-6-yl]-imidazolidin-2-one (30.12% yield).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.7-8.3 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.95-7.7 (m, 2H), 7.68-7.4 (m, 2H), 7.36-7.12 (m, 4H), 6.7-6.5 (s, 1H), 4.3-3.8 (m, 4H), 2.4 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

LCMS purity: 81.93%, m/z = 447.1 (M+1)

Final Step: Preparation of 1-(1H-Indol-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (144A):

10% NaOH solution (10 mL) was added to a solution of 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-3-[1-(toluene-4-sulfonyl)-1H-indol-6-yl]-imidazolidin-2-one (I-144a: 94 mg) in ethanol (10 mL). The resulting mixture was heated to reflux at 90°C for 1 hour. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was concentrated and partitioned between ethylacetate and water. The organic layer was washed with water, brine solution, dried and concentrated. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in DCM) afforded 29 mg of the product (47.54% yield).

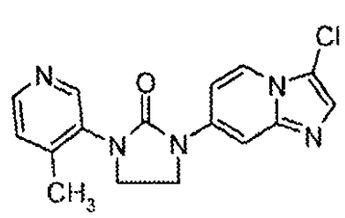
^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ 8.7-8.2 (m, 2H), 7.9-7.0 (m, 5H), 6.4 (s, 1H), 4.3-3.8 (m, 4H), 2.4 (s, 3H)

LCMS purity: 75.15%, m/z = 293.0 (M+1)

HPLC: 85.90%

Example 145

Preparation of 1-(3-Chloro-imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (145A):



(145A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 165 mg, 0.932 mmol) was reacted with 7-bromo-3-chloro-imidazo[1,2-a]pyridine (278 mg, 1.21 mmol), 1, 4-dioxane (6 mL), copper iodide (17.71 mg, 0.093 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (32.01 mg, 0.279 mmol) and potassium phosphate (493.96 mg, 2.33 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$), followed by preparative HPLC afforded 20 mg of the product (6.57% yield).

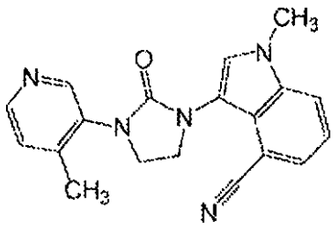
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 9.1-8.9 (m, 2H), 8.6-8.3 (m, 2H), 8.0-7.6 (m, 3H), 4.4-4.1 (m, 4H), 2.6 (s, 3H)

LCMS purity: 83.31%, m/z = 328.0 (M+1)

HPLC: 89.12%

Example 146

Preparation of 1-Methyl-3-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1H-indole-4-carbonitrile (146A):



(146A)

Step 1: Preparation of Intermediate 3-Bromo-1H-indole-4-carbonitrile (I-146a):

Bromine in DMF (0.796 g, 4.975 mmol) was added to a stirred solution of 1H-indole-4-carbonitrile (700 mg, 4.9295 mmol) in DMF (15 mL) at room temperature. The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was monitored by TLC (10% ethylacetate in hexane). The reaction mixture was poured into ice water containing 0.5% ammonia and 0.5% sodium metabisulphite. The precipitate was collected, washed with cold water and dried to afford 850 mg of 3-Bromo-1H-indole-4-carbonitrile (78.41% yield).

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 12.1 (s, 1H), 8.02-7.49 (m, 3H), 7.42-7.2 (m, 1H)

83

Step 2: Preparation of Intermediate 3-Bromo-1-methyl-1H-indole-4-carbonitrile (I-146b):

3-Bromo-1H-indole-4-carbonitrile (I-146a: 500 mg, 2.272 mmol) was added dropwise to a stirred mixture of NaH (0.218 g, 9.0833 mmol) in dry DMF (15 mL) at 0°C over a period of 10 minutes. This was followed by the addition of methyl iodide and the resulting mixture was stirred at 0°C for 2 hours. The reaction was monitored by TLC (10% ethylacetate in hexane). The reaction mixture was quenched with ice water; the precipitate formed was collected and dried to afford 0.400 g of the crude product.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.8-7.0 (m, 4H), 3.82 (s, 3H)

Final Step: Preparation of Intermediate 1-Methyl-3-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1H-indole-4-carbonitrile (146A):

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 110 mg, 0.621 mmol) was reacted with 3-bromo-1-methyl-1H-indole-4-carbonitrile (I-146b: 175 mg, 0.744 mmol), 1, 4-dioxane (15 mL), copper iodide (11mg, 0.0573 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (21 mg, 0.1843 mmol) and potassium carbonate (171 mg, 1.239 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (3% MeOH in $CHCl_3$) afforded 49 mg of 1-Methyl-3-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1H-indole-4-carbonitrile (23.90% yield).

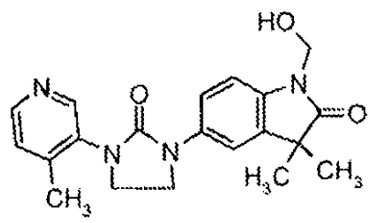
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.6 (s, 1H), 8.5-8.3 (m, 1H), 7.7-7.1 (m, 4H), 4.18-3.95 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)

LCMS purity: 99.70%, m/z = 331.9 (M+1)

HPLC: 95.81%

Example 147

Preparation of 1-Hydroxymethyl-3,3-dimethyl-5-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1,3-dihydro-indol-2-one (147A):



(147A)

Step 1: Preparation of Intermediate 3,3-Dimethyl-5-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1,3-dihydro-indol-2-one (I-147a):

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 0.123 g, 0.0007 mol) was reacted with 5-iodo-3,3-dimethyl-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1,3-dihydro-indol-2-one (0.29 g, 0.0007 mol), 1, 4-dioxane (20 mL), copper iodide (0.013 g, 0.00007 mol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (0.028 g, 0.00025 mol) and potassium phosphate (356 mg, 0.00168 mol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (80% ethylacetate in hexane) afforded 170 mg of 3,3-Dimethyl-5-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1,3-dihydro-indol-2-one (52.14% yield).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.6-8.4 (m, 2H), 7.5-7.0 (m, 4H), 5.2 (s, 2H), 4.2-3.9 (m, 4H), 3.6-3.4 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.4 (s, 6H), 1.1-0.7 (m, 2H), 0.2—0.2 (s, 9H)

LCMS purity: 88.56%, m/z = 467.2 (M+1)

Final Step: Preparation of 1-Hydroxymethyl-3,3-dimethyl-5-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1,3-dihydro-indol-2-one (147A):

Dioxane HCl (4 mL) was added to 3,3-dimethyl-5-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1,3-dihydro-indol-2-one (I-147a: 50 mg) and the resulting mixture was stirred room temperature for 1 hour. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was basified with bicarbonate solution and extracted with DCM. The organic layer was concentrated; the concentrate was recrystallized with DCM and hexane and dried to afford 37 mg of the product (94.87% yield).

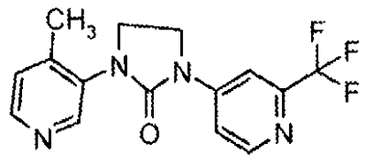
^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ 8.7-8.3 (m, 2H), 7.7-7.1 (m, 4H), 5.2 (s, 2H), 4.3-3.9 (m, 4H), 2.4 (s, 3H), 1.4 (s, 6H)

LCMS purity: 79.51%, m/z = 367.1 (M+1)

HPLC: 82.25%

Example 148

Preparation of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(2-trifluoromethyl-pyridin-4-yl)-imidazolidin-2-one (163A):



(148A)

Using the same reaction conditions as in Example 15, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (1-14b: 150 mg, 0.847 mmol) was reacted with 4-bromo-2-trifluoromethyl-pyridine (229 mg, 1.017 mmol), 1, 4-dioxane (10 mL), copper iodide (16.13 mg, 0.0847 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (29.09 mg, 0.254 mmol) and potassium phosphate (44.89 mg, 2.117 mmol). The resulting mixture was heated to 120°C for 6 hours. The reaction workup afforded 200 mg of the product (73.52% yield).

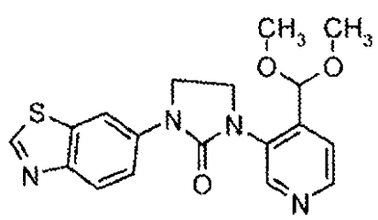
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.8-8.5 (m, 2H), 8.5-8.35 (m, 1H), 8.35-8.1 (br s, 1H), 7.8-7.6 (m, 1H), 7.5-7.25 (m, 1H), 4.3-3.8 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

LCMS purity: 98.05%, m/z = 323.0 (M+1)

HPLC: 98.13%

Example 149

Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-dimethoxymethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (149A):



(149A)

Step 1: Preparation of Intermediate 3-Bromo-4-dimethoxymethyl-pyridine (1-149a):

PTSA (834 mg, 4.384 mmol) was added to a solution of 3-bromo-pyridine-4-carbaldehyde (600 mg, 3.2256 mmol) in methanol (20 mL). The resulting mixture was heated to reflux for 4 hours. The reaction was monitored by TLC (20% ethylacetate in hexane). The reaction mixture was concentrated and basified with $NaHCO_3$ solution. The reaction mixture was partitioned between water and DCM. The organic layer was washed with brine solution, dried over Na_2SO_4, filtered and the filtrate was concentrated to afford 700 mg of 3-Bromo-4-dimethoxymethyl-pyridine (93.5% yield).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.8-8.4 (m, 2H), 7.5 (s, 1H), 5.5 (s, 1H), 3.4 (s, 6H)

Final Step: Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-dimethoxymethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (149A):

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-benzothiazol-6-yl-imidazolidin-2-one (I-84b: 590 mg, 2.7 mmol) was reacted with 3-bromo-4-dimethoxymethyl-pyridine (I-149a: 690 mg, 2.97 mmol), 1, 4-dioxane (50 mL), copper iodide (51.46 mg, 0.27 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (93 mg, 0.81 mmol) and potassium phosphate (1.72 g, 8.1 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in $CHCl_3$) afforded 510 mg of the product (51.2% yield).

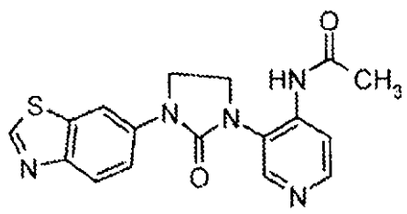
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.28 (s, 1H), 8.8-8.5 (m, 2H), 8.3 (s, 1H), 8.18-7.82 (m, 2H), 7.68-7.42 (br s, 1H), 5.6 (s, 1H), 4.25-3.85 (m, 4H), 3.3 (s, 6H)

LCMS purity: 98.35%, m/z = 371.2 (M+1)

HPLC: 96.82%

Example 150

Preparation of N-[3-(3-Benzothiazol-6-yl-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-pyridin-4-yl]-acetamide (150A):



(150A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-benzothiazol-6-yl-imidazolidin-2-one (I-84b: 200 mg, 0.912 mmol) was reacted with N-(3-iodo-pyridin-4-yl)-acetamide (262 mg, 1.003 mmol), 1, 4-dioxane (10 mL), copper iodide (17.3 mg, 0.09 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (31.4 mg, 0.273 mmol) and potassium phosphate (581 mg, 2.73 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$) afforded 75 mg of the product (23.36% yield).

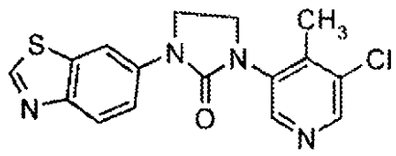
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.75 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45-7.9 (m, 5H), 4.3-4.0 (m, 2H), 3.95-3.8 (m, 2H), 2.2 (s, 3H)

LCMS purity: 78.28%, m/z = 354.0 (M+1)

HPLC: 90.16%

Example 151

Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-3-(5-chloro-4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (151A):



(151A)

Using the same reaction conditions as in Example 14, 1-benzothiazol-6-yl-imidazolidin-2-one (I-84b: 100 mg, 0.456 mmol) was reacted with 3-bromo-5-chloro-4-methyl-pyridine (94 mg, 0.456 mmol), 1, 4-dioxane (5 mL), copper iodide (8.68 mg, 0.0456 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (15.66 mg, 0.1368 mmol) and potassium phosphate (290.38 mg, 1.368 mmol) to afford the crude product. Purification by preparative HPLC afforded 52 mg of the product (34.21% yield).

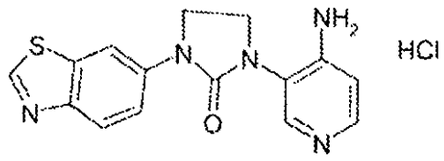
^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ 9.15 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.15-7.8 (m, 2H), 4.31-4.2 (m, 2H), 4.1-3.98 (m, 2H), 2.41 (s, 3H)

LCMS purity: 99.33%, m/z = 344.9 (M+1)

HPLC: 97.28%

Example 152

Preparation of 1-(4-Amino-pyridin-3-yl)-3-benzothiazol-6-yl-imidazolidin-2-one hydrochloride salt (152A):



(152A)

6N HCl (3 mL) was added to a solution of N-[3-(3-benzothiazol-6-yl-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-pyridin-4-yl]-acetamide (150A: 70 mg, 0.198 mmol) in ethanol (3 mL) and the resulting mixture was refluxed at 65°C overnight. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was concentrated and the concentrate was washed with diethyl ether and dried to afford 20mg of the product (29.02% yield).

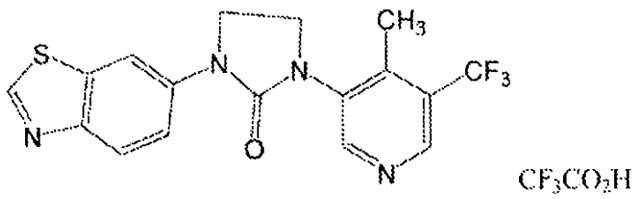
^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ 9.6 (s, 1H), 8.6-8.3 (m, 2H), 8.1 (s, 3H), 7.1-6.9 (m, 1H), 4.4-4.2 (m, 2H), 4.05-3.85 (m, 2H)

LCMS purity: 98.71%, m/z = 312.1 (M+1)

HPLC: 95.01%

Example 153

Preparation of 1-(benzo[d]thiazol-6-yl)-3-(4-methyl-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)imidazolidin-2-one, trifluoroacetic acid salt (153A):



(153A)

Prepartion of Starting Material 3-Bromo-4-methyl-5-trifluoromethyl-pyridine (SM-153a):

Butyl Lithium (1.9 mL, 3.044 mmol) was added to a solution of DIPA (335.7 mg, 3.318 mmol) in THF (6 mL) at -78°C. The reaction mixture was stirred at -10°C for 10 minutes. This was followed by the addition of 3-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine (500

mg, 2.212 mmol) in THF (3 mL) at -100°C. The reaction mixture was stirred for a further 15 minutes at -90°C and was followed by the addition of methyl iodide (557.0 mg, 3.924 mmol) in THF (2 mL) at -78°C with stirring over a period of 30 minutes. The reaction was monitored by TLC (5% ethylacetate in hexane). The reaction mixture was quenched with aqueous $NaHCO_3$ solution and extracted with ethylacetate (100 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated. Purification by column chromatography on silica gel (2% ethylacetate in hexane) afforded 95 mg of the product (17.92% yield).
LCMS: m/z = 239.8 (M+1)

Final Step: Preparation of 1-(benzo[d]thiazol-6-yl)-3-(4-methyl-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)imidazolidin-2-one, trifluoroacetic acid salt (153A):

Using the same reaction conditions as described in example 14, 1-benzothiazol-6-yl-imidazolidin-2-one (I-84b: 80 mg, 0.365 mmol) was reacted with 3-bromo-4-methyl-5-trifluoromethyl-pyridine (SM-153a: 90 mg, 0.365 mmol), 1, 4-dioxane (5 mL), copper iodide (6.95 mg, 0.0365 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (12.5 mg, 0.1095 mmol) and potassium phosphate (232.4 mg, 1.095 mmol) to afford the crude product. Purification by preparative HPLC afforded 5 mg of the product (3.6% yield).

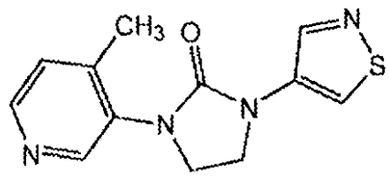
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 9.05-8.65 (m, 3H), 8.35 (s, 1H), 8.25-8.05 (m, 1H), 7.78-7.58 (m, 1H), 4.32-4.12 (m, 2H), 4.12-3.91 (m, 2H), 2.49 (s, 3H)

LCMS purity: 100%, m/z = 378.9 (M+1)

HPLC: 93.5%

Example 154

Preparation of 1-(isothiazol-4-yl)-3-(4-methylpyridin-3-yl)imidazolidin-2-one (154A):



(154A)

Using the same reaction conditions as described in example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150 mg, 0.847 mmol) was reacted with 4-bromo-isothiazole (166 mg, 1.016 mmol), 1, 4-dioxane (15 mL), copper iodide (16.09

mg, 0.0847 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (29 mg, 0.254 mmol) and potassium phosphate (540 mg, 2.541 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$) afforded 120mg of the product (54.54% yield).

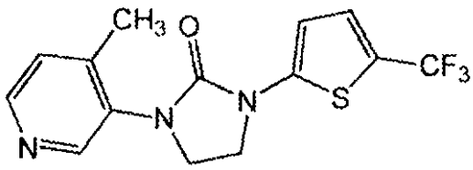
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.82 (s, 1H), 8.65-8.25 (m, 3H), 7.4-7.1 (m, 1H), 4.20-3.95 (m, 4H), 2.19 (s, 3H)

LCMS purity: 97.95%, m/z = 261.0 (M+1)

HPLC: 96.08%

Example 155

Preparation of 1-(4-Methylpyridin-3-yl)-3-(5-(trifluoromethyl)thiophen-2-yl)-imidazolidin-2-one (155A):



(155A)

Using the same reaction conditions as described in example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 100 mg, 0.5643 mmol) was reacted with 2-bromo-5-trifluoromethyl-thiophene (136.9 mg, 0.5925 mmol), 1, 4-dioxane (10 mL), copper iodide (10.75 mg, 0.0564 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (20.4 mL, 0.1693 mmol) and potassium phosphate (360 mg, 1.693 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$) afforded 120mg of the product (65% yield).

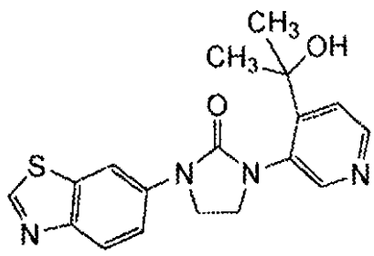
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.66-8.3 (m, 2H), 7.65-7.23 (m, 2H), 6.55 (d, 1H), 4.24-3.90 (m, 4H), 2.26 (s, 3H)

LCMS purity: 96.35%, m/z = 327.9 (M+1)

HPLC: 95.04%

Example 156

Preparation of 1-(benzo[d]thiazol-6-yl)-3-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)imidazolidin-2-one (156A):



(156A)

Preparation of Starting Material 2-(3-Bromo-pyridin-4-yl)-propan-2-ol (SM-156a):

Butyl Lithium (10.28 mL, 16.455 mmol) was added to a solution of DIPA (2.66 mL, 18.98 mmol) in THF (25 mL) at -78°C. The reaction mixture was stirred at -10°C for 10 minutes, followed by the addition of 3-bromo-pyridine (500 mg, 2.212 mmol) in THF (10 mL) at -100°C. The reaction mixture was stirred for a further 15 minutes at -90°C and was followed by the addition of acetone (1.675 mL, 22.78 mmol) in THF (10 mL) at -78°C with stirring over a period of 1 hour. The reaction was monitored by TLC (5% ethylacetate in hexane). The reaction mixture was quenched with aqueous $NaHCO_3$ solution and extracted with ethylacetate. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated. Purification by column chromatography on silica gel (15% ethylacetate in hexane) afforded 200 mg of 2-(3-bromo-pyridin-4-yl)-propan-2-ol (11% yield).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.7 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 1.7 (s, 6H)
LCMS purity: 89.57%, m/z = 215.9 (M+1)

Final Step: Preparation of 1-(benzo[d]thiazol-6-yl)-3-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)imidazolidin-2-one (156A):

Using the same reaction conditions as described in example 14, 1-benzothiazol-6-yl-imidazolidin-2-one (I-84b: 125 mg, 0.57 mmol) was reacted with 2-(3-bromo-pyridin-4-yl)-propan-2-ol (SM-156a: 122.7 mg, 0.57 mmol), 1, 4-dioxane (5 mL), copper iodide (10.85 mg, 0.057mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (19.57mg, 0.171mmol) and potassium phosphate (362.9 mg, 1.71 mmol) to afford the crude product. Purification by preparative HPLC afforded 38 mg of the product (19% yield).

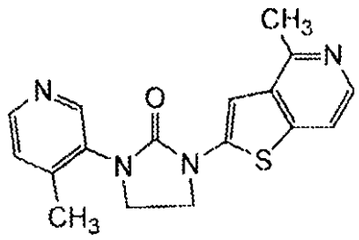
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.68 (s, 1H), 8.50-8.32 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.18-7.02 (m, 2H), 6.82 (dd, 1H), 4.55-4.42 (m, 1H), 4.32 (t, 2H), 3.7-3.6 (m, 2H), 1.74-1.58 (m, 6H)

LCMS purity: 97.84%, m/z = 354.9 (M+1)

HPLC: 95.61%

Example 157

Preparation of 1-(4-Methylpyridin-3-yl)-3-(4-methylthieno[3,2-c]pyridin-2-yl)imidazolidin-2-one (157A):



(157A)

Tetrakis (triphenylphosphine) palladium (33mg, 0.0288mmol) was added to potassium carbonate (120mg, 0.8649mmol) previously purged with argon (30 minutes). The reaction mixture was purged with argon for 15 minutes, followed by the addition of 1-(4-chloro-thieno[3,2-c]pyridin-2-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (98A: 100 mg, 0.2883 mmol) and methyl boronic acid (21 mg, 0.3459 mmol). The reaction mixture was heated to reflux for 6 hours. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was concentrated to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (3-4% MeOH in $CHCl_3$), followed by preparative HPLC afforded 10mg of the product (16.39% yield).

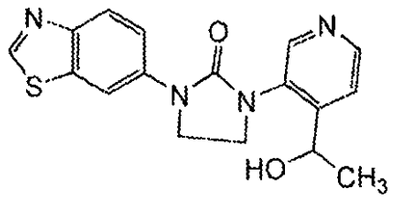
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.7-8.35 (m, 2H), 8.35-8.2 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.4-3.9 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)

LCMS purity: 96.01%, m/z = 324.9 (M+1)

HPLC: 96.32%

Example 158

Preparation of 1-(benzo[d]thiazol-6-yl)-3-(4-(1-hydroxyethyl)pyridin-3-yl)imidazolidin-2-one (158A):



(158A)

Using the same reaction conditions as described in example 14, 1-benzothiazol-6-yl-imidazolidin-2-one (I-84b: 150mg, 0.6849mmol) was reacted with 1-(3-bromo-pyridin-4-yl)-ethanol (137.6 mg, 0.6849 mmol), 1, 4-dioxane (5 mL), copper iodide (13.04 mg, 0.06849 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (23.52 mg, 0.205 mmol) and potassium phosphate (435.1 mg, 2.05 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$), followed by preparative HPLC afforded 9 mg of the product (3.9% yield).

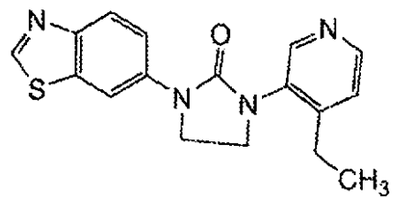
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.92 (s, 1H), 8.65-8.54 (m, 2H), 8.32 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.70-7.62 (dd, 1H), 7.6 (d, 1H), 5.10-4.96 (m, 1H), 4.30-4.12 (m, 3H), 4.02-3.85 (m, 1H), 3.75-3.66 (br s, 1H), 1.60-1.45 (d, 3H)

LCMS purity: 98.20%, m/z = 340.9 (M+1)

HPLC: 91.15%

Example 159

Preparation of 1-(benzo[d]thiazol-6-yl)-3-(4-ethylpyridin-3-yl)imidazolidin-2-one (159A):



(159A)

Using the same reaction conditions as described in example 14, 1-benzothiazol-6-yl-imidazolidin-2-one (I-84b: 600 mg, 2.739 mmol) was reacted with 3-bromo-4-ethyl-pyridine (512 mg, 2.739 mmol), 1, 4-dioxane (10 mL), copper iodide (52 mg, 0.2739 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (94.08 mg, 0.82 mmol) and potassium phosphate (1.74 mg, 8.2 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography

on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$), followed by preparative HPLC afforded 30 mg of the product (3.75% yield).

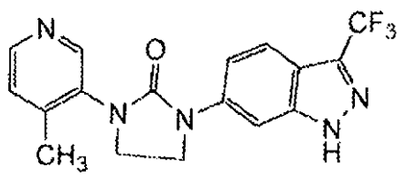
^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ 9.15 (s, 1H), 8.60-8.35 (m, 3H), 8.15-7.95 (m, 1H), 7.95-7.70 (m, 1H), 7.5 (d, 1H), 4.3-3.9 (m, 4H), 2.85-2.65 (q, 2H), 1.4-1.2 (t, 3H)

LCMS purity: 99.77%, m/z = 325.1 (M+1)

HPLC: 95.03%

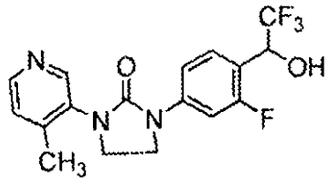
Example 160

Preparation of 1-(4-methylpyridin-3-yl)-3-(3-(trifluoromethyl)-1H-indazol-6-yl)imidazolidin-2-one (160A):



(160A)

Step 1: Preparation of Intermediate 1-[3-Fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-160a):

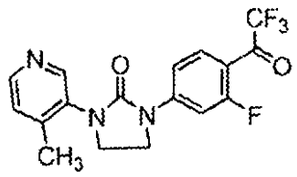


(I-160a)

A 0.5M solution of trimethyl-trifluoromethyl-silane in THF (6.68mL, 3.344mmol) and K_2CO_3 (250 mg, 10.82 mmol) was added to 2-fluoro-4-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzaldehyde (I-121a: 400 mg, 1.337 mmol) in dry DMF (5 mL) under nitrogen atmosphere. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was monitored by thin layer chromatography (5% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was quenched with brine solution and the THF layer was concentrated. The aqueous layer was extracted with chloroform. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated to get the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2.5% MeOH in $CHCl_3$), followed by hexane wash, afforded 325 mg of the product (65.92% yield).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.56-8.00 (m, 2H), 7.75-7.45 (m, 2H), 7.36-7.08 (m, 2H), 5.38 (q, 1H), 4.55-4.24 (br s, 1H), 4.20-3.76 (m, 4H), 2.32 (s, 3H)

Step 2: Preparation of Intermediate 1-[3-Fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-phenyl]-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-160b):



(I-160b)

MnO_2 (536mg, 6.165mmol) was added to 1-[3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-160a: 325 mg, 0.880 mmol) in DCM (20 mL) under nitrogen atmosphere. The resulting suspension was stirred at 50°C overnight. The reaction was monitored by TLC (5% MeOH in DCM). The reaction mixture was cooled to room temperature and filtered through celite pad. The filtrate was washed with $CHCl_3$, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The concentrate was washed with hexane and dried to afford 240 mg of the product (74.53% yield).

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.8-8.2 (m, 2H), 7.98 (t, 1H), 7.86-7.50 (m, 2H), 7.46-7.25 (m, 1H), 4.40-3.75 (m, 4H), 2.28 (s, 3H).

Final Step: Preparation of 1-(4-methylpyridin-3-yl)-3-(3-(trifluoromethyl)-1H-indazol-6-yl)imidazolidin-2-one (160A):

Acetic acid (0.1 mL, 1.36 mmol) and 1M hydrazine in THF (4 mL, 2.72 mmol) were added to 1-[3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-phenyl]-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-160b: 100 mg, 0.272 mmol) in dry THF (2 mL). The resulting mixture was stirred at 150°C overnight. The reaction was monitored by TLC (5% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was partitioned between water and chloroform. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated. Purification by column chromatography on silica gel (4% MeOH in $CHCl_3$), followed by preparative HPLC afforded 23 mg of the product (23.46% yield).

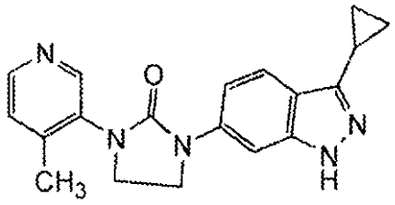
^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ 8.57-8.48 (br s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.86-7.70 (m, 2H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 4.34-4.12 (m, 2H), 4.12-3.90 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).

LCMS purity: 96.14%, m/z = 362.0 (M+1)

HPLC: 94.33%

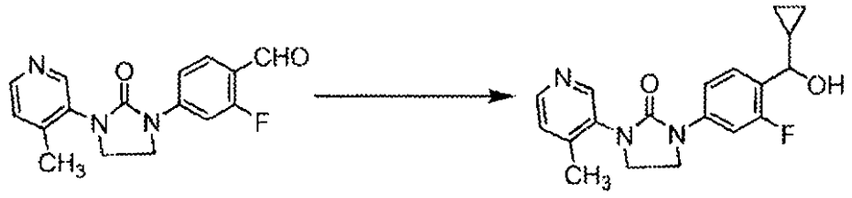
Example 161

Preparation of 1-(3-cyclopropyl-1H-indazol-6-yl)-3-(4-methylpyridin-3-yl)imidazolidin-2-one (161A):



(161A)

Step 1: Preparation of Intermediate 1-[4-(Cyclopropyl-hydroxy-methyl)-3-fluoro-phenyl]-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-161a):



(I-121a) (I-161a)

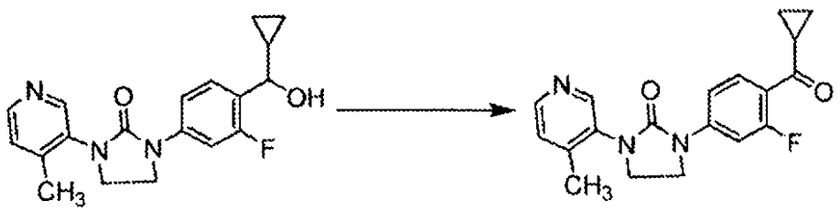
A 0.5M solution of cyclopropyl magnesium bromide in THF (2.4 mL, 1.170 mmol) was added dropwise to 2-fluoro-4-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzaldehyde (I-121a; 175 mg, 0.585 mmol) in dry THF (10 mL) at 0°C under nitrogen atmosphere. The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The reaction was monitored by TLC (5% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was quenched with aqueous NH_4Cl solution and the THF layer was concentrated. The aqueous layer was extracted with ethylacetate. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (3% MeOH in $CHCl_3$), followed by hexane wash, afforded 200 mg of the product (99.41% yield).

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.72-8.28 (m, 2H), 7.70-7.48 (m, 2H), 7.42-7.25 (m, 2H), 5.30 (d, 1H), 4.48-4.20 (m, 1H), 4.18-3.82 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.2-1.0 (m, 1H), 0.7-0.1 (m, 4H)

90

LCMS purity: 97.58%, m/z = 342.3 (M+1)

Step 2: Preparation of Intermediate 1-(4-Cyclopropanecarbonyl-3-fluoro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-161b):



(I-161a) (I-161b)

MnO_2 (357 mg, 41.055 mmol) was added to 1-[4-(cyclopropyl-hydroxy-methyl)-3-fluoro-phenyl]-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-161a: 200 mg, 8.586 mmol) in DCM (20 mL) under nitrogen atmosphere and worked up in a manner similar to what has been described previously for example 160 (Step 2) to afford 175 mg of the product (60.13% yield).

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.56 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.76-7.65 (m, 1H), 7.60-7.47 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.22-3.82 (m, 4H), 2.80-2.60 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.18-0.93 (m, 4H)

LCMS purity: 98.34%, m/z = 339.7 (M+1)

Final Step: Preparation of 1-(3-Cyclopropyl-1H-indazol-6-yl)-3-(4-methylpyridin-3-yl)imidazolidin-2-one (161A):

1-(4-Cyclopropanecarbonyl-3-fluoro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-161b: 175 mg, 0.516 mmol) in hydrazine hydrate solution (10 mL) was taken in a reaction flask. The flask was refluxed at 120°C overnight. The reaction was monitored by TLC (5% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was cooled to room temperature and partitioned between ice water and chloroform. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated. Purification by column chromatography on silica gel (4% MeOH in $CHCl_3$), followed by hexane and ether wash, afforded 55 mg of the product (31.97% yield).

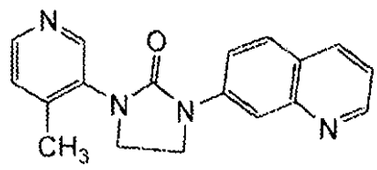
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 12.42 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.85-7.28 (m, 4H), 4.28-3.80 (m, 4H), 2.6-2.1 (m, 4H), 1.04-0.80 (m, 4H)

LCMS purity: 100.00%, m/z = 333.8 (M+1)

HPLC: 94.27%

Example 162

Preparation of 1-(4-methylpyridin-3-yl)-3-(quinolin-7-yl)imidazolidin-2-one (162A):



(162A)

Using the same reaction conditions as described in example 14, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 116 mg, 0.6554 mmol) was reacted with 7-bromo-quinoline (150 mg, 0.72098 mmol), 1, 4-dioxane (50 mL), copper iodide (12.4 mg, 0.06554 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (22.5 mg, 0.19638 mmol) and potassium phosphate (347.3 g, 1.6365 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$) afforded 130 mg of the product (65.3% yield).

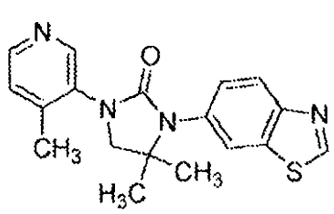
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.95-8.76 (m, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.48-8.22 (m, 3H), 8.06-7.82 (m, 2H), 7.50-7.32 (m, 2H), 4.32-4.12 (m, 2H), 4.10-3.90 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)

LCMS purity: 99.57%, m/z = 305.0 (M+1)

HPLC: 93.16%

Example 163

Preparation of 3-Benzothiazol-6-yl-4,4-dimethyl-1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (163A):



(163A)

Preparation of starting material 1-Chloro-2-isocyanato-2-methyl-propane:

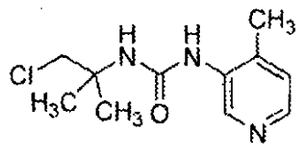
91

$SOCl_2$ (5.22 g, 44.23 mmol) was added dropwise to a stirred solution of 3-chloro-2,2-dimethyl-propionic acid (5 g, 36.76 mmol) in DCM (50 mL) at 0°C over a period of 5mins. This was followed by the addition of DMF (0.1 mL) and the resulting mixture was heated to 60°C for 3 hours. The reaction was monitored by TLC (5% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was concentrated and the crude product (6 g) was used in the next step without further purification.

Sodium azide (4.64 g, 71.38 mmol) was added to a solution of 3-chloro-2,2-dimethyl-propionyl chloride (6 g, 35.71 mmol) in 1,4-dioxane (15 mL) and water (15 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was monitored by TLC (5% ethylacetate in hexane). The reaction mixture was extracted with diethyl ether and the organic layer was dried over Na_2SO_4 to afford 3.5 g of the product (61.40% yield).

1-Chloro-2-isocyanato-2-methyl-propane (3.5 g, 20 mmol) in toluene (35 mL) was taken a reaction flask and flask was heated to 85°C for 1.30 hour. The reaction was monitored by TLC (5% ethylacetate in hexane). The crude product (3 g) was used in the next step without further purification.

Preparation of Intermediate 1-(2-Chloro-1,1-dimethyl-ethyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-urea (I-163a):



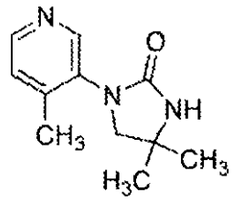
(I-163a)

4-Methyl-pyridin-3-ylamine (1.98 g, 18.33 mmol) was added to solution of 1-chloro-2-isocyanato-2-methyl-propane (3 g, 20.40 mmol) in toluene (30 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 days. The reaction was monitored by TLC (5% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was filtered and the residue was dried to afford 4.3 g of the product (87.75% yield).

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.70 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.9 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.4 (s, 6H)

LCMS purity: 76.36%, m/z = 242.0 (M+1)

Preparation of Intermediate 4,4-Dimethyl-1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-163b):



(I-163b)

1-(2-Chloro-1,1-dimethyl-ethyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-urea (I-163a: 1 g, 4.149 mmol) in dry THF (5 mL) was added dropwise to a stirred mixture of NaH (298 mg, 6.208 mmol) in dry THF (10 mL) under argon atmosphere over a period of 10 minutes at 0°C. The resulting reaction mixture was stirred for 2 hours. The reaction was monitored by TLC (5% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was partitioned between water and ethylacetate. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated to afford 800 mg of the product (94.33% yield).

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 8.4 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.3 (s, 6H)

LCMS purity: 100%, m/z = 205.7 (M+1)

Final Step: Preparation of 3-Benzothiazol-6-yl-4,4-dimethyl-1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (163A):

Using the same reaction conditions as described in example 14, 4,4-dimethyl-1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-163b: 150mg, 0.731mmol) was reacted with 6-iodo-benzothiazole (248mg, 0.950mmol), 1, 4-dioxane (10mL), copper iodide (13mg, 0.0682mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (31mg, 0.218mmol) and potassium phosphate (387mg, 1.825mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in $CHCl_3$) afforded 30mg of the product (12.14% yield).

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ 9.32 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.0-8.2 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.5 (s, 6H)

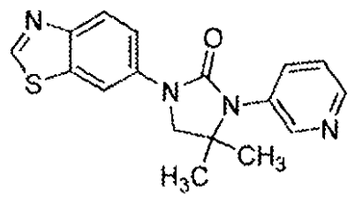
LCMS purity: 94.09%, m/z = 339.1 (M+1)

qr

HPLC: 89.11%

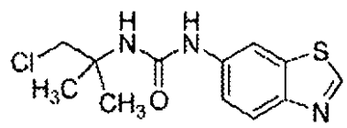
Example 164

Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-4,4-dimethyl-3-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one (164A):



(164A)

Preparation of Intermediate 1-Benzothiazol-6-yl-3-(2-chloro-1,1-dimethyl-ethyl)-urea (I-164a):



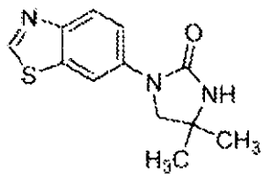
(I-164a)

Benzothiazol-6-ylamine (1.8 g, 12.00 mmol) was added portion wise to solution of 1-chloro-2-isocyanato-2-methyl-propane (2 g, 13.60 mmol) in toluene (20 mL) over a period of 5 minutes. The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 ½ days. The reaction was monitored by TLC (5% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was concentrated and extracted with ethylacetate. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in $CHCl_3$) afforded 630 mg of the product (16.57% yield).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.85 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.20-7.15 (dd, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 1.49 (s, 6H)

LCMS purity: 98.84%, m/z = 283.9 (M+1)

Preparation of Intermediate 1-Benzothiazol-6-yl-4,4-dimethyl-imidazolidin-2-one (I-64b):



(I-164b)

1-Benzothiazol-6-yl-3-(2-chloro-1,1-dimethyl-ethyl)-urea (I-164a: 620 mg, 2.18 mmol) in dry THF (5 mL) was added dropwise to a stirred mixture of NaH (78 mg, 3.25 mmol) in dry THF (5 mL) under argon atmosphere over a period of 10mins at 0°C. The resulting reaction mixture was stirred at room temperature for 45 minutes. The reaction was monitored by TLC (5% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was partitioned between chilled water and ethylacetate. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated to afford 410 mg of the product (77.35% yield).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.90 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.69-7.58 (dd, 1H), 5.0 (br s, 1H), 3.73 (s, 2H), 1.49 (s, 6H)

LCMS purity: 99.16%, m/z = 247.8 (M+1)

Final Step: Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-4,4-dimethyl-3-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one (164A):

Using the same reaction conditions as described in example 14, 1-benzothiazol-6-yl-4,4-dimethyl-imidazolidin-2-one (I-164b: 100 mg, 0.4048 mmol) was reacted with 3-bromo-pyridine (83 mg, 0.525 mmol), 1, 4-dioxane (10 mL), copper iodide (7 mg, 0.036 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (17 mg, 0.119 mmol) and potassium phosphate (214 mg, 1.009 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in $CHCl_3$) afforded 15 mg of the product (11.45% yield).

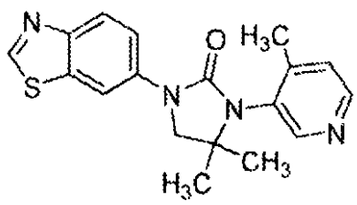
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.90 (s, 1H), 8.7-8.5 (br s, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.77-7.60 (m, 2H), 7.5-7.4 (m, 1H), 3.9 (s, 2H), 1.49 (s, 6H)

LCMS purity: 100%, m/z = 325.1 (M+1)

HPLC: 95.40%

Example 165

Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-4,4-dimethyl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (165A):



(165A)

Using the same reaction conditions as described in example 14, 1-benzothiazol-6-yl-4,4-dimethyl-imidazolidin-2-one (I-164b: 100 mg, 0.4048 mmol) was reacted with 3-iodo-4-methyl-pyridine (115 mg, 0.525 mmol), 1, 4-dioxane (10 mL), copper iodide (7 mg, 0.0368mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (18 mg, 0.1197 mmol) and potassium phosphate (214 mg, 1.0094 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in $CHCl_3$) afforded 6 mg of the product (4.8% yield).

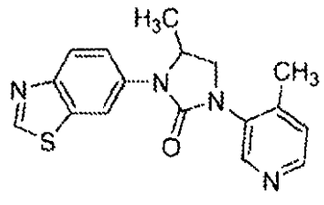
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.30 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.7-7.6 (dd, 1H), 3.8 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.49 (s, 6H)

LCMS purity: 94.22%, m/z = 339.1 (M+1)

HPLC: 86.98%

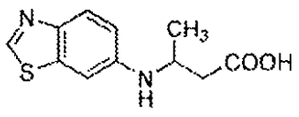
Example 166

Preparation of 3-Benzothiazol-6-yl-4-methyl-1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (166A):



(166A)

Preparation of Intermediate 3-(Benzothiazol-6-ylamino)-butyric acid (I-166a):



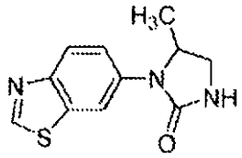
(I-166a)

3-Amino-butyric acid ethyl ester (2 g, 15.27 mmol), 6-iodo-benzothiazole (3.98 g, 15.27 mmol) and potassium carbonate (5.27 g, 38.18 mmol) were dissolved in DMF (50 mL) and the reaction mixture was purged with argon for 10 minutes. This was followed by the addition of copper iodide (290 mg, 1.527 mmol) and the resulting mixture was heated to 110 °C overnight. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in $CHCl_3$) which showed the presence of starting material. The reaction mixture was heated to 120°C for a further 24 hours. The reaction mixture was concentrated and adjusted the pH to 5 using acetic acid. The reaction mixture was partitioned between water and ethylacetate. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in $CHCl_3$) afforded 800 mg of the product (22.22% yield).

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 12.2 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 5.90-5.80 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.25-2.35 (m, 1H), 1.20 (d, 3H)

LCMS purity: 61.65%, m/z = 237.0 (M+1)

Preparation of Intermediate 1-Benzothiazol-6-yl-5-methyl-imidazolidin-2-one (I-166b):



(I-166b)

Triethylamine (1.129 g, 11.18 mmol) was added to a mixture of 3-(benzothiazol-6-ylamino)-butyric acid (I-166a: 800 mg, 3.39 mmol) in toluene (30 mL) and the reaction mixture was purged with argon for 10 minutes. This was followed by the addition of DPPA (2.796 g, 10.17 mmol) and the resulting mixture was heated to 100°C overnight. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in $CHCl_3$) which showed the presence of starting material. The reaction mixture was heated to 120°C for the next 24 hours. The reaction mixture was partitioned between water and ethylacetate. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$) afforded 600 mg of the product (75.95% yield).

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 9.25 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.0 (s, 1H), 4.6-4.5 (m, 1H), 3.6 (t, 1H), 3.0 (m, 1H), 1.2 (d, 3H)

LCMS purity: 81.90%, m/z = 234.0 (M+1)

Final Step: Preparation of 3-Benzothiazol-6-yl-4-methyl-1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (166A):

Using the same reaction conditions as described in example 14, 1-benzothiazol-6-yl-5-methyl-imidazolidin-2-one (I-166b: 150 mg, 0.644 mmol) was reacted with 3-iodo-4-methyl-pyridine (140.99 mg, 0.644 mmol), 1, 4-dioxane (10 mL), copper iodide (12.27 mg, 0.0644 mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (27.43 mg, 0.193 mmol) and potassium phosphate (341 mg, 1.61 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1.5% MeOH in DCM) afforded 50mg of the product (24.15% yield).

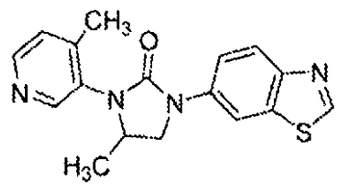
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.7-4.6 (m, 1H), 4.2-4.1 (m, 1H), 3.6-3.5 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.5 (d, 3H)

LCMS purity: 95.66%, m/z = 325.0 (M+1)

HPLC: 96.32%

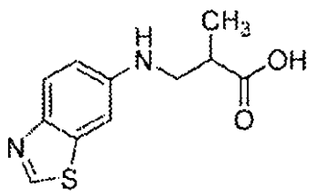
Example 167

Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-4-methyl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (167A):



(167A)

Step 1: Synthesis of Intermediate 3-(Benzothiazol-6-ylamino)-2-methyl-propionic acid (I-167a):



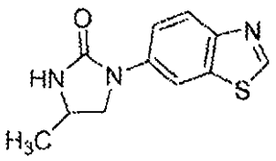
(I-167a)

2-Methyl-acrylic acid (0.63g, 0.00732mol) and Benzene-1,4-diol (0.029g, 0.000266mol) were added to a stirred solution of Benzothiazol-6-ylamine (1g, 0.00665mol) in toluene (6mL) under nitrogen atmosphere. The resulting reaction mass was heated at 70°C for 72 hours and further at 100°C for 48 hours. The reaction was monitored by TLC (5% methanol in chloroform). The reaction mixture was cooled to room temperature and partitioned between water and ethyl acetate. The organic layer was washed with brine solution, dried over Na_2SO_4 and concentrated to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (0.75% methanol in chloroform) afforded 0.43g of the product (26.87% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 12.25 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.20-6.05 (bs, 1H), 3.45-3.3 (m, 1H), 3.15-3.0 (m, 1H), 2.7 (q, 1H), 1.15 (d, 3H)

LCMS: 100%, m/z = 237.3 (M+1)

Step 2: Synthesis of Intermediate 1-Benzothiazol-6-yl-4-methyl-imidazolidin-2-one (I-167b):



(I-167b)

3-(Benzothiazol-6-ylamino)-2-methyl-propionic acid (I-167a: 500mg, 2.118mmol) was refluxed with triethylamine (1mL, 6.989mmol), DPPA (1.75g, 6.35mmol) and toluene (10mL) at 120°C in a sealed tube to afford the crude product. The reaction was monitored by TLC (5% methanol in chloroform). Purification by column

95

chromatography on silica gel (2% methanol in chloroform) afforded 350mg of the product (71.42% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 9.25(s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.9 -7.8 (dd, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.05 (t, 1H), 3.9-3.8 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 1.2 (d, 3H)

LCMS: 100%, m/z = 233.8 (M+H)

Final Step: Synthesis of 1-Benzothiazol-6-yl-4-methyl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (167A):

Using the same reaction conditions and work up as described in Example 1, step-3, 1-benzothiazol-6-yl-4-methyl-imidazolidin-2-one (I-167b: 150mg, 0.643mmol) was refluxed with 3-iodo-4-methyl-pyridine (155mg, 0.708mmol), copper iodide (12.21mg, 0.0643mmol), N,N'-dimethyl-cyclohexane-1,2-diamine (27.39mg, 0.192mmol), potassium phosphate (341.5mg, 1.607mmol) and 1, 4-dioxane (5mL) at 120°C for 12 hours to afford the crude product. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in chloroform). Purification by column chromatography on silica gel (3% methanol in chloroform) followed by preparative HPLC afforded 34mg of the product (16.66% yield).

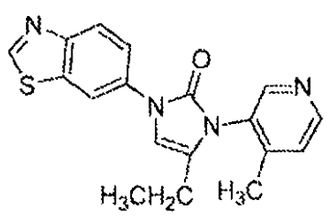
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.9 (s, 1H), 8.5-8.4 (bs, 2H), 8.35(d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.65(dd, 1H) 7.26 (s, 1H), 4.45-4.2 (m, 2H), 3.75 (t, 1H), 2.35(s, 3H), 1.34(d, 3H).

LCMS: 98.01%, m/z = 325 (M+1)

HPLC: 96.28%

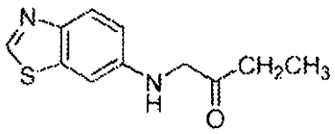
Example 168

Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-4-ethyl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-one (168A):



(168A)

Step 1: Synthesis of Intermediate 1-(Benzothiazol-6-ylamino)-butan-2-one (I-168a):



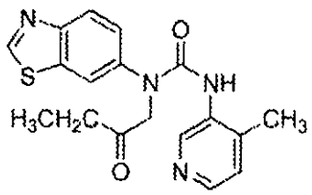
(I-168a)

Sodium acetate (300mg, 3.66mmol) and 1-bromo-butan-2-one (0.373mL., 3.66mmol) were added to a stirred solution of benzothiazol-6-ylamine (500mg, 3.328mmol) in methanol (10mL.) under nitrogen atmosphere. The resulting reaction mass was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction was monitored by TLC (20% ethyl acetate in hexane). The reaction mixture was filtered and the solid collected was dried under reduced pressure to afford 250mg of the product (32% yield).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz) δ: 8.9 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 6.9 (m, 1H), 6.3 (t, 1H), 4.1 (d, 2H), 2.5 (q, 2H), 1.0 (t, 3H)

LCMS: 50.40%, m/z = 221.0 (M+1).

Step-2: Synthesis of Intermediate 1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-1-(2-oxo-butyl)-urea (I-168b):



(I-168b)

(4-Methyl-pyridin-3-yl)-carbamic acid phenyl ester (165mg, 0.727mmol) and 1-(benzothiazol-6-ylamino)-butan-2-one (I-168a: 160mg, 0.727mmol) in toluene (10mL) were refluxed at 120°C under nitrogen atmosphere for 48 hours. The reaction was monitored by TLC (5% MeOH in chloroform). The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and partitioned between water and chloroform. The organic layer was washed with brine solution, dried over Na_2SO_4 and concentrated to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% methanol in chloroform) afforded 185mg of the product (71.98% yield).

LCMS: 99.81%, m/z = 355.2 (M+1)

96

Final Step: Synthesis of 1-Benzothiazol-6-yl-4-ethyl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-one (168A):

1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-1-(2-oxo-butyl)-urea (I-168b: 185mg, 0.522mmol) in toluene (15mL) was refluxed at 120°C for 20 hours. The reaction was monitored by TLC (5% MeOH in chloroform). The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the crude residue was purified by column chromatography on silica gel (2.5% methanol in chloroform) to afford 50mg of the product (28.57% yield).

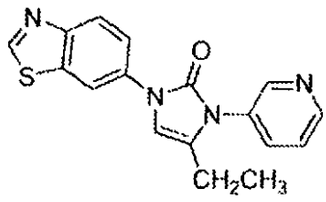
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.0 (s, 1H), 8.58-8.45(m, 3H), 8.2 (d, 1H) 7.75(dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 6.6 (s, 1H), 2.4-2.1 (m, 5H), 1.1(t, 3H).

LCMS: 100%, m/z = 337 (M+1)

HPLC: 98.76%

Example 169

Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-4-ethyl-3-pyridin-3-yl-1,3-dihydro-imidazol-2-one (169A):



(169A)

Triethylamine (0.2mL, 1.219mmol) and DPPA (0.3mL, 1.219mmol) were added to a solution of nicotinic acid (150mg, 1.219mmol) in toluene (12mL) under nitrogen atmosphere and stirred at room temperature for 1.5 hours. The reaction mixture was allowed to reflux at 70°C for 1.5 hours. The reaction was monitored by TLC (5% MeOH in DCM). This was followed by the addition of 1-(benzothiazol-6-ylamino)-butan-2-one (I-168a: 241mg, 1.097mmol) at room temperature. The resulting reaction mass was heated at 100°C overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature, concentrated under reduced pressure and the crude residue was partitioned between water and DCM. The organic layer was washed with water, brine solution, dried over Na_2SO_4

and concentrated to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1.5% methanol in chloroform) followed by preparative HPLC afforded 5mg of the product (1.5% yield).

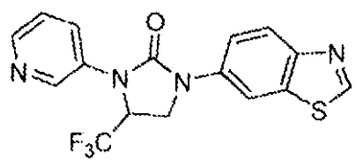
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.0 (s, 1H), 8.7 – 8.6 (m, 2H), 8.44 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.85 – 7.68 (m, 2H), 7.5 – 7.44 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 2.46 – 2.35 (q, 2H), 1.15 (t, 3H).

LCMS: 90.98%, m/z = 323.1 (M+1)

HPLC: 94.09%

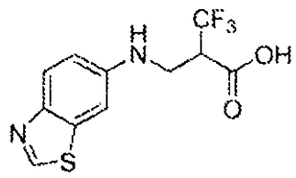
Example 170

Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-3-pyridin-3-yl-4-trifluoromethyl-imidazolidin-2-one (170A):



(170A)

Step-1: Synthesis of intermediate 2-(Benzothiazol-6-ylaminomethyl)-3,3,3-trifluoro-propionic acid (I-170a):



(I-170a)

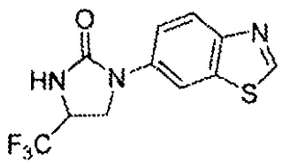
Benzothiazol-6-ylamine (1g, 6.66mmol) was reacted with 2-trifluoromethyl-acrylic acid (1.39g, 9.99mmol), benzene-1,4-diol (51.3mg, 0.46mmol) and toluene (10mL) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (30% ethyl acetate in hexane) afforded 380mg of the product (19.67% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 13.8-13.0 (bs, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.95-6.85 (dd, 1H), 3.75-3.50 (m, 3H)

LCMS: 100%, m/z = 291.1 (M+1)

a9

Step-2: Synthesis of Intermediate 1-Benzothiazol-6-yl-4-trifluoromethyl-imidazolidin-2-one (I-170b):



(I-170b)

2-(Benzothiazol-6-ylaminomethyl)-3,3,3-trifluoro-propionic acid (I-170a: 380mg, 1.3mmol) was refluxed with triethyl amine (433.29mg, 4.29mmol), DPPA (1.08g, 3.9mmol) and toluene (8mL) at 110°C for 72 hours to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1.5% methanol in chloroform) afforded 40mg of the product (10.72% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.93 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 5.68-5.58 (bs, 1H), 4.42-4.22 (m, 2H), 4.12-4.04 (m, 1H)

Final Step: Synthesis of 1-Benzothiazol-6-yl-3-pyridin-3-yl-4-trifluoromethyl-imidazolidin-2-one (170A)

Using the same reaction conditions and work up as described in example 1, step-3, 1-Benzothiazol-6-yl-4-trifluoromethyl-imidazolidin-2-one (I-170b: 50mg, 0.174mmol) was refluxed with 3-Bromo-pyridine (33mg, 0.209mmol), copper iodide (3.3mg, 0.0174mmol), Cyclohexane-1,2-diamine (6mg, 0.0522mmol), potassium phosphate (110mg, 0.522mmol) and 1, 4-Dioxane (2mL) at 120°C for 12 hours to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% methanol in chloroform) followed by n-pentane washing afforded 15mg of the product (23.8% yield).

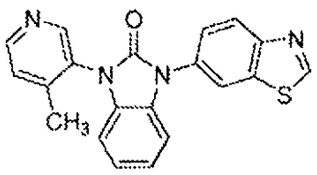
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.95(s, 1H), 8.92-8.4 (m, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.5 – 7.35 (bs, 1H), 5.1 – 4.9 (m, 1H), 4.4 (t, 1H), 4.25 (dd, 1H).

LCMS: 98.0%, m/z = 364.7 (M+1)

HPLC: 90.04%

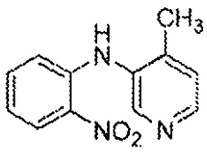
Example 171

Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-one (171A):



(171A)

Step-1: Synthesis of Intermediate (4-Methyl-pyridin-3-yl)-(2-nitro-phenyl)-amine (I-171a):

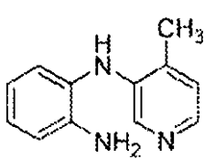


(I-171a)

1M LiHMDS solution (9.25mL, 9.25mmol) in THF was added drop wise to a cooled solution of 4-Methyl-pyridin-3-ylamine (1g, 9.25mmol) in THF (10mL) at 0°C under nitrogen atmosphere. The resulting mixture was added drop wise to a solution of 1-fluoro-2-nitro-benzene (0.98mL, 9.25mmol) in THF at 0°C. The resulting reaction mass was stirred at room temperature overnight. The reaction was monitored by TLC (50% ethyl acetate in hexane). The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by column chromatography on silica gel (50% ethyl acetate in hexane) to afford 600mg of the product (28.32% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.3 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.40-7.25 (m, 2H), 6.85-6.75 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

Step-2: Synthesis of Intermediate N-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-benzene-1,2-diamine (I-171b):



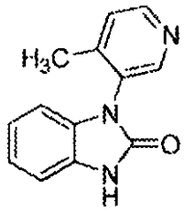
(I-171b)

98

10% Pd/C (100mg) was charged portion wise to a solution of (4-methyl-pyridin-3-yl)-(2-nitro-phenyl)-amine (I-171a: 600mg, 2.62mmol) in methanol (15mL) under nitrogen atmosphere. The resulting mixture was stirred at room temperature under hydrogen atmosphere for 2 hours. The reaction was monitored by TLC (80% ethyl acetate in hexane). The reaction mixture was filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford 525mg of the product (98.91% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 7.82 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.9-6.7 (m, 3H), 6.65-6.50 (m, 2H), 5.0-4.7 (bs, 2H), 2.2 (s, 3H)

Step-3: Synthesis of Intermeidate 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-one (I-171c):



(I-171c)

Triethylamine (0.76mL, 5.276mmol) was added to a solution of N-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-benzene-1,2-diamine (525mg, 2.638mmol) in THF (10mL) under nitrogen atmosphere. This was followed by the drop wise addition of triphosgene (313mg, 1.055mmol) in THF (10mL) at 0°C. The resulting suspension was stirred at room temperature for 1.5 hours. The reaction was monitored by TLC (50% ethyl acetate in hexane). The reaction mixture was quenched with ice and partitioned between water and ethyl acetate. The organic layer was washed with water, brine solution, dried over Na_2SO_4 and concentrated to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (50% ethyl acetate in hexane) afforded 270mg of the product (46.37% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.9 (s, 1H), 8.15-8.05 (m, 2H), 7.80-7.65 (m, 3H), 6.7 (dd, 1H), 5.8 (dd, 1H), 1.9 (s, 3H)

Final Step: Synthesis of 1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-one (171A):

Using the same reaction conditions and work up as described in Example 1, step-3, 1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-one (I-171c: 120mg, 0.53mmol) was refluxed with 6-Iodo-benzothiazole (167mg, 0.639mmol), copper iodide (10.13mg, 0.0533mmol), N,N'-Dimethyl-cyclohexane-1,2-diamine (22.7mg, 0.159mmol), potassium phosphate (339mg, 0.015mmol) and 1, 4-Dioxane (5mL) at 120°C for 12 hours to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% methanol in chloroform) followed by hexane washing afforded 20mg of the product (10.5% yield).

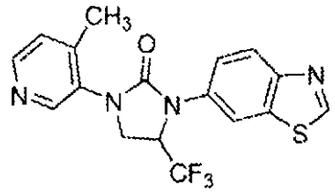
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 9.55(s, 1H), 8.7-8.6 (m,2H), 8.54 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.3 – 7.1 (m, 3H), 6.9 – 6.8 (m, 1H), 2.2 (s, 3H).

LCMS: 97.32%, m/z = 359.1(M+1)

HPLC: 95.78%

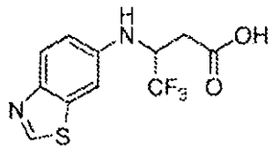
Example 172

Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-4-methyl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (172A):



(172A)

Step-1: Synthesis of Intermediate 3-(Benzothiazol-6-ylamino)-4,4,4-trifluoro-butyric acid (I-172a):



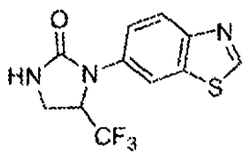
(I-172a)

Benzothiazol-6-ylamine (1g, 0.006mol) was reacted with 4,4,4-trifluoro-but-2-enoic acid (1.39g, 0.009mol), benzene-1,4-diol (0.05g, 0.00046mol) and toluene (50mL) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (15% ethyl acetate in hexane) afforded 1.02g of the product (53.68% yield).

99

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D_6): δ 12.6 (bs, 1H), 9.0 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.0 (dd, 1H), 6.6 (d, 1H), 4.8-4.6 (m, 1H), 2.9 (dd, 1H), 2.7-2.55 (m, 1H)

Step-2: Synthesis of Intermediate 1-Benzothiazol-6-yl-5-trifluoromethyl-imidazolidin-2-one (I-172b):



(I-172b)

3-(Benzothiazol-6-ylamino)-4,4,4-trifluoro-butyric acid (I-172a: 1g, 0.003mol) was refluxed with triethyl amine (0.4g, 0.0041mol), DPPA (1.1g, 0.004mol) and toluene (510mL) at 120°C to afford the crude product. The reaction was monitored by TLC (80% ethyl acetate in hexane). Purification by column chromatography on silica gel (40% ethyl acetate in hexane) afforded 0.62g of the product (63.2% yield).

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-D_6): δ 9.4(s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.5 (s, 1H), 5.65-5.5 (m, 1H), 3.85 (t, 1H), 3.5 (dd, 1H)

LCMS: 100.0%, (m/z) = 288.2 (M+1)

Final Step: Synthesis of 1-Benzothiazol-6-yl-4-methyl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (172A)

Using the same reaction conditions and work up as described in Example 1, step-3, 1-benzothiazol-6-yl-5-trifluoromethyl-imidazolidin-2-one (I-172b: 0.15g, 0.0005mol) was refluxed with 3-Iodo-4-methyl-pyridine (0.168g, 0.0007mol), copper iodide (0.01g, 0.00005mol), N,N'-Dimethyl-cyclohexane-1,2-diamine (0.01g, 0.000015mol), potassium phosphate (0.3g, 0.001mol) and 1, 4-dioxane (20mL) at 120°C for 12 hours to afford the crude product. The reaction was monitored by TLC (100% ethyl acetate). Purification by column chromatography on silica gel (2% methanol in DCM) afforded 75mg of the product (39.47% yield).

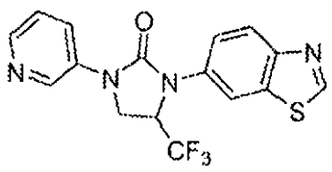
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.04 (s, 1H), 8.82 - 8.6 (bs, 1H), 8.5 – 8.3 (bs, 1H), 8.28 – 8.12 (m, 3H), 7.52 (dd, 1H), 7.4 – 7.28 (bs, 1H), 5.05 – 4.9 (m, 1H), 4.35 (t, 1H), 3.96 (dd, 1H), 2.4 (s, 3H).

LCMS: 98.43%, m/z = 378.7 (M+1)

HPLC: 96.49%

Example 173

Preparation of 3-Benzothiazol-6-yl-1-pyridin-3-yl-4-trifluoromethyl-imidazolidin-2-one (173A):



(173A)

Using the same reaction conditions and work up as described in Example 1, step-3, 1-benzothiazol-6-yl-5-trifluoromethyl-imidazolidin-2-one (I-172b: 0.1g, 0.0004mol) was refluxed with 3-bromo-pyridine (0.085g, 0.0005mol), copper iodide (0.0076g, 0.00004mol), N,N'-dimethyl-cyclohexane-1,2-diamine (0.017g, 0.00012mol), potassium phosphate (0.22g, 0.0012mol) and 1, 4-dioxane (20mL) at 120°C for 12 hours to afford the crude product. The reaction was monitored by TLC (100% ethyl acetate). Purification by column chromatography on silica gel (2% methanol in DCM) afforded 54mg of the product (45.2% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.04 (s, 1H), 8.82 - 8.6 (bs, 1H), 8.5 – 8.36 (bs, 1H), 8.28 – 8.12 (m, 3H), 7.52 (dd, 1H), 7.4 – 7.28 (bs, 1H), 5.05 – 4.9 (m, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.1 (dd, 1H).

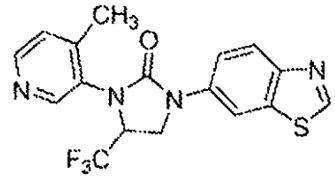
LCMS: 99.42%, m/z = 364.7 (M+1)

HPLC: 96.05%

Example 174

Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-4-trifluoromethyl-imidazolidin-2-one (174A):

1100



(174A)

1-Benzothiazol-6-yl-4-trifluoromethyl-imidazolidin-2-one (I-170b: 100mg, 0.348mmol) was reacted with 3-iodo-4-methyl-pyridine (83.9mg, 0.383mmol), $Pd_2(dba)_3$ (15.9mg, 0.0174mmol), Xantphos (30.2mg, 0.0528mmol), cesium carbonate (170mg, 0.152mmol) and 1,4-dioxane (10mL) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% methanol in chloroform) followed by preparative HPLC afforded 10mg of the product (7.5% yield).

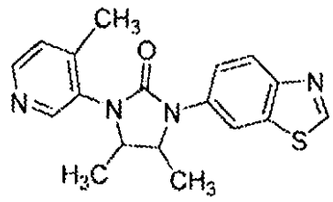
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.2-9.05 (bs, 1H), 8.74-8.58 (bs, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.1-8.03 (m, 1H), 7.96 – 7.7 (m, 2H), 4.65 – 4.1 (m, 3H), 2.86 (s,3H).

LCMS: 95.13%, m/z = 379 (M+1)

HPLC: 76.33%

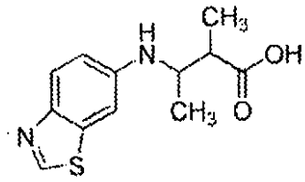
Example 175

Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-4,5-dimethyl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (175A):



(175A)

Step-1: Synthesis of Intermediate 3-(Benzothiazol-6-ylamino)-2-methyl-butyric acid (I-175a):

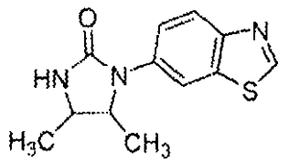


(I-175a)

Benzothiazol-6-ylamine (1g, 6.667mmol) was reacted with 2-methyl-but-2-enoic acid (1g, 9.99mmol), benzene-1,4-diol (51.38mg, 0.467mmol) and toluene (6mL) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (50% ethyl acetate in hexane) afforded 100mg of the product (6.02% yield).

LCMS: 59.05%, m/z = 251 (M+1)

Step-2: Synthesis of Intermediate 1-Benzothiazol-6-yl-4,5-dimethyl-imidazolidin-2-one (I-175b):



(I-175b)

3-(Benzothiazol-6-ylamino)-2-methyl-butyric acid (I-175a: 100mg, 0.4mmol) was refluxed with triethyl amine (0.067mL, 0.48mmol), DPPA (0.107mL, 6.35mmol) and toluene (3mL) at 120°C in a sealed tube to afford the crude product. The reaction was monitored by TLC (80% ethyl acetate in hexane). Purification by column chromatography on silica gel (40% ethyl acetate in hexane) afforded 50mg of the product (50.6% yield).

LCMS: 79.64%, m/z = 248 (M+1)

Final Step: Synthesis of 1-Benzothiazol-6-yl-4,5-dimethyl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (175A):

Using the same reaction conditions and work up as described in Example 1, step-3, 1-benzothiazol-6-yl-4,5-dimethyl-imidazolidin-2-one (I-175b: 50mg, 0.202mmol) was refluxed with 3-iodo-4-methyl-pyridine (44.33mg, 0.202mmol), copper iodide (3.85mg, 0.0202mmol), N,N'-dimethyl-cyclohexane-1,2-diamine (0.0095mL, 0.061mmol), potassium phosphate (107.2mg, 0.506mmol) and 1, 4-dioxane (5mL) at 120°C for 16 hours to afford the crude product. The reaction was monitored by TLC (100% ethyl acetate). Purification by column chromatography on silica gel (60% ethyl acetate in hexane) followed by preparative HPLC afforded 6mg of the product (8.76% yield).

101

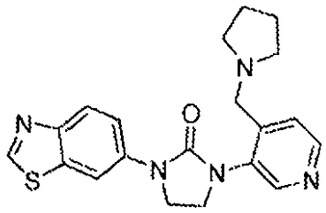
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.95 (s, 1H), 8.5 – 8.4 (m, 2H), 8.16 – 8.1 (m, 2H), 7.59-7.5 (dd, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.2 – 4.1 (m, 1H), 3.92 – 3.82 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.46 (d, 3H), 1.3 (d, 3H).

LCMS: 100.00%, m/z = 339 (M+1)

HPLC: 95.46%

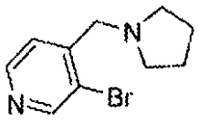
Example 176

Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (176A):



(176A)

Step 1: Synthesis of Intermediate 3-Bromo-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridine (I-176a):



(I-176a)

Acetic acid (0.1mL) was added to a stirred solution of 3-bromo-pyridine-4-carbaldehyde (220mg, 1.18mmol) and pyrrolidine (0.11mL, 1.34mmol) in DCE (15mL) under nitrogen atmosphere and stirred at room temperature for 2 hours. This was followed by addition of $NaBH(OAc)_3$ (342mg, 1.612mmol) at 0°C over a period of 10 minutes. The resulting reaction mass was stirred for 12 hours at room temperature. The reaction was monitored by TLC (30% ethyl acetate in hexane). The reaction mixture was washed with $NaHCO_3$ solution and extracted using ethyl acetate. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated to afford 275mg of the product (98.2% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.63 (s, 1H), 8.46 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.6 (m, 4H), 1.84 (m, 4H)

Final Step: Synthesis of 1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (176A):

Using the same reaction conditions and work up as described in Example 1, step-3, 3-bromo-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridine (I-176a: 290mg, 1.205mmol) was refluxed with 1-benzothiazol-6-yl-imidazolidin-2-one (I-84b: 220mg, 1.004mmol), copper iodide (19mg, 0.1004mmol), N,N'-Dimethyl-cyclohexane-1,2-diamine (42.7mg, 0.301mmol), potassium phosphate (640mg, 3.012mmol) and 1, 4-dioxane (15mL) at 120°C for 12 hours to afford the crude product. The reaction was monitored by TLC (5% MeOH in DCM). Purification by column chromatography on silica gel (5% MeOH in chloroform) followed by preparative HPLC afforded 72mg of the product (18.9% yield).

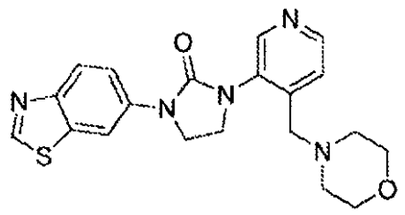
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.9 (s, 1H), 8.6-8.5 (m, 2H), 8.38 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H) 7.54(d, 1H), 4.2-3.95 (m, 4H), 3.7 (s, 2H), 2.5 (bs, 4H), 1.8(m, 4H).

LCMS: 98.39%, m/z = 380.1 (M+1)

HPLC: 99.11%

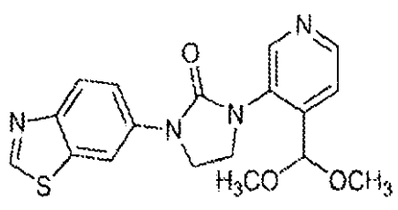
Example 177

Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (177A):



(177A)

Step 1: Synthesis of Intermediate 1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-dimethoxymethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-177a):



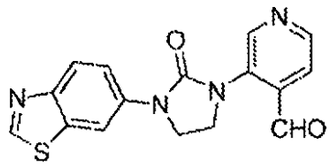
(I-177a)

101

Using the same reaction conditions and work up as described in Example 1, step-3, 1-benzothiazol-6-yl-imidazolidin-2-one (I-84b: 515mg, 2.35mmol) was refluxed with 3-bromo-4-dimethoxymethyl-pyridine (600mg, 2.584mmol), copper iodide (44.7mg, 0.2312mmol), N,N'-dimethyl-cyclohexane-1,2-diamine (80.8mg, 0.7405mmol), potassium phosphate (1.4g, 7.046mmol) and 1, 4-dioxane (20mL) at 110°C for 12 hours to afford the crude product. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in chloroform). Purification by column chromatography on silica gel (2% methanol in chloroform) afforded 460mg of the product (52.9% yield).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.9 (s, 1H), 8.6 (bs, 2H), 8.4 (d, 1H), 8.14-8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.64-7.6 (bs, 1H), 5.7 (s, 1H), 4.2-4.12 (m, 2H), 4.0-3.95 (m, 2H), 3.35 (s, 6H)

Step 2: Synthesis of 3-(3-Benzothiazol-6-yl-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-pyridine-4-carbaldehyde (I-177b):



(I-177b)

PTSA (2.2g, 11.672mmol) was added to a stirred solution of 1-benzothiazol-6-yl-3-(4-dimethoxymethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-177a: 460mg, 1.2418mmol) in acetone (20mL) and water (20mL). The resulting reaction mass was stirred for 48 hours at room temperature. The reaction was monitored by TLC (5% methanol in chloroform). The reaction mixture was concentrated, the residue was diluted with ice-water, basified with saturated $NaHCO_3$ solution and extracted using ethyl acetate. The aqueous layer was filtered and the solid collected was dried under reduced pressure. The solid was dissolved in methanol and chloroform, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to afford 400mg of the product (99.5% yield).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO): δ 9.9 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 4.3-4.15 (m, 4H)

Final Step: Synthesis of 1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (177A):

Morpholine (0.032mL, 0.3699mmol) was added to a stirred solution of 3-(3-Benzothiazol-6-yl-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-pyridine-4-carbaldehyde (I-177b: 100mg, 0.3082mmol) in acetic acid (2mL) and stirred at room temperature for 4 hours. This was followed by the addition of $NaBH(OAc)_3$ (98mg, 0.4624mmol). The resulting reaction mass was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction was monitored by TLC (10% methanol in chloroform). The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, added ice, basified using saturated $NaHCO_3$ solution and extracted using ethyl acetate. The organic layer was washed with water, brine solution, dried over Na_2SO_4 and concentrated. Purification by column chromatography on silica gel (2% methanol in chloroform) followed by preparative HPLC afforded 25mg of the product (20.6% yield).

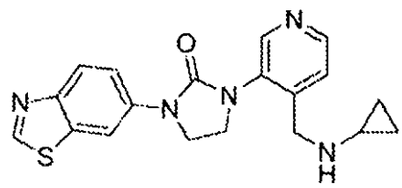
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.9 (s, 1H), 8.58-8.5 (m, 2H), 8.34(d, 1H), 8.12(d, 1H) 7.7 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 4.2-4.14(m, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.7 (t, 4H), 3.6 (s, 2H), 2.44(t, 4H) .

LCMS: 99.10%, m/z = 396.1 (M+1)

HPLC: 95.64%

Example 178

Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-cyclopropylaminomethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (178A):



(178A)

3-(3-Benzothiazol-6-yl-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-pyridine-4-carbaldehyde (I-177b: 100mg, 0.3083mmol) was reacted with $NaBH(OAc)_3$ (98mg, 0.4624mmol), Cyclopropylamine (0.032mL, 0.462mmol) and acetic acid (5mL) at room temperature for 12 hours to afford the crude product. The reaction was monitored by TLC (5% methanol in chloroform). Purification by column chromatography on silica gel (2% methanol in chloroform) followed by preparative HPLC afforded 13mg of the product (11.6% yield).

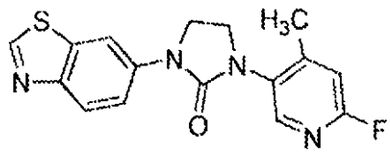
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.9 (s, 1H), 8.6-8.5 (m, 2H), 8.35(s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H) 7.5 (d, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.05(m, 2H), 3.9 (s, 2H), 2.25-2.15 (m, 1H), 0.5-0.3 (m, 4H).

LCMS: 98.17%, m/z = 366.1 (M+1)

HPLC: 93.36%

Example 179

Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-3-(6-fluoro-4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (179A):



(179A)

1-Benzothiazol-6-yl-imidazolidin-2-one (I-84b: 150mg, 0.6849mmol) was reacted with 5-bromo-2-fluoro-4-methyl-pyridine (130mg, 0.6849mmol), 1, 4-dioxane (5mL), copper iodide (13mg, 0.06849mmol), *trans* -N,N'-dimethyl-cyclohexane-1,2-diamine (32.3ml , 0.2054mmol) and potassium phosphate (362.9mg, 1.7122mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (60% ethylacetate in hexane) afforded 65mg of the product (28.9% yield).

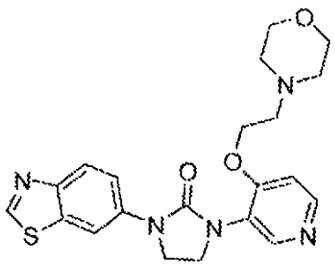
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.9 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.16-8.1 (m, 2H), 7.68 (dd, 1H), 6.9 (d, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 2.4 (s, 3H).

LCMS: 98.93%, m/z = 328.9 (M+1)

HPLC: 98.02%

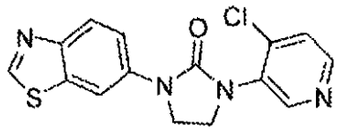
Example 180

Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-pyridin-3-yl]-imidazolidin-2-one (180A):



(180A)

Step 1: Preparation of Intermediate 1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-chloro-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-180a):



(I-180a)

Using the same reaction conditions and work up as described in Example 1, step-3, 1-benzothiazol-6-yl-imidazolidin-2-one (I-84b: 800mg, 3.653mmol) was refluxed with 3-bromo-4-chloro-pyridine (879mg, 4.566mmol), copper iodide (70mg, 0.365mmol), cyclohexane-1,2-diamine (125mg, 1.0958mmol), potassium phosphate (2.32g, 10.958mmol) and 1, 4-Dioxane (50mL) at 110°C for 12 hours to afford the crude product. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in chloroform). Purification by column chromatography on silica gel (1.5% methanol in chloroform) afforded 715mg of the product (60% yield).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.9 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 4.22 – 4.14 (m, 2H), 4.06 – 4.0 (m, 2H).

LCMS: 96.70%, m/z = 331 (M+1)

HPLC: 95.64%.

Final Step: Synthesis of 1-Benzothiazol-6-yl-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-pyridin-3-yl]-imidazolidin-2-one (180A):

1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-chloro-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-180a: 100mg, 0.3023mmol) was refluxed with 2-morpholin-4-yl-ethanol (60mg, 0.4534mmol), potassium hydroxide (68mg, 1.2092mmol), potassium carbonate (42mg, 0.3023mmol), 18-crown-ether (8mg, 0.0302mmol) and toluene (3mL) at 120°C to afford the crude

product. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in chloroform). Purification by column chromatography on silica gel (3.5% methanol in chloroform) followed by hexane wash and ether wash afforded 8.5mg of the product (6.6% yield).

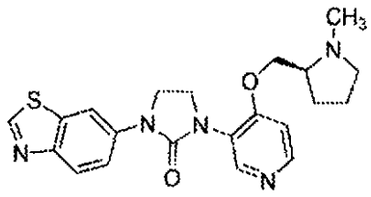
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.9 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.54(d, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.1 (d, 1H) 7.7 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.24(t, 2H), 4.32- 3.94(m, 4H), 3.64 (t, 4H), 2.82(t, 2H), 2.58-2.48 (m, 4H)

LCMS: 94.37%, m/z = 426 (M+1)

HPLC: 91.83%

Example 181

Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-3-[4-(1-methyl-pyrrolidin-2-ylmethoxy)-pyridin-3-yl]-imidazolidin-2-one (181A):



(181A)

1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-chloro-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-180a: 100mg, 0.3023mmol) was added to a stirred mixture of KOH (68mg, 1.2092mmol), K_2CO_3 (42mg, 0.3023mmol) and toluene (3mL) and the reaction mixture was stirred at RT for 5mins. This was followed by the addition of (1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-methanol (52mg, 0.4534mmol) and 18 crown ether (8mg, 0.0302mmol) and the resulting mixture was refluxed for 24hrs. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was concentrated and the concentrate was partitioned between ethylacetate and water. The organic layer was washed with water, brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. Purification by preparative HPLC afforded 6mg of the product (5% yield).

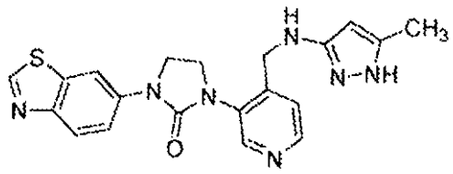
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.9 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.1 (d, 1H) 7.7 (dd, 1H), 6.9 (d, 1H), 4.2-3.9 (m, 7H), 3.1 (t, 1H), 2.7 (bs, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.35-2.2 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.85-1.7 (m, 2H).

LCMS: 100%, m/z = 410 (M+1)

HPLC: 96.12%

Example 182

Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-3-{4-[(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-methyl]-pyridin-3-yl}-imidazolidin-2-one (182A):



(182A)

3-(3-benzothiazol-6-yl-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-pyridine-4-carbaldehyde (I-177b: 100mg, 0.308mmol) was reacted with $NaBH(OAc)_3$ (131mg, 0.616mmol), 5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamine (40mg, 0.370mmol) and acetic acid (10mL) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (5% MeOH in $CHCl_3$), followed by preparative HPLC afforded 4mg of the product (7.7% yield).

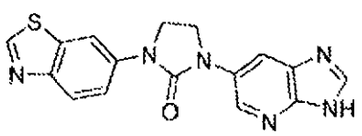
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.18 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.6 (d, 1H), 5.5(s, 1H), 4.5 (s, 2H), 4.3-4.05 (m, 4H), 2.15 (s, 3H).

LCMS: 100%, m/z = 405.9 (M+1)

HPLC: 80.60%

Example 183

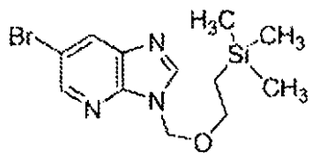
Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-imidazolidin-2-one (183A):



(183A)

Step 1: Synthesis of Intermediate 6-Bromo-3-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine (I-183a):

105

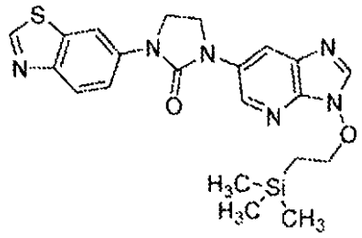


(I-183a)

(2-Chloromethoxy-ethyl)-trimethyl-silane (508.6mg, 3.0456mmol), catalytic amount of benzyl triethyl-ammonium chloride and NaOH (203.04mg, 5.076mmol) were added to a solution of 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]pyridine (500mg, 2.538mmol) in DCM (10mL) at 0°C. The resulting mixture was stirred room temperature for 6 hours. The reaction was monitored by TLC (80% ethylacetate in hexane). The reaction mixture was partitioned between DCM and water. The organic layer was washed with water, brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. Purification by column chromatography on silica gel (20% ethylacetate in hexane) afforded 120mg of the product (14.4% yield).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.48 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.7-3.5 (t, 2H), 1.0-0.9 (t, 2H), -0.09-0.00 (m, 9H).

Step 2: Synthesis of Intermediate 1-Benzothiazol-6-yl-3-[3-(2-trimethylsilanyl-ethoxy)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl]-imidazolidin-2-one (I-183b):



(I-183b)

1-Benzothiazol-6-yl-imidazolidin-2-one (I-84b: 80.3mg, 0.3669mmol) was reacted with 6-bromo-3-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine (I-183a: 120mg, 0.3669mmol), 1, 4-dioxane (5mL), copper iodide (6.9mg, 0.03669mmol), trans N,N'-dimethyl-cyclohexane-1,2-diamine (17.3mL, 0.1100mmol) and potassium phosphate (194.4mg, 0.9172mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in DCM) afforded 100mg of the product (58.4% yield).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.0-8.8 (m, 2H), 8.5-8.1 (m, 4H), 7.7 (d, 1H), 5.7 (bs, 2H), 4.2 (bs, 4H), 3.6 (t, 2H), 0.95 (t, 2H), -0.09-0.00 (m, 9H).

Final Step: Synthesis of 1-Benzothiazol-6-yl-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-imidazolidin-2-one (183A):

1,4-Dioxane HCl (5ml) was added to 1-benzothiazol-6-yl-3-[3-(2-trimethylsilanyl-ethoxy)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl]-imidazolidin-2-one (I-183b: 100mg, 0.2145mmol) and the resulting mixture was stirred room temperature for 6 hours. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in DCM). The reaction mixture was concentrated and washed with diethyl ether. Purification by preparative HPLC afforded 20mg of the product (25.4% yield).

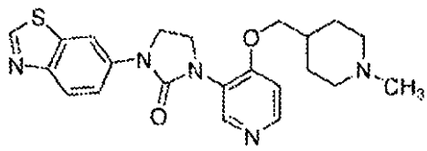
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6): δ 13.2 (s, 0.5H), 12.6 (s, 0.5H), 9.3 (s, 1H), 8.7 (dd, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.3 (dd, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.0 (dd, 1H), 4.2 (s, 4H).

LCMS: 75.25%, m/z = 337 (M+1)

HPLC: 95.02%

Example 184

Synthesis of 1-Benzothiazol-6-yl-3-[4-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyridin-3-yl]-imidazolidin-2-one (184A):



(184)

1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-chloro-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-180a: 150mg, 0.4534mmol) was reacted with (1-methyl-piperidin-4-yl)-methanol (88mg, 0.6801mmol), KOH (101mg, 1.8138mmol), K_2CO_3 (63mg, 0.4534mmol) and toluene (6mL) to afford crude product. Purification by column chromatography on silica gel (10% MeOH in $CHCl_3$), followed by preparative HPLC afforded 10mg of the product (5% yield).

106

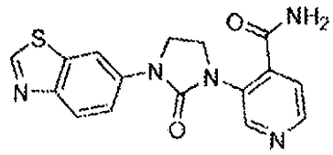
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.9 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 6.9 (d, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 4H), 2.9 (d, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.0-1.75 (m, 5H), 1.5 (t, 2H).

LCMS: 100%, m/z = 424.2 (M+1)

HPLC: 98.88%

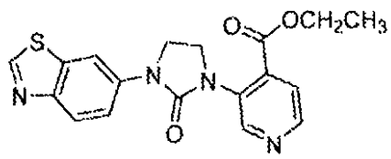
Example 185

Preparation of 3-(3-Benzothiazol-6-yl-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-isonicotinamide (185A):



(185A)

Step 1: Synthesis of 3-(3-Benzothiazol-6-yl-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-isonicotinic acid ethyl ester (I-185a):



(I-185a)

1-Benzothiazol-6-yl-imidazolidin-2-one (I-84b: 0.25g, 1.1mmol) was reacted with 3-bromo-isonicotinic acid ethyl ester (0.28g, 1.2mmol), 1, 4-dioxane (30mL), copper iodide (0.065g, 0.3mmol), trans N,N'-dimethyl-cyclohexane-1,2-diamine (0.048g, 0.3mmol) and potassium phosphate (0.81g, 2.8mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (100% $CHCl_3$) afforded 160mg of the product (38.2% yield).

LC-MS (m/z), 61.53%, 369.0 (m+1)

Final Step: Synthesis of 3-(3-Benzothiazol-6-yl-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-isonicotinamide (185A):

3-(3-Benzothiazol-6-yl-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-isonicotinic acid ethyl ester (I-185a: 0.16g, 0.4mmol) in methanolic ammonia (20mL) was taken in a reaction flask and the flask was heated to 40°C overnight. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH

in $CHCl_3$). The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated. The concentrate was partitioned between DCM and water. The organic layer was washed with water, brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. Purification by column chromatography on silica gel (10% MeOH in $CHCl_3$) afforded 40mg of the product (28.57% yield).

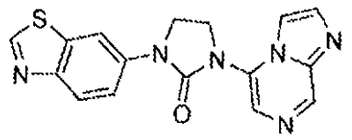
^{1}H NMR (400 MHz, $DMSOd_6$): δ 9.3 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.1- 7.9 (m, 3H) 7.6 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 4.1 (s, 4H).

LCMS: 100%, m/z = 339.9 (M+1)

HPLC: 88.41%

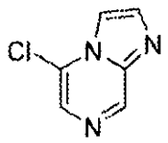
Example 186

Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-3-imidazo[1,2-a]pyrazin-5-yl-imidazolidin-2-one (186A):



(186)

Synthesis of Intermediate 5-Chloro-imidazo[1,2-a]pyrazine (I-186a):



(I-186a)

$NaHCO_3$ (4.215g, 50.1736mmol) and IPA (40mL) were added to a mixture of 2-bromo-1,1-dimethoxy-ethane (6.37mL, 10.8066mmol), 40% HBr (475mL, 2.3157mmol) and 2 drops of water previously refluxed for 1hr. The reaction mixture was stirred for 5mins and filtered. To the filtrate was added 6-chloro-pyrazin-2-ylamine (1g, 7.7190mmol) and the resulting mixture was refluxed for overnight. The reaction was monitored by TLC (50% ethylacetate in hexane). The reaction mixture was neutralized with Na_2CO_3 and partitioned between ethylacetate and water. The organic layer was washed with water, brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. Purification by column

107

chromatography on silica gel (1-2% MeOH in $CHCl_3$) afforded 300mg of the product (25.31% yield).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.05 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92-7.85 (m, 2H).

LCMS: 97.85%, m/z = 154.0 (M+1)

Final Step: Synthesis of 1-Benzothiazol-6-yl-3-imidazo[1,2-a]pyrazin-5-yl-imidazolidin-2-one (186A):

1-benzothiazol-6-yl-imidazolidin-2-one (I-84b: 240mg, 1.0945mmol) was reacted with 5-chloro-imidazo[1,2-a]pyrazine (I-186a: 202mg, 1.3135mmol), 1, 4-dioxane (3mL), copper iodide (24mg), trans N,N'-dimethyl-cyclohexane-1,2-diamine (48mg) and potassium phosphate (581mg, 2.7364mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$), followed by preparative HPLC afforded 13mg of the product (3.53% yield).

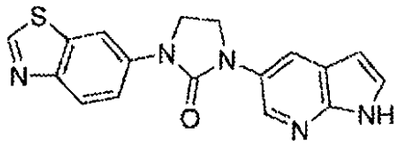
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.9 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85 (d, 1H) 7.75-7.7 (m, 3H), 4.5 (t, 2H), 4.1 (t, 2H).

LCMS: 100%, m/z = 337 (M+1)

HPLC: 91.78%

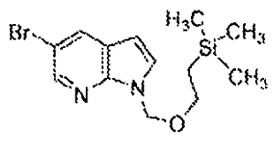
Example 187

Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-imidazolidin-2-one (187A):



(187A)

Step 1: Synthesis of 5-Bromo-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (I-187a):

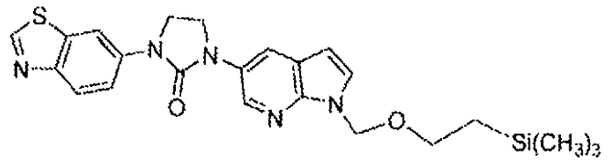


(I-187a)

5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (0.3g, 1.6mmol) was reacted with (2-chloromethoxy-ethyl)-trimethyl-silane (0.35g, 2.1mmol), catalytic amount of benzyl triethyl-ammonium chloride and NaOH (0.2g, 5.2mmol) and DCM (20mL) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (20% ethylacetate in hexane) afforded 0.32g of the product (64.2% yield).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.36 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 5.6 (s, 2H), 3.5 (t, 2H), 0.9 (t, 2H), -0.95 (m, 9H)

Step 2: Synthesis of Intermediate 1-(benzothiazol-6-yl)-3-(1-((2-(trimethylsilyl)-ethoxy)methyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)imidazolidin-2-one (I-187b):



(I-187b)

1-Benzothiazol-6-yl-imidazolidin-2-one (I-84b: 0.2g, 0.9mmol) was reacted with 5-bromo-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (I-187a: 0.32g, 1.0mmol), 1, 4-dioxane (15mL), copper iodide (0.052g, 0.2mmol), *trans* N,N'-dimethyl-cyclohexane-1,2-diamine (0.038g, 0.27mmol) and potassium phosphate (0.65g, 2.2mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1.5% methanol in DCM) afforded 0.22g of the product (52.3% yield).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.9 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.5 (s, 1H), 5.7 (s, 2H), 4.1 (s, 4H), 3.55 (t, 2H), 0.9 (t, 2H), -0.95 (s, 9H)

Final Step: Synthesis of 1-Benzothiazol-6-yl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-imidazolidin-2-one (187A):

1,4-Dioxane HCl (10ml) was added to 1-(benzothiazol-6-yl)-3-(1-((2-(trimethylsilyl)-ethoxy)methyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)imidazolidin-2-one (I-187b: 0.07g, 0.19mmol) and the resulting mixture was heated to 110°C for 2 days. The reaction was monitored by TLC (20% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was basified with Na_2CO_3 solution (pH~8), cooled to room temperature, concentrated and the

108

concentrate was washed with diethyl ether. Purification by preparative HPLC afforded 1.7mg of the product (25.6% yield).

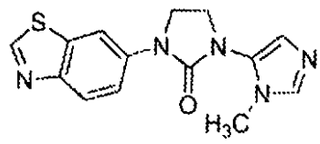
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.9 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.1 (d, 1H) 7.7 (dd, 1H), 7.35 (t, 1H), 6.55 (m, 1H), 4.2 (s, 4H).

LCMS: 97.14%, m/z = 336 (M+1)

HPLC: 87.78%

Example 188

Synthesis of 3-Benzothiazol-6-yl-3'-methyl-4,5-dihydro-3H,3'H-[1,4']biimidazolyl-2-one (179A):



(179A)

1-Benzothiazol-6-yl-imidazolidin-2-one (I-84b: 150mg, 0.6849mmol) was reacted with 5-bromo-1-methyl-1H-imidazole (121.3mg, 0.753mmol), 1, 4-dioxane (5mL), copper iodide (12.99mg, 0.0684mmol), trans N,N'-dimethyl-cyclohexane-1,2-diamine (29.176mg, 0.205mmol) and potassium phosphate (435.01mg, 2.05mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$) afforded 85mg of the product (41.64% yield).

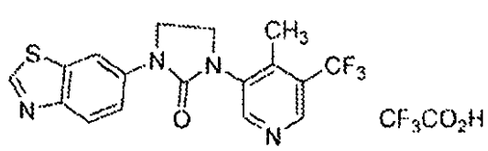
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.9 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.5-7.4 (brs, 1H), 7.0 (brs, 1H), 4.1 (t, 2H), 3.9 (t, 2H), 3.6 (s, 3H).

LCMS: 100%, m/z = 299.8 (M+1)

HPLC: 98.52%

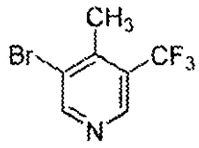
Example 189

Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-methyl-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one trifluoro-acetic acid (189A):



(189A)

Step 1: Synthesis of 3-Bromo-4-methyl-5-trifluoromethyl-pyridine (I-189a):



(I-189a)

n-Butyl Lithium (1.9mL, 3.044mmol) was added to a solution of DIPA (335.7mg, 3.318mmol) in THF (6mL) at -78°C. The reaction mixture was stirred at -10°C for 10 minutes. This was followed by the addition of 3-bromo-5-trifluoromethyl-pyridine (500mg, 2.212mmol) in THF (3mL) at -100°C. The reaction mixture was stirred for a further 15 minutes at -90°C and was followed by the addition of methyl iodide (557.0mg, 3.924mmol) in THF (2mL) at -78°C with stirring over a period of 30 minutes. The reaction was monitored by TLC (5% ethyl acetate in hexane). The reaction mixture was quenched with aqueous $NaHCO_3$ solution and extracted with ethyl acetate (100mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated. Purification by column chromatography on silica gel (2% ethylacetate in hexane) afforded 95mg of the product (17.92% yield). LCMS: m/z = 239.8 (M+1)

Final Step: Synthesis of 1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-methyl-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one trifluoro-acetic acid (189A):

1-Benzothiazol-6-yl-imidazolidin-2-one (I-84b: 80mg, 0.365mmol) was reacted with 3-bromo-4-methyl-5-trifluoromethyl-pyridine (I-189a: 90mg, 0.365mmol), 1, 4-dioxane (5mL), copper iodide (6.95mg, 0.0365mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (12.5mg, 0.1095mmol) and potassium phosphate (232.4mg, 1.095mmol) to afford the crude product. Purification by preparative HPLC afforded 5mg of the product (3.6% yield).

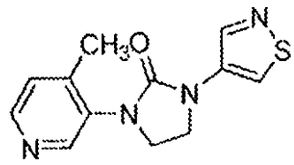
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 9.05-8.65 (m, 3H), 8.35 (s, 1H), 8.25-8.05 (m, 1H), 7.78-7.58 (m, 1H), 4.32-4.12 (m, 2H), 4.12-3.91 (m, 2H), 2.49 (s, 3H)

LCMS purity: 100%, m/z = 378.9 (M+1)

HPLC: 93.5%

Example 190

Preparation of 1-Isothiazol-4-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (190A):



(190A)

1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 150mg, 0.847mmol) was reacted with 4-bromo-isothiazole (166mg, 1.016mmol), 1, 4-dioxane (15mL), copper iodide (16.09mg, 0.0847mmol), trans-1,2-diamino cyclohexane (29mg, 0.254mmol) and potassium phosphate (540mg, 2.541mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$) afforded 120mg of the product (54.54% yield).

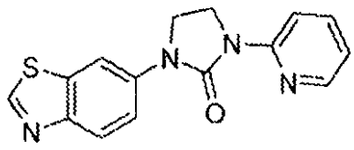
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.82 (s, 1H), 8.65-8.25 (m, 3H), 7.4-7.1 (m, 1H), 4.20-3.95 (m, 4H), 2.19 (s, 3H)

LCMS purity: 97.95%, m/z = 261.0 (M+1)

HPLC: 96.08%

Example 191

Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-3-pyridin-2-yl-imidazolidin-2-one (191A):



(191A)

1-Benzothiazol-6-yl-imidazolidin-2-one (I-84b: 150mg, 0.6904mmol) was reacted with 2-bromo-pyridine (99mL, 1.0356mmol), 1, 4-dioxane (10mL), copper iodide (16mg), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (32mg) and potassium phosphate (440mg, 2.0713mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (10% ethylacetate in hexane), followed by preparative HPLC afforded 37mg of the product (18.13% yield).

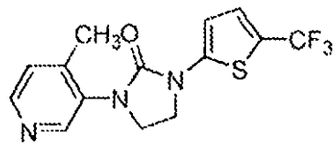
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.3 (s, 1H), 8.5-8.3 (m, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.18-8.02 (m, 1H), 8.02-7.9 (m, 1H), 7.88-7.70 (m, 1H), 7.18-7.00 (m, 1H), 4.2-4.0 (m, 4H)

LCMS purity: 97.44%, m/z = 297.1 (M+1)

HPLC: 95.28%

Example 192

Preparation of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(5-trifluoromethyl-thiophen-2-yl)-imidazolidin-2-one (192A):



(192A)

1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14h: 100mg, 0.5643mmol) was reacted with 2-bromo-5-trifluoromethyl-thiophene (136.9mg, 0.5925mmol), 1, 4-dioxane (10mL), copper iodide (10.75mg, 0.0564mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (20.4mL, 0.1693mmol) and potassium phosphate (360mg, 1.693mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$) afforded 120mg of the product (65% yield).

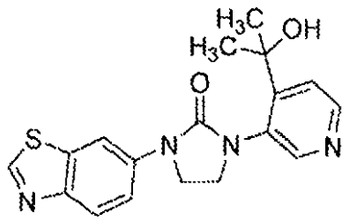
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.66-8.3 (m, 2H), 7.65-7.23 (m, 2H), 6.55 (d, 1H), 4.24-3.90 (m, 4H), 2.26 (s, 3H)

LCMS purity: 96.35%, m/z = 327.9 (M+1)

HPLC: 95.04%

Example 193

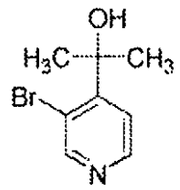
Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-pyridin-3-yl]-imidazolidin-2-one (193A):



(193A)

Step 1: Synthesis of Intermediate 2-(3-Bromo-pyridin-4-yl)-propan-2-ol (I-193a):

110



(I-193a)

n-Butyl Lithium (10.28mL, 16.455mmol) was added to a solution of DIPA (2.66mL, 18.98mmol) in THF (25mL) at -78°C. The reaction mixture was stirred at -10°C for 10mins, followed by the addition of 3-bromo-pyridine (500mg, 2.212mmol) in THF (10mL) at -100°C. The reaction mixture was stirred for a further 15 minutes at -90°C and was followed by the addition of acetone (1.675mL, 22.78mmol) in THF (10mL) at -78°C with stirring over a period of 1hr. The reaction was monitored by TLC (5% ethylacetate in hexane). The reaction mixture was quenched with aqueous $NaHCO_3$ solution and extracted with ethylacetate. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated. Purification by column chromatography on silica gel (15% ethylacetate in hexane) afforded 200mg of the product (11% yield).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.7 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 1.7 (s, 6H)

LCMS purity: 89.57%, m/z = 215.9 (M+1)

Final Step: Synthesis of 1-Benzothiazol-6-yl-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-pyridin-3-yl]-imidazolidin-2-one (193A):

1-benzothiazol-6-yl-imidazolidin-2-one (I-84b: 125mg, 0.57mmol) was reacted with 2-(3-bromo-pyridin-4-yl)-propan-2-ol (122.7mg, 0.57mmol), 1, 4-dioxane (5mL), copper iodide (10.85mg, 0.057mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (19.57mg, 0.171mmol) and potassium phosphate (362.9mg, 1.71mmol) to afford the crude product. Purification by preparative HPLC afforded 38mg of the product (19% yield).

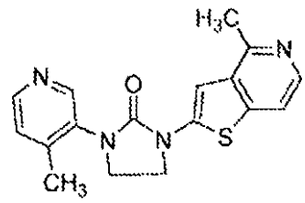
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.68 (s, 1H), 8.50-8.32 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.18-7.02 (m, 2H), 6.82 (dd, 1H), 4.55-4.42 (m, 1H), 4.32 (t, 2H), 3.7-3.6 (m, 2H), 1.74-1.58 (m, 6H)

LCMS purity: 97.84%, m/z = 354.9 (M+1)

HPLC: 95.61%

Example 194

Preparation of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(4-methyl-thieno[3,2-c]pyridin-2-yl)-imidazolidin-2-one (194A):



(194A)

Tetrakis (triphenylphosphine) palladium (33mg, 0.0288mmol) was added to potassium carbonate (120mg, 0.8649mmol) previously purged with argon (30 minutes). The reaction mixture was purged with argon for 15 minutes, followed by the addition of 1-(4-chloro-thieno[3,2-c]pyridin-2-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (98A: 100mg, 0.2883mmol) and methyl boronic acid (21mg, 0.3459mmol). The reaction mixture was heated to reflux for 6 hours. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was concentrated to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (3-4% MeOH in $CHCl_3$), followed by preparative HPLC afforded 10mg of the product (16.39% yield).

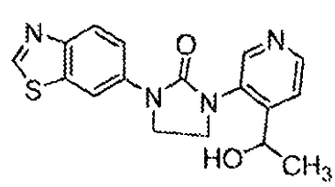
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.7-8.35 (m, 2H), 8.35-8.2 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.4-3.9 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)

LCMS purity: 96.01%, m/z = 324.9 (M+1)

HPLC: 96.32%

Example 195

Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-3-[4-(1-hydroxy-ethyl)-pyridin-3-yl]-imidazolidin-2-one (195A):



(195A)

1-Benzothiazol-6-yl-imidazolidin-2-one (I-84b: 150mg, 0.6849mmol) was reacted with 1-(3-bromo-pyridin-4-yl)-ethanol (137.6mg, 0.6849mmol), 1, 4-dioxane (5mL), copper iodide (13.04mg, 0.06849mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (23.52mg, 0.205mmol) and potassium phosphate (435.1mg, 2.05mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$), followed by preparative HPLC afforded 9mg of the product (3.9% yield).

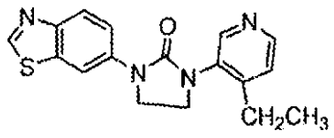
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.92 (s, 1H), 8.65-8.54 (m, 2H), 8.32 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.70-7.62 (dd, 1H), 7.6 (d, 1H), 5.10-4.96 (m, 1H), 4.30-4.12 (m, 3H), 4.02-3.85 (m, 1H), 3.75-3.66 (br s, 1H), 1.60-1.45 (d, 3H)

LCMS purity: 98.20%, m/z = 340.9 (M+1)

HPLC: 91.15%

Example 196

Synthesis of 1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-ethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (196A):



(196A)

1-Benzothiazol-6-yl-imidazolidin-2-one (I-84b: 600mg, 2.739mmol) was reacted with 3-bromo-4-ethyl-pyridine (512mg, 2.739mmol), 1, 4-dioxane (10mL), copper iodide (52mg, 0.2739mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (94.08mg, 0.82mmol) and potassium phosphate (1.74mg, 8.2mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$), followed by preparative HPLC afforded 30mg of the product (3.75% yield).

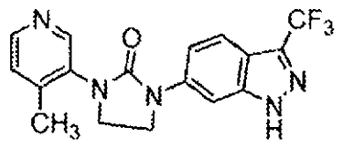
^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ 9.15 (s, 1H), 8.60-8.35 (m, 3H), 8.15-7.95 (m, 1H), 7.95-7.70 (m, 1H), 7.5 (d, 1H), 4.3-3.9 (m, 4H), 2.85-2.65 (q, 2H), 1.4-1.2 (t, 3H)

LCMS purity: 99.77%, m/z = 325.1 (M+1)

HPLC: 95.03%

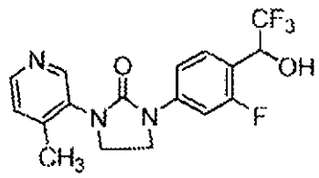
Example 197

Preparation of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(3-trifluoromethyl-1H-indazol-6-yl)-imidazolidin-2-one (197A):



(197A)

Step 1: Synthesis of 1-[3-Fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-197a):



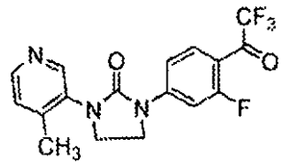
(I-197a)

0.5M solution of trimethyl-trifluoromethyl-silane in THF (6.68mL, 3.344mmol) and K_2CO_3 (250mg, 10.82mmol) were added to 2-fluoro-4-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzaldehyde (I-121a: 400mg, 1.337mmol) in dry DMF (5mL) under nitrogen atmosphere. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was monitored by TLC (5% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was quenched with brine solution and the THF layer was concentrated. The aqueous layer was extracted with chloroform. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated to get the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2.5% MeOH in $CHCl_3$), followed by hexane wash, afforded 325mg of the product (65.92% yield).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.56-8.00 (m, 2H), 7.75-7.45 (m, 2H), 7.36-7.08 (m, 2H), 5.38 (q, 1H), 4.55-4.24 (br s, 1H), 4.20-3.76 (m, 4H), 2.32 (s, 3H)

Step 2: Synthesis of 1-[3-Fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-phenyl]-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-197b):

112



(I-197b)

MnO_2 (536mg, 6.165mmol) was added to 1-[3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-197a: 325mg, 0.880mmol) in DCM (20mL) under nitrogen atmosphere. The resulting suspension was stirred at 50°C overnight. The reaction was monitored by TLC (5% MeOH in DCM). The reaction mixture was cooled to room temperature and filtered through celite pad. The filtrate was washed with $CHCl_3$, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The concentrate was washed with hexane and dried to afford 240mg of the product (74.53% yield).

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.8-8.2 (m, 2H), 7.98 (t, 1H), 7.86-7.50 (m, 2H), 7.46-7.25 (m, 1H), 4.40-3.75 (m, 4H), 2.28 (s, 3H)

Final Step: Synthesis of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(3-trifluoromethyl-1H-indazol-6-yl)-imidazolidin-2-one (197A):

Acetic acid (0.1mL, 1.36mmol) and 1M hydrazine in THF (4mL, 2.72mmol) were added to 1-[3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-phenyl]-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-197b: 100mg, 0.272mmol) in dry THF (2mL). The resulting mixture was stirred at 150°C overnight. The reaction was monitored by TLC (5% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was partitioned between water and chloroform. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated. Purification by column chromatography on silica gel (4% MeOH in $CHCl_3$), followed by preparative HPLC afforded 23mg of the product (23.46% yield).

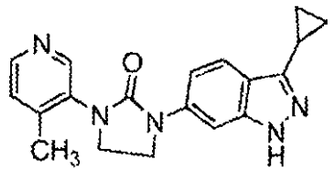
^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ 8.57-8.48 (br s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.86-7.70 (m, 2H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 4.34-4.12 (m, 2H), 4.12-3.90 (m, 2H), 2.41 (s, 3H)

LCMS purity: 96.14%, m/z = 362.0 (M+1)

HPLC: 94.33%

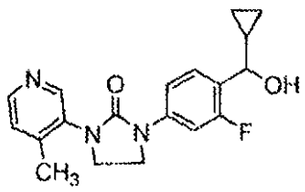
Example 198

Preparation of 1-(3-Cyclopropyl-1H-indazol-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (198A):



(198A)

Step 1: Synthesis of 1-[4-(Cyclopropyl-hydroxy-methyl)-3-fluoro-phenyl]-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-198a):



(I-198a)

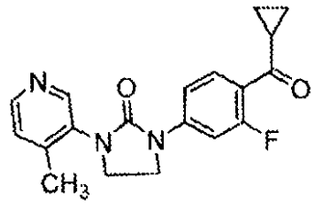
0.5M solution of cyclopropyl magnesium bromide in THF (2.4mL, 1.170mmol) was added dropwise to 2-fluoro-4-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzaldehyde (I-121a: 175mg, 0.585mmol) in dry THF (10mL) at 0°C under nitrogen atmosphere. The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The reaction was monitored by TLC (5% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was quenched with aqueous NH_4Cl solution and the THF layer was concentrated. The aqueous layer was extracted with ethylacetate. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (3% MeOH in $CHCl_3$), followed by hexane wash, afforded 200mg of the product (99.41% yield).

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.72-8.28 (m, 2H), 7.70-7.48 (m, 2H), 7.42-7.25 (m, 2H), 5.30 (d, 1H), 4.48-4.20 (m, 1H), 4.18-3.82 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.2-1.0 (m, 1H), 0.7-0.1 (m, 4H)

LCMS purity: 97.58%, m/z = 342.3 (M+1)

Step 2: Synthesis of 1-(4-Cyclopropanecarbonyl-3-fluoro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-198b):

113



(I-198b)

MnO_2 (357mg, 41.055mmol) was added to 1-[4-(cyclopropyl-hydroxy-methyl)-3-fluoro-phenyl]-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-198a: 200mg, 8.586mmol) in DCM (20mL) under nitrogen atmosphere and worked up in a manner similar to what was described for Example 197 to afford 175mg of the product (60.13% yield).

^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.56 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.76-7.65 (m, 1H), 7.60-7.47 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.22-3.82 (m, 4H), 2.80-2.60 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.18-0.93 (m, 4H)

LCMS purity: 98.34%, m/z = 339.7 (M+1)

Final Step: Synthesis of 1-(3-Cyclopropyl-1H-indazol-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (198A):

1-(4-Cyclopropanecarbonyl-3-fluoro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-198b: 175mg, 0.516mmol) in hydrazine hydrate solution (10mL) was taken in a reaction flask. The flask was refluxed at 120°C overnight. The reaction was monitored by TLC (5% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was cooled to room temperature and partitioned between ice water and chloroform. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated. Purification by column chromatography on silica gel (4% MeOH in $CHCl_3$), followed by hexane and ether wash, afforded 55mg of the product (31.97% yield).

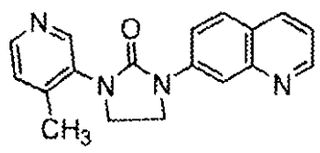
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 12.42 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.85-7.28 (m, 4H), 4.28-3.80 (m, 4H), 2.6-2.1 (m, 4H), 1.04-0.80 (m, 4H)

LCMS purity: 100.00%, m/z = 333.8 (M+1)

HPLC: 94.27%

Example 199

Preparation of 1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-quinolin-7-yl-imidazolidin-2-one (199A):



(199A)

1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-14b: 116mg, 0.6554mmol) was reacted with 7-bromo-quinoline (150mg, 0.72098mmol), 1, 4-dioxane (50mL), copper iodide (12.4mg, 0.06554mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (22.5mg, 0.19638mmol) and potassium phosphate (347.3g, 1.6365mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$) afforded 130mg of the product (65.3% yield).

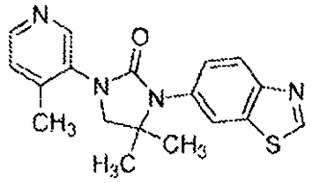
^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.95-8.76 (m, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.48-8.22 (m, 3H), 8.06-7.82 (m, 2H), 7.50-7.32 (m, 2H), 4.32-4.12 (m, 2H), 4.10-3.90 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)

LCMS purity: 99.57%, m/z = 305.0 (M+1)

HPLC: 93.16%

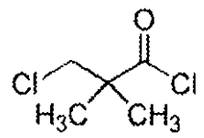
Example 200

Synthesis of 3-Benzothiazol-6-yl-4,4-dimethyl-1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (200A):



(200A)

Step 1: Synthesis of Intermediate 3-Chloro-2,2-dimethyl-propionyl chloride (I-200a):



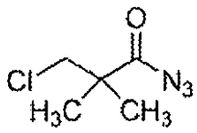
(I-200a)

$SOCl_2$ (5.22g, 44.23mmol) was added dropwise to a stirred solution of 3-chloro-2,2-dimethyl-propionic acid (5g, 36.76mmol) in DCM (50mL) at 0°C over a period of

119

5mins. This was followed by the addition of DMF (0.1mL) and the resulting mixture was heated to 60°C for 3 hours. The reaction was monitored by TLC (5% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was concentrated and the crude product (6g) was used in the next step without further purification.

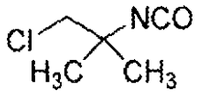
Step 2: Synthesis of Intermediate 3-Chloro-2,2-dimethyl-propionyl azide (I-200b):



(I-200b)

Sodium azide (4.64g, 71.38mmol) was added to a solution of 3-chloro-2,2-dimethyl-propionyl chloride (I-200a: 6g, 35.71mmol) in 1,4-dioxane (15mL) and water (15mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was monitored by TLC (5% ethylacetate in hexane). The reaction mixture was extracted with diethyl ether and the organic layer was dried over Na_2SO_4 to afford 3.5g of the product (61.40% yield).

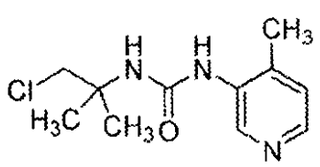
Step 3: Synthesis of 1-Chloro-2-isocyanato-2-methyl-propane (I-200c):



(I-200c)

1-Chloro-2-isocyanato-2-methyl-propane (I-200b: 3.5g, 20mmol) in toluene (35mL) was taken a reaction flask and flask was heated to 85°C for 1.30hr. The reaction was monitored by TLC (5% ethylacetate in hexane). The crude product (3gm) was used in the next step without further purification.

Step 4: Synthesis of 1-(2-Chloro-1,1-dimethyl-ethyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-urea (I-200d):



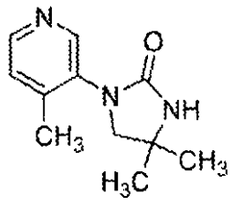
(I-200d)

4-Methyl-pyridin-3-ylamine (1.98g, 18.33mmol) was added to solution of 1-chloro-2-isocyanato-2-methyl-propane (I-200c: 3g, 20.40mmol) in toluene (30mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 days. The reaction was monitored by TLC (5% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was filtered and the residue was dried to afford 4.3g of the product (87.75% yield).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.70 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.9 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.4 (s, 6H)

LCMS purity: 76.36%, m/z = 242.0 (M+1)

Step 5: Synthesis of intermediate 4,4-Dimethyl-1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-200e):



(I-200e)

1-(2-Chloro-1,1-dimethyl-ethyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-urea (I-200d: 1g, 4.149 mmol) in dry THF (5mL) was added dropwise to a stirred mixture of NaH (298mg, 6.208mmol) in dry THF (10mL) under argon atmosphere over a period of 10 minutes at 0°C. The resulting reaction mixture was stirred for 2hrs. The reaction was monitored by TLC (5% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was partitioned between water and ethylacetate. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated to afford 800mg of the product (94.33% yield).

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 8.4 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.3 (s, 6H)

LCMS purity: 100%, m/z = 205.7 (M+1)

Final Step: Synthesis of 3-Benzothiazol-6-yl-4,4-dimethyl-1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (200A):

4,4-Dimethyl-1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (I-163b: 150mg, 0.731mmol) was reacted with 6-iodo-benzothiazole (I-200e: 248mg, 0.950mmol), 1, 4-dioxane (10mL), copper iodide (13mg, 0.0682mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (31mg, 0.218mmol) and potassium phosphate (387mg, 1.825mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in $CHCl_3$) afforded 30mg of the product (12.14% yield).

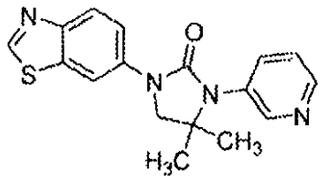
^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ 9.32 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.0-8.2 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.5 (s, 6H)

LCMS purity: 94.09%, m/z = 339.1 (M+1)

HPLC: 89.11%

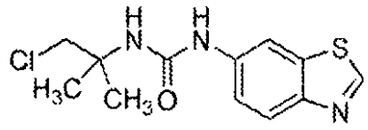
Example 201

Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-4,4-dimethyl-3-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one (201A):



(201A)

Step 1: Synthesis of Intermediate 1-Benzothiazol-6-yl-3-(2-chloro-1,1-dimethyl-ethyl)-urea (I-201a):



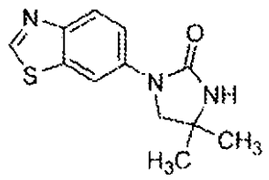
(I-201a)

Benzothiazol-6-ylamine (1.8g, 12.00mmol) was added portion wise to solution of 1-chloro-2-isocyanato-2-methyl-propane (2g, 13.60mmol) in toluene (20mL) over a period of 5 minutes. The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 ½ days. The reaction was monitored by TLC (5% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was concentrated and extracted with ethylacetate. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in $CHCl_3$) afforded 630 mg of the product (16.57% yield).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.85 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.20-7.15 (dd, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 1.49 (s, 6H)

LCMS purity: 98.84%, m/z = 283.9 (M+1)

Step 2: Synthesis of intermediate 1-Benzothiazol-6-yl-4,4-dimethyl-imidazolidin-2-one (I-201b):



(I-201b)

1-Benzothiazol-6-yl-3-(2-chloro-1,1-dimethyl-ethyl)-urea (I-201a: 620mg, 2.18mmol) in dry THF (5mL) was added dropwise to a stirred mixture of NaH (78mg, 3.25mmol) in dry THF (5mL) under argon atmosphere over a period of 10 minutes at 0°C. The resulting reaction mixture was stirred at room temperature for 45 minutes. The reaction was monitored by TLC (5% MeOH in $CHCl_3$). The reaction mixture was partitioned between chilled water and ethylacetate. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated to afford 410 mg of the product (77.35% yield).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.90 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.69-7.58 (dd, 1H), 5.0 (br s, 1H), 3.73 (s, 2H), 1.49 (s, 6H)

LCMS purity: 99.16%, m/z = 247.8 (M+1)

Final Step: Synthesis of 1-Benzothiazol-6-yl-4,4-dimethyl-3-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one (201A):

1-Benzothiazol-6-yl-4,4-dimethyl-imidazolidin-2-one (I-201b: 100mg, 0.4048mmol) was reacted with 3-bromo-pyridine (83mg, 0.525mmol), 1, 4-dioxane (10mL), copper iodide (7mg, 0.036mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (17mg, 0.119 mmol) and potassium phosphate (214mg, 1.009 mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in $CHCl_3$) afforded 15mg of the product (11.45% yield).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.90 (s, 1H), 8.7-8.5 (br s, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.77-7.60 (m, 2H), 7.5-7.4 (m, 1H), 3.9 (s, 2H), 1.49 (s, 6H)

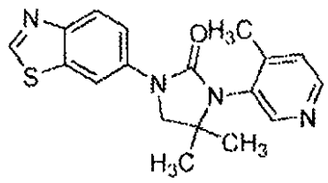
116

LCMS purity: 100%, m/z = 325.1 (M+1)

HPLC: 95.40%

Example 202

Preparation of 1-Benzothiazol-6-yl-4,4-dimethyl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (202A):



(202A)

1-Benzothiazol-6-yl-4,4-dimethyl-imidazolidin-2-one (I-201b: 100mg, 0.4048mmol) was reacted with 3-iodo-4-methyl-pyridine (115mg, 0.525mmol), 1, 4-dioxane (10mL), copper iodide (7mg, 0.0368mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (18mg, 0.1197mmol) and potassium phosphate (214mg, 1.0094mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in $CHCl_3$) afforded 6mg of the product (4.8% yield).

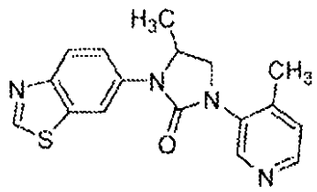
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.30 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.7-7.6 (dd, 1H), 3.8 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.49 (s, 6H)

LCMS purity: 94.22%, m/z = 339.1 (M+1)

HPLC: 86.98%

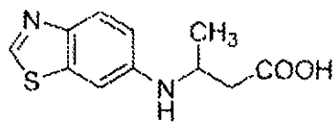
Example 203

Synthesis of 3-Benzothiazol-6-yl-4-methyl-1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (203A):



(203A)

Step 1: Synthesis of intermediate 3-(Benzothiazol-6-ylamino)-butyric acid (I-203a):



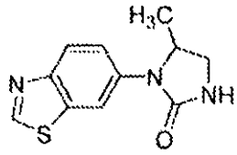
(I-203a)

3-Amino-butyric acid ethyl ester (2g, 15.27mmol), 6-iodo-benzothiazole (3.98g, 15.27mmol) and potassium carbonate (5.27g, 38.18mmol) were dissolved in DMF (50mL) and the reaction mixture was purged with argon for 10 minutes. This was followed by the addition of copper iodide (290mg, 1.527mmol) and the resulting mixture was heated to 110°C overnight. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in $CHCl_3$) which showed the presence of starting material. The reaction mixture was heated to 120°C for a further 24 hours. The reaction mixture was concentrated and adjusted the pH to 5 using acetic acid. The reaction mixture was partitioned between water and ethylacetate. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated. Purification by column chromatography on silica gel (1% MeOH in $CHCl_3$) afforded 800mg of the product (22.22% yield).

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 12.2 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 5.90-5.80 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.25-2.35 (m, 1H), 1.20 (d, 3H)

LCMS purity: 61.65%, m/z = 237.0 (M+1)

Step 2: Synthesis of 1-Benzothiazol-6-yl-5-methyl-imidazolidin-2-one (I-203b):



(I-203b)

Triethylamine (1.129g, 11.18mmol) was added to a mixture of 3-(benzothiazol-6-ylamino)-butyric acid (I-203a: 800mg, 3.39 mmol) in toluene (30mL) and the reaction mixture was purged with argon for 10 minutes. This was followed by the addition of DPPA (2.796g, 10.17mmol) and the resulting mixture was heated to 100°C overnight. The reaction was monitored by TLC (10% MeOH in $CHCl_3$) which showed the presence of starting material. The reaction mixture was heated to 120°C for the next 24 hours. The

17

reaction mixture was partitioned between water and ethylacetate. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated. Purification by column chromatography on silica gel (2% MeOH in $CHCl_3$) afforded 600 mg of the product (75.95% yield).

^{1}H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 9.25 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.0 (s, 1H), 4.6-4.5 (m, 1H), 3.6 (t, 1H), 3.0 (m, 1H), 1.2 (d, 3H)

LCMS purity: 81.90%, m/z = 234.0 (M+1)

Final Step: Synthesis of 3-Benzothiazol-6-yl-4-methyl-1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one (203A):

1-Benzothiazol-6-yl-5-methyl-imidazolidin-2-one (1-203b: 150mg, 0.644mmol) was reacted with 3-iodo-4-methyl-pyridine (140.99 mg, 0.644mmol), 1, 4-dioxane (10mL), copper iodide (12.27mg, 0.0644mmol), *trans*-1,2-diamino cyclohexane (27.43mg, 0.193mmol) and potassium phosphate (341mg, 1.61mmol) to afford the crude product. Purification by column chromatography on silica gel (1.5% MeOH in DCM) afforded 50mg of the product (24.15% yield).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.7-4.6 (m, 1H), 4.2-4.1 (m, 1H), 3.6-3.5 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.5 (d, 3H)

LCMS purity: 95.66%, m/z = 325.0 (M+1)

HPLC: 96.32%

PHARMACOLOGICAL TESTING

The abbreviations listed below and used in the preparations below have the corresponding meanings.

CYP	Cytochrome P450
CPM	Counts per minute
Cyt b5	Cytochrome b5
DMSO	Dimethyl sulfoxide
DHEA	Dehydroepiandrosterone
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

Human and rat -Cytochrome P450, 17-20 lyase

1) Cytochrome P450, 17-20 lyase (CYP17-lyase) assay development using recombinant human CYP17 enzyme and 17-α-hydroxy pregnenolone [21-3H] as the substrate.

Cytochrome P450, 17-α-Hydroxylase, 17-20 lyase (CYP17) is a multi functional enzyme that plays a key role in the biosynthesis of steroid hormones. It catalyses both conventional hydroxylation and also the carbon-carbon bond cleavage reactions (Peter Lee-Robichaud et al, *Biochem.J*, (1997) 321, 857-63). In the hydroxylation reaction, it converts progesterone and pregnenolone to the corresponding hydroxylated products 17-α-hydroxy progesterone and 17-α-hydroxy pregnenolone. In the lyase reaction, it catalyzes the conversion of these hydroxylated substrates to Androstenedione and Dehydroepiandrosterone (DHEA) respectively. In the Cyp17 lyase assay described here, the conversion of 17-α- hydroxy pregnenolone to Dehydroepiandrosterone and acetic acid is being monitored..

The hydroxylation and cleavage activities are catalyzed sequentially at the common active site of Cyp17 and proceed through transfer of two electrons from NADPH via its redox partner, cytochrome P450 reductase (CPR). The reaction mechanism for each activity is thought to involve formation of distinct iron-oxygen complexes. Cytochromeb5 selectively stimulates the lyase activity and has no significant effect on its hydroxylase activity. Lyase activity is stimulated by cytochrome b5 up to 10-fold in reconstituted assays with insignificant stimulation of the hydroxylase activity (MK Akthar et al, *Journal of Endocrinology* (2005) 187, 267-274 and Katagiri M et al, *Biophysical Research Communications* (1982) 108, 379-384).

Assay method was adopted from a published protocol with some modifications to suit our requirements (Dmitry N Grigoryev et al, *Analytical Biochemistry*, (1999) 267, 319-330). The conversion of 17-α-hydroxy pregnenolone to Dehydroepiandrosterone is accompanied by the release of acetic acid. In the Cyp17 lyase assay, 17-α-hydroxy pregnenolone labeled with tritium (3H) at position 21 is used as the substrate. Chloroform extraction removes the radioactive steroids and acetic acid is taken into aqueous layer. The tritiated acetic acid released in the assay thus extracted is quantified to determine the enzyme activity.

Initial buffer conditions were, 50 mM Phosphate buffer, pH 7.5 was used as the starting buffer for Cyp17 lyase activity based on the data published in US patent

publication No. US2004/0198773 A1. This buffer was found to be suitable for regular Cyp17 lyase assay. Human Cyp 17 gene was cloned and expressed in Adenoviral expression system in A549 cell lines. The purified cell membrane preparations were used as the source for Human CYP17 enzyme. Total protein concentration: 8 mg/mL.

To identify the appropriate concentration of the enzyme required for the assay, concentration dependent enzyme activity was determined at a substrate (17-α-hydroxypregnenolone [21-3H]) concentration of 0.5 µM (Vincent C.O. Nijar, et al., *J Med Chem*, (1998) **41**, 902-912). The protein activity was found to be in the linear range up to 20 µg, the highest concentration tested. Based on the enzyme concentration curve and stock concentration, 15 µg was selected for the assay. At this protein concentration, the S/N ratio was 30, with a good signal window ($CPM_{Pos\ Ctrl} - CPM_{Blank} = 1650$)

K_m (Michaelis Menton constant) is a measure of the binding affinity of substrate to the enzyme. 17-α-hydroxy pregnenolone [21-3H] is a substrate for 17, 20 lyase enzyme. K_m for this substrate was determined by monitoring the tritiated acetic acid release as a function of substrate concentration. Concentration of 17-α-hydroxy-pregnenolone [21-3H] was varied from 0.03125 µM to 1 µM. For the K_m determination, the data was fit to a hyperbolic equation (Graphpad Prism® software IV). The K_m was estimated as 0.25 µM, close to the reported value. (Dmitry N. Grigoryev et al, *Analytical Biochemistry* (1999) 267, 319-330)

For routine screening, the assay was set up with 16 µg of enzyme in 50 µL reaction volume. 17α- hydroxy pregnenolone [21-3H] was added to a final concentration of 0.25 µM. NADPH is used at a final concentration of 4.2 mM. Total reaction volume was made up to 50 µL with 50 mM Phosphate buffer pH 7.5. The reaction mixture was incubated at room temperature for 90 minutes with gentle shaking. The reaction was stopped by the addition of 100 µL of buffer. 500 µL of 5% freshly prepared activated charcoal was added to the solution and mixed well by vortexing. The samples were centrifuged at 17568 x g for 5 minutes. (14000 rpm). The supernatant was carefully transferred to fresh tube and 1.3 mL of scintillation fluid was added, mixed by vortexing.

The radioactivity was measured in a 1450 MicroBeta TriLux™ scintillation counter from Wallac-Perkin Elmer®, USA. The measurements were carried out in 2.0 mL eppendorf™ tubes. Each tube was counted for 1 minute. The amount of tritiated

acetic acid released is proportional to the lyase activity. Percent lyase activity in presence of inhibitor was calculated using the formula given below.

$$\% \text{ Lyase activity} = \frac{CPM_{sample} - CPM_{blank}}{CPM_{Pos\ Ctrl} - CPM_{Blank}} \times 100$$

Sample: Enzyme reaction in presence of inhibitor.

Positive control: Enzyme reaction without inhibitor but containing DMSO at 1% final concentration.

Blank- Contains all reagents except enzyme.

% Inhibition = 100% – % Lyase activity

For IC_{50} determination, the % inhibition was plotted as a function of inhibitor concentration. The data was fitted to sigmoidal equation using Graphpad Prism® software IV to generate IC_{50} values.

Dose-response studies by standard compounds Abiraterone and Ketoconazole were carried out as part of assay optimization.

For the rat CYP 17 lyase model :

The same procedure described above was used but using rat testes microsomes as the source and with a substrate concentration of 0.5 µM.

The results for the compounds tested from the Examples above using the assay above are listed in Table 1 below.

Table 1

Example No.	Final compounds	Lyase IC 50 nM Human /Rat	rCYP17 Lyase %Inh @ 100 nM
1A	1-Naphthalen-2-yl-3-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one	34 nM/35 nM	84%
2A	1-(1-Ethyl-1H-indol-5-yl)-3-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one	--/--	23%
3A	1-(6-Methoxy-naphthalen-2-yl)-3-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one	--/--	31%

4A	1-Benzothiazol-6-yl-3-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one	77 nM/--	59%
5A	1-Ethyl-6-(2-oxo-3-pyridin-3-yl-imidazolidin-1-yl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one	--/--	51%
6A	1-(5-Fluoro-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-yl)-3-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one	--/157 nM	51%
7A	1-Benzo[b]thiophen-5-yl-3-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one	--/16 nM	87%
8A	1-Pyridin-3-yl-3-quinolin-6-yl-imidazolidin-2-one	--/--	48%
9A	1-Benzothiazol-5-yl-3-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one	--/--	18%
10A	1-Naphthalen-2-yl-3-pyridin-3-yl-tetrahydro-pyrimidin-2-one	--/--	11%
11A	1-(2-Chloro-4-methyl-quinolin-6-yl)-3-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one	--/97 nM	59%
12A	1-(1-Hydroxyimino-indan-5-yl)-3-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one	--/--	17%
13A	1-Benzo[b]thiophen-5-yl-3-pyridin-3-yl-tetrahydro-pyrimidin-2-one	--/--	9%
14A	1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-naphthalen-2-yl-imidazolidin-2-one	17 nM/2 nM	102%
15A	1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(5-methyl-thiophen-2-yl)-imidazolidin-2-one	10 nM/--	--
16A	1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	6 nM/5 nM	94%
17A	1-Ethyl-6-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one	--/21 nM	83%
18A	1-(4-Fluoro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	76 nM/12 nM	88%

19A	1-Biphenyl-4-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	--/11 nM	91%
20A	1-Ethyl-4-methyl-6-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1H-quinolin-2-one	--/56 nM	69%
21A	1-(2-Chloro-4-methyl-quinolin-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	--/5 nM	98%
22A	4-Methyl-6-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1H-quinolin-2-one	--/24 nM	85%
23A	1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-quinolin-2-yl-imidazolidin-2-one	--/20 nM	85%
24A	1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-quinolin-3-yl-imidazolidin-2-one	72 nM/--	98%
25A	1-(6-Methoxy-naphthalen-2-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	--/--	89%
26A	1-Benzo[b]thiophen-2-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	15 nM/--	100%
27A	1-Benzo[b]thiophen-5-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	24 nM/--	101%
28A	1-(1H-Indazol-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	4 nM/52 nM	61%
29A	1-(3-Methyl-benzofuran-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	3 nM/--	98%
30A	1-(6-Fluoro-pyridin-3-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	--/--	76%
31A	1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-thiophen-3-yl-imidazolidin-2-one	108 nM/--	74%
32A	1-(5-Methoxy-pyridin-3-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	--/--	73%

120

33A	1-(5-Fluoro-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	--/--	--
34A	1-(2-Chloro-pyrimidin-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	--/--	--
35A	1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(1H-pyrazol-4-yl)-imidazolidin-2-one	--/--	--
36A	1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-thiazol-2-yl-imidazolidin-2-one	--/--	--
37A	1-(4-Methoxy-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	--/--	--
38A	1-(4-Chloro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	70 nM/--	--
39A	4-[3-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzonitrile	--/--	--
40A	1-Benzooxazol-2-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	--/--	--
41A	1-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	10 nM/3 nM	--
42A	1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-thiophen-2-yl-imidazolidin-2-one	--/--	--
43A	1-(6-Hydroxy-pyridin-3-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	--/--	--
44A	N-Methyl-4-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzamide	--/--	--
45A	1-(3,4-Difluoro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	27 nM/--	--
46A	1-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	10 nM/--	--
47A	1-Benzothiazol-2-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	--/--	--

48A	1-(1H-Indol-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	--/--	--
49A	1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	30 nM/--	--
50A	1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-imidazolidin-2-one	51 nM/--	--
51A	1-(2,3-Dihydro-benzofuran-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	14 nM/--	--
52A	1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-quinolin-6-yl-imidazolidin-2-one	96 nM/5 nM	97%
53A	1-(3-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	136 nM/--	--
54A	1-(4-Chloro-3-fluoro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	15 nM/--	--
55A	1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-m-tolyl-imidazolidin-2-one	9 nM/7 nM	--
56A	1-(3-Methoxy-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	25 nM/--	--
57A	1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin-2-yl)-imidazolidin-2-one	--/--	--
58A	1-(2-Chloro-pyridin-4-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	27 nM/--	--
59A	1-(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	17 nM/--	--
60A	1-(5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	--/--	--
61A	1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	--/--	--

121

62A	1-Benzothiazol-5-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	426 nM/--	--
63A	6-[3-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one	--/--	--
64A	1-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	35 nM/--	--
65A	7-[3-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one	--/--	--
66A	N-{3-[3-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-phenyl}-acetamide	--/--	--
67A	1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(3-methyl-thiophen-2-yl)-imidazolidin-2-one	--/--	--
68A	1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(2-methyl-quinolin-6-yl)-imidazolidin-2-one	--/--	--
69A	1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-phenyl-imidazolidin-2-one	34 nM/--	--
70A	1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-imidazolidin-2-one	6.5 nM/2 nM	--
71A	1-(1-Isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	--/--	--
72A	1-(2-Methoxy-pyridin-4-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	9.4 nM/10 nM	--
73A	1-Imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	109 nM/--	--
74A	1-(4-Fluoro-3-methoxy-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	76 nM/--	--
75A	N-{5-[3-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-pyridin-2-yl}-acetamide	> 10 µM	--
76A	1-(2-Amino-pyridin-4-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	192 nM/--	--

77A	1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-quinoxalin-6-yl-imidazolidin-2-one	195 nM/--	--
78A	1-(5-Difluoromethyl-thiophen-3-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one, trifluoro-acetic acid	9.3 nM/--	--
79A	1-Naphthalen-2-yl-3-(5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	--/--	3.6%
80A	1-(5-Chloro-pyridin-3-yl)-3-naphthalen-2-yl-imidazolidin-2-one	--/--	57%
81A	1-(5-Fluoro-pyridin-3-yl)-3-naphthalen-2-yl-imidazolidin-2-one	--/--	82%
82A	1-(5-Methoxy-pyridin-3-yl)-3-naphthalen-2-yl-imidazolidin-2-one	--/--	--
83A	5-(3-Naphthalen-2-yl-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-nicotinic acid methyl ester	--/--	--
84A	1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-chloro-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	85 nM/--	--
85A	1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(2-pyrrolidin-1-yl-pyridin-4-yl)-imidazolidin-2-one	1,263 nM/--	--
86A	1-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	1,200 nM/ --	--
87A	1-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	255 nM/ --	--
88A	1-(3-Chloro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	12 nM/ --	--
89A	1-(4-Chloro-2-methyl-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	326 nM/ --	--
90A	1-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	5 nM / --	--
91A	1-(3-Difluoromethyl-4-fluoro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	4.3 nM / --	--

12

91B	1-(3-Difluoromethyl-4-fluoro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-one	22 nM / --	--
92A	1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(5-methyl-thiophen-3-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-one	21 nM/ --	--
92B	1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(5-methyl-thiophen-3-yl)-imidazolidin-2-one	12 nM / --	--
93A	1-(2-Methyl-benzooxazol-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	> 10 µM/--	--
94A	1-Imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	110 nM /--	--
95A	1-(3-Methyl-1H-indazol-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	119 nM /--	--
96A	N-{4-[3-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-pyridin-2-yl}-acetamide	> 10 µM/--	--
97A	1-(4-Methoxy-thieno[3,2-c]pyridin-2-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	356 nM /--	--
98A	1-(4-Chloro-thieno[3,2-c]pyridin-2-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	18 nM /--	--
99A	1-(4-Chloro-thieno[3,2-c]pyridin-3-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	22 nM/--	--
100A	1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-imidazolidin-2-one	46 nM /--	--
101A	1-(3-Methyl-benzo[d]isoxazol-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	46 nM /--	--
102A	1-(3-Methyl-1H-indazol-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one, trifluoroacetic acid	7.5 nM/5 nM	--
103A	2-Fluoro-5-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzonitrile	19 nM/--	--
104A	1-(2-Methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	1,991 nM /--	--

105A	1-(2-Methyl-benzothiazol-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	1,469 nM /--	--
106A	3-[3-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzonitrile, trifluoroacetic acid	35 nM /--	--
107A	1-(1H-Indol-3-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	334 nM/--	--
108A	1-(1H-Benzoimidazol-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	363 nM /--	--
109A	1-Benzo[b]thiophen-3-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	158 nM /--	--
110A	1-(4-Methoxy-thieno[3,2-c]pyridin-3-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	> 10 μM/--	--
111A	1-(3-Methyl-benzo[d]isoxazol-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	106 nM/ --	--
112A	2-Chloro-4-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzonitrile	28 nM / --	--
113A	1-Benzo[d]isoxazol-5-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	230 nM/ --	--
114A	1-(1-Methyl-1H-indazol-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	24 nM / --	--
115A	1-(1-Methyl-1H-indol-3-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one, trifluoroacetic acid	173 nM / --	--
116A	1-(1-Methyl-1H-benzoimidazol-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one, trifluoroacetic acid	> 10 μM/--	--
117A	5-[3-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1,2-dihydro-indazol-3-one	94 nM / --	--
118A	1-(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	17 nM/ --	--

123

119A	1-Imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	3,198 nM / --	--
120A	1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-thieno[3,2-c]pyridin-2-yl-imidazolidin-2-one	4 µM/--	--
121A	1-(1H-Indazol-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	2.5 nM / --	--
122A	1-(3H-Imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one, trifluoroacetic acid	383 nM/ --	--
123A	1-(3-Amino-1H-indazol-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	10 nM / --	--
124A	1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-methoxy-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	23 nM/12 nM	--
125A	1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-difluoromethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	17 nM / --	--
126A	1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-hydroxymethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	25 nM / --	--
127A	1-Benzothiazol-6-yl-3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	> 10 µM /--	--
128A	1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	44 nM/ --	--
129A	3-(3-Benzothiazol-6-yl-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-isonicotinonitrile	202 nM/--	--
130A	1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-naphthalen-2-yl-imidazolidin-2-one	> 10 µM/--	--
131A	1-m-Tolyl-3-(4-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	103 nM / --	--
132A	1-(2-Methyl-2H-indazol-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	> 10 µM	--
133A	1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-naphthalen-1-yl-imidazolidin-2-one	1,970 nM/--	--

134A	1-(1-Methyl-1H-indol-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	950 nM / --	--
135A	6-[3-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1,2-dihydro-indazol-3-one	15.9 nM /--	--
136A	1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-thieno[3,2-c]pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one	500 nM/ --	--
137A	1-(5-Chloro-1-methyl-1H-indol-3-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	1,554 nM / --	--
138A	1-Indan-5-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	13 nM/ --	--
139A	1-Benzo[b]thiophen-5-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-one	83 nM/--	--
140A	2-Fluoro-4-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzonitrile	97 nM/--	--
141A	1-(1H-Benzotriazol-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one, hydrochloride	13 nM/--	--
142A	1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-one	21 nM/--	--
143A	1-(3-Amino-1-methyl-1H-indazol-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	116 nM/--	--
144A	1-(1H-Indol-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	174 nM/--	--
145A	1-(3-Chloro-imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	31 nM/--	--
146A	1-Methyl-3-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1H-indole-4-carbonitrile	> 10 µM	--
147A	1-Hydroxymethyl-3,3-dimethyl-5-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1,3-dihydro-indol-2-one	346 nM/--	--

148A	1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(2-trifluoromethyl-pyridin-4-yl)-imidazolidin-2-one	25 nM/--	--
149A	1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-dimethoxymethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	37 nM/--	--
150A	N-[3-(3-Benzothiazol-6-yl-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-pyridin-4-yl]-acetamide	496 nM/--	--
151A	1-Benzothiazol-6-yl-3-(5-chloro-4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	13.3 nM/--	--
152A	1-(4-Amino-pyridin-3-yl)-3-benzothiazol-6-yl-imidazolidin-2-one hydrochloride	7 nM /--	--
153A	1-(benzo[d]thiazol-6-yl)-3-(4-methyl-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)imidazolidin-2-one, trifluoroacetic acid salt	280 nM	--
154A	1-(isothiazol-4-yl)-3-(4-methylpyridin-3-yl)imidazolidin-2-one	89 nM	--
155A	1-(4-methylpyridin-3-yl)-3-(5-(trifluoromethyl)thiophen-2-yl)imidazolidin-2-one	2.7 nM	--
156A	1-(benzo[d]thiazol-6-yl)-3-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)imidazolidin-2-one	> 10 μM	--
157A	1-(4-methylpyridin-3-yl)-3-(4-methylthieno[3,2-c]pyridin-2-yl)imidazolidin-2-one	21 nM	--
158A	1-(benzo[d]thiazol-6-yl)-3-(4-(1-hydroxyethyl)pyridin-3-yl)imidazolidin-2-one	38 nM	--
159A	1-(benzo[d]thiazol-6-yl)-3-(4-ethylpyridin-3-yl)imidazolidin-2-one	3.4 nM	--
160A	1-(4-methylpyridin-3-yl)-3-(3-(trifluoromethyl)-1H-indazol-6-yl)imidazolidin-2-one	34 nM	--
161A	1-(3-cyclopropyl-1H-indazol-6-yl)-3-(4-methylpyridin-3-yl)imidazolidin-2-one	82 nM	--

162A	1-(4-methylpyridin-3-yl)-3-(quinolin-7-yl)imidazolidin-2-one	317 nM	--
163A	3-Benzothiazol-6-yl-4,4-dimethyl-1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	> 10 μM	--
164A	1-Benzothiazol-6-yl-4,4-dimethyl-3-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one	70 nM/--	--
165A	1-Benzothiazol-6-yl-4,4-dimethyl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	1,153 nM/--	--
166A	3-Benzothiazol-6-yl-4-methyl-1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	32 nM/--	--
167A	1-Benzothiazol-6-yl-4-methyl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	38 nM/--	--
168A	1-Benzothiazol-6-yl-4-ethyl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-one	384 nM/--	--
169A	1-Benzothiazol-6-yl-4-ethyl-3-pyridin-3-yl-1,3-dihydro-imidazol-2-one	--/--	--
170A	1-Benzothiazol-6-yl-3-pyridin-3-yl-4-trifluoromethyl-imidazolidin-2-one	--/--	--
171A	1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-one	--/--	--
172A	1-Benzothiazol-6-yl-4-methyl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	326 nM/--	--
173A	3-Benzothiazol-6-yl-1-pyridin-3-yl-4-trifluoromethyl-imidazolidin-2-one	--/--	--
174A	1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-4-trifluoromethyl-imidazolidin-2-one	--/--	--
175A	1-Benzothiazol-6-yl-4,5-dimethyl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	85 nM/--	--

126

176A	1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	39 nM/--	--
177A	1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	32 nM/--	--
178A	1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-cyclopropylaminomethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	19 nM/--	--
179A	1-Benzothiazol-6-yl-3-(6-fluoro-4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	--/--	--
180A	1-Benzothiazol-6-yl-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-pyridin-3-yl]-imidazolidin-2-one	--/--	--
181A	1-Benzothiazol-6-yl-3-[4-(1-methyl-pyrrolidin-2-ylmethoxy)-pyridin-3-yl]-imidazolidin-2-one	3064 nM/--	--
182A	1-Benzothiazol-6-yl-3-{4-[(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-methyl]-pyridin-3-yl}-imidazolidin-2-one	27 nM/--	--
183A	1-Benzothiazol-6-yl-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-imidazolidin-2-one	> 10 µM /--	--
184A	1-Benzothiazol-6-yl-3-[4-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyridin-3-yl]-imidazolidin-2-one	> 10 µM /--	--
185A	3-(3-Benzothiazol-6-yl-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-isonicotinamide	> 10 µM /--	--
186A	1-Benzothiazol-6-yl-3-imidazo[1,2-a]pyrazin-5-yl-imidazolidin-2-one	> 10 µM /--	--
187A	1-Benzothiazol-6-yl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-imidazolidin-2-one	> 10 µM /--	--
188A	3-Benzothiazol-6-yl-3'-methyl-4,5-dihydro-3H,3'H-[1,4']biimidazolyl-2-one	195 nM/--	--
189A	1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-methyl-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one trifluoro-acetic acid	280 nM/--	--

190A	1-Isothiazol-4-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	89 nM/--	--
191A	1-Benzothiazol-6-yl-3-pyridin-2-yl-imidazolidin-2-one	>10 μM /--	--
192A	1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(5-trifluoromethyl-thiophen-2-yl)-imidazolidin-2-one	2.7 nM/--	--
193A	1-Benzothiazol-6-yl-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-pyridin-3-yl]-imidazolidin-2-one	>10 μM /--	--
194A	1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(4-methyl-thieno[3,2-c]pyridin-2-yl)-imidazolidin-2-one	21 nM/--	--
195A	1-Benzothiazol-6-yl-3-[4-(1-hydroxy-ethyl)-pyridin-3-yl]-imidazolidin-2-one	38 nM/--	8%
196A	1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-ethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	3.4 nM/--	--
197A	1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(3-trifluoromethyl-1H-indazol-6-yl)-imidazolidin-2-one	34 nM/--	--
198A	1-(3-Cyclopropyl-1H-indazol-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	82 nM/--	--
199A	1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-quinolin-7-yl-imidazolidin-2-one	317 nM/--	--
200A	3-Benzothiazol-6-yl-4,4-dimethyl-1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	>10 μM /--	--
201A	1-Benzothiazol-6-yl-4,4-dimethyl-3-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one	70 nM/--	--
202A	1-Benzothiazol-6-yl-4,4-dimethyl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	1153 nM/--	--
203A	3-Benzothiazol-6-yl-4-methyl-1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one	32 nM/--	--

127

The compounds of present invention in free form or in salt form, exhibit valuable pharmacological properties, e.g. inhibition of CYP17 lyase, e.g. as indicated in the *in vitro* tests provided above and are therefore useful for therapy mediated by such inhibition. For example, the compounds of the present invention are useful in the treatment of inflammation and cancer (in particular, prostate cancer) in a mammal (preferably, a human).

Thus, as a further embodiment, the present invention provides the use of a compound of the present invention in therapy. In a further embodiment, the therapy is selected from a disease mediated by the regulation of 17α-hydroxylase/$C_{17,20}$-lyase.

In another embodiment, the invention provides a method of treating a disease which is treated by the regulation of 17α-hydroxylase/$C_{17,20}$-lyase comprising administration of a therapeutically acceptable amount of a compound of the present invention. In a further embodiment, the disease is prostate cancer.

Additional References:

Tsuneo Imai et al, "Expression and purification of Functional Human 17α-Hydroxylase/17,20-Lyase (P450c17) in *Escherichia coli*" Journal of biological chemistry, (1993) **268**, No. 26,19681-9

Peter Lee-Robichaud et al, "Interaction of human Cyp17 ($P\text{-}450_{17\alpha}$, 17α-hydroxylase-17,20-lyase) with cytochrome b_5: importance of the orientation of the hydrophobic domain of cytochrome b_5." Biochem.J. (1997) **321**, 857-63

Zuber et al, "Expression of Bovine 17-a-hydroxylase Cytochrome P-450 c-DNA in nonsteroidogenic (COS1) cells" Science (1986a) **234**, 1258-1261.

Sakaki T, "Expression of Bovine Cytochrome P-450c17 in *Saccharomyces serevisiae*" DNA (1989) **8**, 409-418.

Barnes et al, "Expression and enzymatic activity of recombinant cytochrome P-450 17 alpha hydroxylase in *Escherichia coli*" Proc.Natl.Acad.Sci. U.S.A. (1991) **88**, 5597-5601.

M.K Akhtar et al, "Cytochrome b5 modulationof 17α-hydroxylaseand 17-20 lyase (Cyp17) activities in Steroidogenesis" Journal of Endocrinology (2005) **187**, 267-274.

Vincent C.O. Nijar et al, "Novel 17-Azolys Steroids, Potent Inhibitors of Human Cytochrome 17α-Hydroxylase-C_{17-20}- lyase ($P450_{17\alpha}$): Potestial agents for the treatment of Prostate cancer" J Med Chem (1998) **41**, 902-912.

Katagiri M et al, "Role of Cytochrome b5 in the Cytochrome P-450 mediated C21-Steroid 17,20-lyase activity" Biophysical Research Communications (1982) **108**, 379-384.

US Patent: US 2004/0198773 A1.

Dmitry N. Grigoryev et al, "Cytochrome P450c17-expressing Escherichia coli as a first-step screening system for 17 alpha-hydroxylase-C17,20-lyase inhibitors" Analytical Biochemistry, (1999) **267**, 319-330.

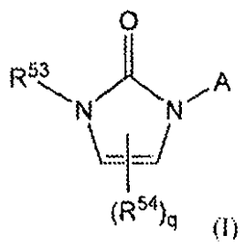
Venkatesh D. Handratta et al, "Novel C-17-heteroaryl steroidal Cyp17 inhibitors/antiandrogens: synthesis, invitro biological activity, pharmacokinetics and antitumor activity in the LAP C4 human prostate cancer xenograft model" J. Med. Chem. (2005) **48**, 2972-2984.

Ravi A Madan et al, "Abiraterone, Cougar biotechnology" IDrugs. (2006) **9**(1), 49 – 55.

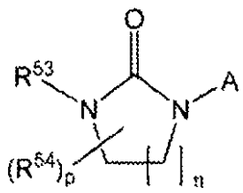
128

What is claimed is:

1. A compound of Formula (I) or (II)



(I)



(II)

wherein

n is 1, 2, or 3;

R^{53} is

(i) phenyl optionally substituted with 1 to 3 substituents selected from halo, -CN, -OH, (C_1-C_6)alkyl, halo-substituted (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, -NH_2, -NH(C_1-C_4)alkyl, -N((C_1-C_4)alkyl)$_2$, -NHC(O)-(C_1-C_4)alkyl, -C(O)NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_4)alkyl, -C(O)-N((C_1-C_4)alkyl)$_2$, or a 5- to 6-membered heterocycle,

(ii) biphenyl optionally substituted with 1 to 3 substituents selected from (C_1-C_4)alkyl or halo,

(iii) phenyl fused to an additional phenyl, a 5- to 6-membered heteroaryl, a 5- to 6-membered partially or fully saturated cycloalkyl, or a 5- to 6-membered partially or fully saturated heterocycle, where said fused phenyl is optionally substituted with 1 to 4 substituents each independently selected from halo, -CN, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, hydroxy-substituted (C_1-C_4)alkyl, halo-substituted (C_1-C_4)alkyl, cyclopropyl, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4)alkyl, -N((C_1-C_4)alkyl)$_2$, -NHC(O)-(C_1-C_4)alkyl, or =N-OH,

(iv) 5- to 6-membered heteroaryl optionally substituted with 1 to 3 substituents selected from halo, -CN, -OH, (C_1-C_6)alkyl, halo-substituted (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, -NH_2, -NH(C_1-C_4)alkyl, -N((C_1-C_4)alkyl)$_2$, -NHC(O)-(C_1-C_4)alkyl, -C(O)NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_4)alkyl, -C(O)-N((C_1-C_4)alkyl)$_2$, or a 5- to 6-membered heterocycle,

(v) 5- to 6-membered heteroaryl fused to another 5- to 6-membered heteroaryl, phenyl, 5- to 6-membered partially or fully saturated cycloalkyl, or a 5- to 6-membered

partially or fully saturated heterocycle, where said fused heteroaryl is optionally substituted with 1 to 4 substituents each independently selected from halo, -CN, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, hydroxy-substituted (C_1-C_4)alkyl, halo-substituted (C_1-C_4)alkyl, cyclopropyl, oxo, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4)alkyl, -N((C_1-C_4)alkyl)$_2$, -NHC(O)-(C_1-C_4)alkyl, or =N-OH;

R^{54} is (C_1-C_4)alkyl, halo-substituted (C_1-C_4)alkyl, or $-CH_2OH$, or two R^{54} taken together with the carbon atom(s) to which they are attached form a 3- to 6-membered fully or partially saturated carbocyclic ring or two R^{54} attached to adjacent carbons taken together with the carbons to which they are attached form a fused phenyl;

p is 0, 1, 2, or 3;

q is 0, 1 or 2;

A is a 5- to 10-membered heteroaryl containing one or more nitrogen atom(s), where said heteroaryl is optionally substituted with 1 to 3 substituents each independently selected from halo, -OH, -CN, (C_1-C_4)alkyl, halo-substituted(C_1-C_4)alkyl, hydroxy-substituted (C_1-C_4)alkyl, -(CH_2)$_r$O(C_1-C_4)alkyl, -(CH_2)$_r$CH(O(C_1-C_4)alkyl)$_2$, -NH(C_1-C_4)alkyl, -(CH_2)$_s$NH(C_1-C_4)alkyl, -(CH_2)$_s$N((C_1-C_4)alkyl)$_2$, -(CH_2)$_r$NH(C_3-C_6)cycloalkyl), $-NH_2$, -NHC(O)-(C_1-C_4)alkyl, -C(O)NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_4)alkyl, -C(O)-N((C_1-C_4)alkyl)$_2$, or -C(O)-O(C_1-C_4)alkyl, where said (C_1-C_4)alkyl, said -(CH_2)$_r$O(C_1-C_4)alkyl, and said -(CH_2)$_s$NH(C_1-C_4)alkyl are optionally substituted with a 4- to 6-membered partially or fully saturated heterocycle or heteroaryl containing 1 to 3 heteroatoms each independently selected from O, S or N, where said heterocycle and said heteroaryl are optionally substituted with 1 to 3 (C_1-C_4)alkyl groups;

r is 0, 1 or 2;

s is 1 or 2; or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

with the proviso that (i) when A is an unsubstituted pyridine and R^{53} is phenyl, R^{53} is not unsubstituted or mono-substituted with halogen, CH_3, NH_2, -NHC(O)CH_3, or CF_3; (ii) A and R^{53} are not both an unsubstituted pyridin-2-yl; and (iii) said compound is not 1-(3,4-dichloro-phenyl)-3-[6-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-pyridin-3-yl]imidazolidine-2-one, 1-(3,5-dichloropyridin-2-yl)-3-phenyltetrahydropyrimidin-2(1H)-one, 1,3-bis(6-chloropyridin-2-yl)tetrahydropyrimidin-2(1H)-one, 1,3-bis(4-methylpyridin-2-

119

yl)imidazolidin-2-one, 1-(5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-phenylimidazolidin-2-one, or 2-(2-oxo-3-phenylimidazolidin-1-yl)-1H-benzo[d]imidazole-5-carbonitrile.

2. A compound of Claim 1 wherein A is a 6-membered heteroaryl containing 1 to 2 nitrogen atom(s), where said heteroaryl is optionally substituted with (C_1-C_4)alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

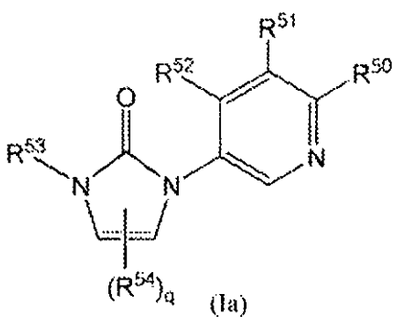
3. A compound of Claim 1 wherein A is a pyridine, where said pyridine is optionally substituted with 1 to 3 substituents each independently selected from halo, -CN, (C_1-C_4)alkyl, halo-substituted(C_1-C_4)alkyl, hydroxy-substituted (C_1-C_4)alkyl, -$(CH_2)_r$O(C_1-C_4)alkyl, -$(CH_2)_r$CH(O(C_1-C_4)alkyl)$_2$, -$(CH_2)_r$NH(C_1-C_4)alkyl, -$(CH_2)_r$N((C_1-C_4)alkyl)$_2$, -$(CH_2)_r$NH(C_3-C_6)cycloalkyl), -NH_2, -NHC(O)-(C_1-C_4)alkyl, -C(O)NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_4)alkyl, -C(O)-N((C_1-C_4)alkyl)$_2$, or -C(O)-O(C_1-C_4)alkyl, where said (C_1-C_4)alkyl, said -$(CH_2)_r$O(C_1-C_4)alkyl, and said -$(CH_2)_r$NH(C_1-C_4)alkyl are optionally substituted with a 5- to 6-membered partially or fully saturated heterocycle or heteroaryl containing 1 to 2 heteroatoms each independently selected from O, S or N, where said heterocycle and said heteroaryl are optionally substituted with 1 to 3 (C_1-C_4)alkyl groups;

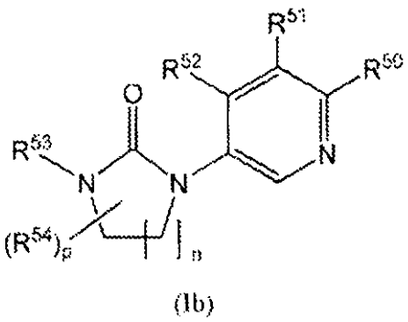
r is 1 or 2;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. The compound of Claim 3 wherein said optionally substituted pyridine is an optionally substituted pyridin-3-yl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

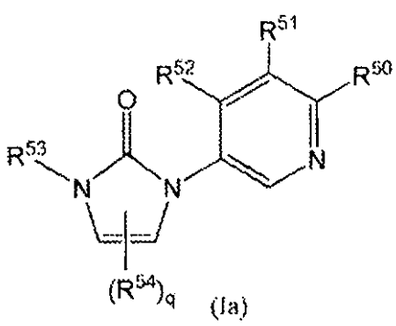
5. The compound of Claim 1 having Formula (Ia) or (Ib)

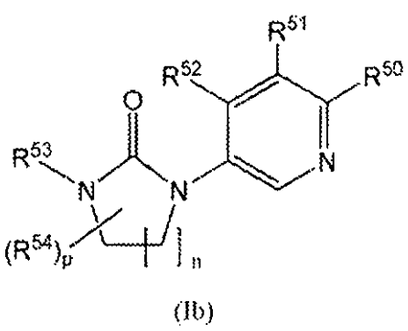

(Ia)


(Ib)

wherein n, R^{50}, R^{51}, R^{52}, R^{53}, R^{54} and q are as defined in Claim 1; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. A compound of Formula (Ia) or (Ib)


(Ia)


(Ib)

wherein:

n is 1, 2, or 3;

R^{53} is

(i) phenyl optionally substituted with 1 to 3 substituents selected from halo, -CN, -OH, (C_1-C_6)alkyl, halo-substituted (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, -NH_2, -NH(C_1-C_4)alkyl, -N((C_1-C_4)alkyl)$_2$, -NHC(O)-(C_1-C_4)alkyl, -C(O)NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_4)alkyl, -C(O)-N((C_1-C_4)alkyl)$_2$, or a 5- to 6-membered heterocycle.

(ii) biphenyl optionally substituted with 1 to 3 substituents selected from (C_1-C_4)alkyl or halo,

(iii) phenyl fused to an additional phenyl, a 5- to 6-membered heteroaryl, a 5- to 6-membered partially or fully saturated cycloalkyl, or a 5- to 6-membered partially or fully saturated heterocycle, where said fused phenyl is optionally substituted with 1 to 4 substituents each independently selected from halo, -CN, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy,

130

hydroxy-substituted (C_1-C_4)alkyl, halo-substituted (C_1-C_4)alkyl, cyclopropyl, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4)alkyl, -N((C_1-C_4)alkyl)$_2$, -NHC(O)-(C_1-C_4)alkyl, or =N-OH,

(iv) 5- to 6-membered heteroaryl optionally substituted with 1 to 3 substituents selected from halo, -CN, -OH, (C_1-C_6)alkyl, halo-substituted (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, -NH_2, -NH(C_1-C_4)alkyl, -N((C_1-C_4)alkyl)$_2$, -NHC(O)-(C_1-C_4)alkyl, -C(O)NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_4)alkyl, -C(O)-N((C_1-C_4)alkyl)$_2$, or a 5- to 6-membered heterocycle,

(v) 5- to 6-membered heteroaryl fused to another 5- to 6-membered heteroaryl, phenyl, 5- to 6-membered partially or fully saturated cycloalkyl, or a 5- to 6-membered partially or fully saturated heterocycle, where said fused heteroaryl is optionally substituted with 1 to 4 substituents each independently selected from halo, -CN, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, hydroxy-substituted (C_1-C_4)alkyl, halo-substituted (C_1-C_4)alkyl, cyclopropyl, oxo, -NH_2, -NH(C_1-C_4)alkyl, -N((C_1-C_4)alkyl)$_2$, -NHC(O)-(C_1-C_4)alkyl, or =N-OH;

R^{54} is (C_1-C_4)alkyl, halo-substituted (C_1-C_4)alkyl, or –CH_2OH, or two R^{54} taken together with the carbon atom(s) to which they are attached form a 3- to 6-membered fully or partially saturated carbocyclic ring;

p is 0, 1, 2, or 3;

q is 0, 1 or 2;

R^{50}, R^{51} and R^{52} are each independently H, halo, -OH, -CN, (C_1-C_4)alkyl, halo-substituted(C_1-C_4)alkyl, hydroxy-substituted (C_1-C_4)alkyl, -$(CH_2)_r$-O(C_1-C_4)alkyl, -$(CH_2)_r$-CH(O(C_1-C_4)alkyl)$_2$, -NH_2, -NH(C_1-C_4)alkyl, -N((C_1-C_4)alkyl)$_2$, -NHC(O)-(C_1-C_4)alkyl, -C(O)NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_4)alkyl, -C(O)-N((C_1-C_4)alkyl)$_2$, or -C(O)-O(C_1-C_4)alkyl;

r is 0, 1 or 2;

with the proviso that when R^{50}, R^{51}, and R^{52} are H and R^{53} is phenyl, R^{53} is not unsubstituted or substituted with halogen or CF_3,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. The compound of Claim 6 wherein said compound is a compound of Formula (Ia): or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. The compound of Claim 7 where q is 0; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. The compound of Claim 6 wherein said compound is a compound of Formula (Ib); or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10. The compound of Claim 9 wherein R^{54} is $-CH_3$ or CF_3; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

11. The compound of Claim 9 or 10 wherein *n* is 1; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

12. The compound of Claim 6, 7, 8, 9, 10 or 11 wherein R^{50} is H or methyl; R^{51} is H, halo, methyl, trifluoromethyl, methoxy, or $-C(O)OCH_3$; and R^{52} is halo, -CN, methyl, ethyl, methoxy, hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl, 2-hydroxypropan-2-yl, difluoromethyl, trifluoromethyl, dimethoxymethyl, $-NH_2$, or $-NHC(O)CH_3$; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. The compound of Claim 6, 7, 8, 9, 10, 11 or 12 wherein R^{53} is

(i) a phenyl optionally substituted with 1 or 2 substituents each independently selected form fluoro, chloro, cyano, methyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, methoxy, or $-C(O)NHCH_3$;

(ii) a biphenyl optionally substituted with fluoro;

(iii) a fused phenyl selected from naphthalen-2-yl, naphthalen-1-yl, 1H-indol-5-yl, 1H-indol-6-yl, benzothiazol-5-yl, benzothiazol-6-yl, 1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl, benzo[b]thiophen-5-yl, quinolin-6-yl, quinolin-7-yl, indan-5-yl, 1,2-dihydroquinolin-6-yl, 1H-indazol-5-yl, 1H-indazol-6-yl, benzofuran-5-yl, 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl, 2,3-dihydro-benzofuran-5-yl, benzo[1,3]dioxol-5-yl, 1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-yl, quinoxalin-6-yl, benzooxazol-5-yl, benzo[d]isoxazol-5-yl, benzo[d]isoxazol-6-yl, 1H-benzoimidazol-5-yl, 2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl, 2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl, indolin-5-yl, or 1H-benzotriazol-5-yl, where said fused phenyl is optionally substituted with 1 to

131

3 substituents each independently selected from fluoro, chloro, methyl, ethyl, trifluoromethyl, methoxy, oxo, $-NH_2$, =N-OH or cyclopropyl;

(iv) a 5- to 6-membered heteroaryl selected from thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyrimidin-5-yl, 1H-pyrazol-4-yl, thiazol-2-yl, or isothiazol-4-yl, where said 5- to 6-membered heteroaryl is optionally substituted with 1 to 3 substituents each independently selected from fluoro, chloro, methyl, ethyl, isopropyl, hydroxy, difluoromethyl, trifluoromethyl, methoxy, $-NH_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-C(O)NHCH_3$, or pyrrolidin-1-yl; or

(v) a fused heteroaryl selected from benzo[b]thiophen-2-yl, benzo[b]thiophen-3-yl, quinolin-2-yl, quinolin-3-yl, benzooxazol-2-yl, benzothiazol-2-yl, 4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl, 3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl, thieno[3,2-c]pyridin-2-yl, thieno[3,2-c]pyridin-3-yl, or 1H-indol-3-yl, where said fused heteroaryl is optionally substituted with 1 to 4 substituents each independnently selected from fluoro, chloro, cyano, methyl, or methoxy;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

14. The compound of Claim 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 or 13 wherein R^{53} is

(i) a phenyl optionally substituted with 1 to 2 substituents each independently selected from fluoro, chloro, methyl, methoxy, trifluoromethyl, difluoromethyl, or cyano;

(ii) a biphenyl;

(iii) a fused phenyl selected from naphthalen-2-yl, quinolin-6-yl, 3,4-dihydro-2-oxo-quinolin-6-yl, benzo[b]thiophen-5-yl, benzo[d]isoxazol-5-yl, 1H-indazol-6-yl, 1H-indazol-5-yl, benzothiazol-6-yl, 1,2-dihydro-3-oxo-indazol-6-yl, indan-5-yl, 1H-benzotriazol-5-yl, benzofuran-5-yl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl, 2,3-dihydro-benzofuran-5-yl, or benzo[1,3]dioxol-5-yl where said fused phenyl is optionally substituted with 1 to 2 substituents each independently selected from chloro, fluoro, methyl, ethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, cyclopropyl, cyano, or amino;

(iv) a 5- to 6-membered heteroaryl selected from isothiazol-4-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, or pyridin-4-yl, where said isothiazol-4-yl, said thiophen-2-yl, said

thiophen-3-yl, and said pyridin-4-yl are optionally substituted with fluoro, chloro, methyl, trifluoromethyl, difluoromethyl, or methoxy; or

(v) a fused heteroaryl selected from thieno[3,2-c]pyridin-2-yl, thieno[3,2-c]pyridin-3-yl, thieno[3,2-c]pyridin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl, or benzo[b]thiophen-2-yl, where said fused heteroaryl is optionally substituted with 1 to 2 substituents each independently selected from fluoro, chloro, methyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, cyclopropyl, or amino;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. The compound of Claim 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 or 14 wherein R^{53} is phenyl, 4-chloro-3-fluoro-phenyl, m-tolyl, 3-methoxy-phenyl, 3-chloro-4-fluoro-phenyl, 4-fluoro-3-methyl-phenyl, 3-trifluoromethyl-phenyl, 3-chloro-phenyl, 4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl, 3-difluoromethyl-4-fluoro-phenyl, 3-cyano-4-fluorophenyl, 3-cyanophenyl, 3-chloro-4-cyanophenyl, 3,4-difluoro-phenyl, 4-trifluoromethyl-phenyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

16. The compound of 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 or 14 wherein R^{53} is naphthalen-2-yl, benzo[b]thiophen-5-yl, 3-methyl-benzo[d]isoxazol-5-yl, 1H-indazol-5-yl, 1-methyl-1H-indazol-5-yl, 3-amino-1H-indazol-5-yl, 1H-indazol-6-yl, 3-amino-1H-indazol-6-yl, 3-methyl-1H-indazol-6-yl, 3-trifluoromethyl-1H-indazol-6-yl, benzothiazol-6-yl, 1,2-dihydro-3-oxo-indazol-6-yl, indan-5-yl, 1H-benzotriazol-5-yl, 3-methyl-benzofuran-5-yl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl, 2,3-dihydro-benzofuran-5-yl, or 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

17. The compound of Claim 16 wherein R^{53} is benzothiazol-6-yl, 3-methyl-benzofuran-5-yl, 1H-indazol-6-yl, 3-methyl-1H-indazol-6-yl, or 3-trifluoromethyl-1H-indazol-6-yl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

12

18. The compound of 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 or 14 wherein R^{53} is 5-methyl-thiophen-2-yl, 5-chloro-thiophen-2-yl, 5-trifluoromethyl-thiophen-2-yl, 5-difluoromethyl-thiophen-3-yl, 5-methyl-thiophen-3-yl, 2-methyl-pyridin-4-yl, 2-trifluoromethyl-pyridin-4-yl, 2-chloro-pyridin-4-yl, or 2-methoxy-pyridin-4-yl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

19. The compound of 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 or 14 wherein R^{53} is 4-chloro-thieno[3,2-c]pyridin-2-yl, 4-chloro-thieno[3,2-c]pyridin-3-yl, thieno[3,2-c]pyridin-2-yl, 3-chloro-imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl, benzo[b]thiophen-2-yl, or 4-methylthieno[3,2-c]pyridin-2-yl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20. A compound selected from the group consisting of

1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;

1-(2-Chloro-pyridin-4-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;

1-(4-Chloro-thieno[3,2-c]pyridin-2-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one ;

1-(1H-Indazol-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;

1-(3-Difluoromethyl-4-fluoro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-one;

1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(5-methyl-thiophen-3-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-one;

1-(3-Methyl-1H-indazol-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;

1-Benzothiazol-6-yl-4-methyl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;

1-Benzo[b]thiophen-5-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-one; and

1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-one;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

21. A compound selected from the group consisting of

1-Naphthalen-2-yl-3-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one;

1-Benzo[b]thiophen-5-yl-3-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one;
1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-naphthalen-2-yl-imidazolidin-2-one;
1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(5-methyl-thiophen-2-yl)-imidazolidin-2-one;
1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;
1-Benzo[b]thiophen-2-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;
1-Benzo[b]thiophen-5-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;
1-(1H-Indazol-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;
1-(3-Methyl-benzofuran-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;
1-(5-Chloro-thiophen-2-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;
1-(3,4-Difluoro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;
1-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;
1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;
1-(2,3-Dihydro-benzofuran-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;
1-(4-Chloro-3-fluoro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;
1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-m-tolyl-imidazolidin-2-one;
1-(3-Methoxy-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;
1-(2-Chloro-pyridin-4-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;
1-(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;
1-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;
1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-phenyl-imidazolidin-2-one;
1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-imidazolidin-2-one;
1-(2-Methoxy-pyridin-4-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;
1-(5-Difluoromethyl-thiophen-3-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;
1-(3-Chloro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;
1-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;
1-(3-Difluoromethyl-4-fluoro-phenyl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;

1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(5-methyl-thiophen-3-yl)-imidazolidin-2-one;
1-(4-Chloro-thieno[3,2-c]pyridin-2-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;
1-(4-Chloro-thieno[3,2-c]pyridin-3-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;
1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-imidazolidin-2-one;
1-(3-Methyl-benzo[d]isoxazol-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;
1-(3-Methyl-1H-indazol-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;
2-Fluoro-5-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzonitrile;
3-[3-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzonitrile;
2-Chloro-4-[3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-benzonitrile;
1-(1-Methyl-1H-indazol-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;
1-(3-Amino-1H-indazol-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;
1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-thieno[3,2-c]pyridin-2-yl-imidazolidin-2-one;
1-(1H-Indazol-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;
1-(3-Amino-1H-indazol-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;
1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-methoxy-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;
1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-difluoromethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;
1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-hydroxymethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;
1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;
1-Indan-5-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;
1-(1H-Benzotriazol-5-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;
1-(3-Chloro-imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;
1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(2-trifluoromethyl-pyridin-4-yl)-imidazolidin-2-one;
1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-dimethoxymethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;
1-Benzothiazol-6-yl-3-(5-chloro-4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;
1-(4-Methylpyridin-3-yl)-3-(5-(trifluoromethyl)thiophen-2-yl)imidazolidin-2-one;
1-(4-Methylpyridin-3-yl)-3-(4-methylthieno[3,2-c]pyridin-2-yl)imidazolidin-2-one:

1-(Benzo[d]thiazol-6-yl)-3-(4-(1-hydroxyethyl)pyridin-3-yl)imidazolidin-2-one;

1-(Benzo[d]thiazol-6-yl)-3-(4-ethylpyridin-3-yl)imidazolidin-2-one;

1-(4-Methylpyridin-3-yl)-3-(3-(trifluoromethyl)-1H-indazol-6-yl)imidazolidin-2-one;

1-Benzothiazol-6-yl-4-methyl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;

1-Benzothiazol-6-yl-4-ethyl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-imidazol-2-one;

1-Benzothiazol-6-yl-4-ethyl-3-pyridin-3-yl-1,3-dihydro-imidazol-2-one;

1-Benzothiazol-6-yl-3-pyridin-3-yl-4-trifluoromethyl-imidazolidin-2-one;

1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-one;

1-Benzothiazol-6-yl-4-methyl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;

3-Benzothiazol-6-yl-1-pyridin-3-yl-4-trifluoromethyl-imidazolidin-2-one;

1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-4-trifluoromethyl-imidazolidin-2-one;

1-Benzothiazol-6-yl-4,5-dimethyl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;

1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;

1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;

1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-cyclopropylaminomethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;

1-Benzothiazol-6-yl-3-(6-fluoro-4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;

1-Benzothiazol-6-yl-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-pyridin-3-yl]-imidazolidin-2-one;

1-Benzothiazol-6-yl-3-[4-(1-methyl-pyrrolidin-2-ylmethoxy)-pyridin-3-yl]-imidazolidin-2-one;

1-Benzothiazol-6-yl-3-{4-[(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-methyl]-pyridin-3-yl}-imidazolidin-2-one;

1-Benzothiazol-6-yl-3-(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-imidazolidin-2-one;

1-Benzothiazol-6-yl-3-[4-(1-methyl-piperidin-4-ylmethoxy)-pyridin-3-yl]-imidazolidin-2-one;

3-(3-Benzothiazol-6-yl-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-isonicotinamide;

1-Benzothiazol-6-yl-3-imidazo[1,2-a]pyrazin-5-yl-imidazolidin-2-one;

1-Benzothiazol-6-yl-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-imidazolidin-2-one;

3-Benzothiazol-6-yl-3'-methyl-4,5-dihydro-3H,3'H-[1,4']biimidazolyl-2-one;

1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-methyl-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;

1-Isothiazol-4-yl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;

1-Benzothiazol-6-yl-3-pyridin-2-yl-imidazolidin-2-one;

1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(5-trifluoromethyl-thiophen-2-yl)-imidazolidin-2-one;

1-Benzothiazol-6-yl-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-pyridin-3-yl]-imidazolidin-2-one;

1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(4-methyl-thieno[3,2-c]pyridin-2-yl)-imidazolidin-2-one;

1-Benzothiazol-6-yl-3-[4-(1-hydroxy-ethyl)-pyridin-3-yl]-imidazolidin-2-one;

1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-ethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;

1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-(3-trifluoromethyl-1H-indazol-6-yl)-imidazolidin-2-one;

1-(3-Cyclopropyl-1H-indazol-6-yl)-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;

1-(4-Methyl-pyridin-3-yl)-3-quinolin-7-yl-imidazolidin-2-one;

3-Benzothiazol-6-yl-4,4-dimethyl-1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;

1-Benzothiazol-6-yl-4,4-dimethyl-3-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one;

1-Benzothiazol-6-yl-4,4-dimethyl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;

and

3-Benzothiazol-6-yl-4-methyl-1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;

1-Benzothiazol-6-yl-4-methyl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;

1-Benzothiazol-6-yl-4,5-dimethyl-3-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;

1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;

1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;

1-Benzothiazol-6-yl-3-(4-cyclopropylaminomethyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;

1-Benzothiazol-6-yl-3-{4-[(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-methyl]-pyridin-3-yl}-imidazolidin-2-one;

1-Benzothiazol-6-yl-4,4-dimethyl-3-pyridin-3-yl-imidazolidin-2-one; and

3-Benzothiazol-6-yl-4-methyl-1-(4-methyl-pyridin-3-yl)-imidazolidin-2-one;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

22. A pharmaceutical composition comprising a compound of Claims 1 through 21 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

23. The pharmaceutical composition of Claim 22 further comprising at least one additional pharmaceutical agent wherein said at least one additional pharmaceutical agent is an anticancer agent, chemotherapy agent, or antiproliferative compound.

24. A method for treating a disease, disorder, or syndrome mediated by Cyp17 inhibition comprising the step of administering a compound of claims 1 to 21 to a subject in need of such treatment.

25. A method for treating a disease, disorder, or syndrome mediated by Cyp17 inhibition comprising the step of administering a pharmaceutical composition of Claim 22 to a subject in need of such treatment.

26. A method for treating a disease, disorder or syndrome mediated by Cyp17 inhibition comprising the step of administering

(i) a first composition comprising a compound of Claim 1 through 21, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient; and

(ii) a second composition comprising at least one additional pharmaceutical agent and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient;

wherein said at least one additional pharmaceutical agent is an anticancer agent, chemotherapy agent, or antiproliferative compound.

27. The method of Claim 26 wherein said first composition and said second composition are administered simultaneously.

28. The method of Claim 26 wherein said first composition and said second composition are administered sequentially in any order.

29. The use of a compound according to Claims 1 through 21 for the treatment of a disease, disorder, or syndrome mediated by Cyp17 inhibition.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/059029

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D403/04 C07D403/14 C07D407/14 C07D409/14 C07D417/14
A61K31/4178 A61P35/00
ADD.
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

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)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 519 036 A (HIMMELSBACH F [DE] ET AL) 21 May 1996 (1996-05-21) examples	1
X	WO 2004/009558 A2 (PTC THERAPEUTICS INC [US]; WILDE RICHARD G [US]; TAKASUGI JAMES J [US]) 29 January 2004 (2004-01-29) claims 28,39,61	1-5
X	F. SACZEWSKI: "2-chloro-4,5-dihydroimidazole" SYNTHESIS, 1 February 1984 (1984-02-01), pages 170-172, XP002595042 compounds 8a, 8b	1

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
30 August 2010	13/09/2010

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Schuemacher, Anne

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

UK

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/059029

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NJAR V C O ET AL: "INHIBITORS OF 17ALPHA-HYDROXYLASE/17,20-LYASE (CYP17): POTENTIAL AGENTS FOR THE TREATMENT OF PROSTATE CANCER" CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, NL, vol. 5, no. 3, 1 March 1999 (1999-03-01), pages 163-180, XP001120335 ISSN: 1381-6128 cited in the application the whole document	1-29
A	WO 2009/078992 A1 (AMGEN INC [US]; HONG FANG-TSAO [US]; TASKER ANDREW [US]) 25 June 2009 (2009-06-25) examples; ; page 4, line 33 - page 5, line 7; table 1	1-29
X,P	WO 2009/097567 A1 (CEPHALON INC [US]; PHARMACOPEIA INC [US]; BACON EDWARD R [US]; DANDU R) 6 August 2009 (2009-08-06) compounds 178,210,242	1-6
X,P	WO 2009/143039 A2 (SCHERING CORP [US]; CLASBY MARTIN C [US]; GREENLEE WILLIAM J [US]; CHA) 26 November 2009 (2009-11-26) page 92 - page 94; claim 89; examples 83-91	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2010/059029

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5519036 A	21-05-1996	AT 167185 T	15-06-1998
		AU 673875 B2	28-11-1996
		AU 5632494 A	25-08-1994
		CA 2116068 A1	23-08-1994
		CN 1099755 A	08-03-1995
		CZ 9400374 A3	15-12-1994
		DE 4332168 A1	23-03-1995
		DK 612741 T3	29-03-1999
		EP 0612741 A1	31-08-1994
		ES 2118992 T3	01-10-1998
		FI 940806 A	23-08-1994
		HU 70768 A2	30-10-1995
		IL 108733 A	04-01-1998
		JP 3545446 B2	21-07-2004
		JP 6256343 A	13-09-1994
		NO 940595 A	23-08-1994
		NZ 250944 A	27-02-1996
		PH 30602 A	31-07-1997
		PL 178215 B1	31-03-2000
		SG 52300 A1	28-09-1998
WO 2004009558 A2	29-01-2004	AU 2003256755 A1	09-02-2004
		CA 2493458 A1	29-01-2004
		EP 1542667 A2	22-06-2005
WO 2009078992 A1	25-06-2009	NONE	
WO 2009097567 A1	06-08-2009	NONE	
WO 2009143039 A2	26-11-2009	AR 071823 A1	14-07-2010
		PE 19722009 A1	15-01-2010

SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (TCP)

(19) **Organización Mundial de la Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional

(43) **Fecha de Publicación Internacional**
29 de Diciembre de 2010 (29.12.2010)

(10) **Número de Publicación Internacional**
PCT **WO 2010/149755 A1**

(51) **Clasificación Internacional de Patente:**
C07D 403/04 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) *A61K 31/4178* (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)

(21) **Número de Solicitud Internacional:**
PCT/EP2010/059029

(22) **Fecha de Presentación Internacional:**
24 de Junio de 2010 (24.06.2010)

(25) **Idioma de Presentación:** Inglés

(26) **Idioma de Publicación:** Inglés

(30) **Información de Prioridad**
1500/CHE/2009 26 de Junio de 2009 (26.06.2009) IN
2181/DEL/2009 21 de Octubre de 2009 (21.10.2009) IN

(71) **Solicitante** *(para todos los Estados (Países) designados excepto US)*: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea (CH).

(72) **Inventores; e**

(75) **Inventores/Solicitantes** *(para US solamente)*: **BOCK, Mark G.** [US/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139 (US). **GAUL, Christoph** [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, CH-4002 Basilea (CH). **GUMMADI, Venkateshwar Rao** [IN/IN]; #382, 3rd Cross, 2nd Main, South Avenue Layout, Gottigere, Bannerghatta Road, Bangalore 560 083 (IN). **SENGUPTA, Saumitra** [IN/IN]; 6/7 Central Park, Kolkata 700 032 (IN).

(74) **Agente : STRANG, Andrea**; NOVARTIS PHARMA AG, Departamento de Patentes, CH-4002 Basilea (CH).

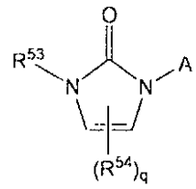
(81) **Estados (Países) Designados** (*a menos que se indique de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Estados (Países) Designados** (*a menos que se indique de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiáticos (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europeos (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

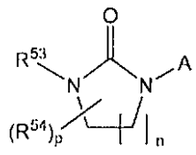
Declaraciones de acuerdo con la Regla 4.17:
-- *con respecto al derecho de la solicitante de solicitar y otorgársele una patente (Regla 4.17(ii))*

Publicada:
-- *con reporte de búsqueda internacional (Art. 21(3))*

(54) **Título : DERIVADOS DE IMIDAZOLIDIN-2-ONA 1,3-DISUSTITUIDA COMO INHIBIDORES DE CYP17**



(I)



(II)

(57) **Resumen:**

La presente invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), y (II), o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R^{53}, R^{54}, p, q, y n son como se definen en la presente. Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de 17α-hidroxilasa/liasa-$C_{17,20}$.

WO 2010/149755 A1

DERIVADOS DE IMIDAZOLIDIN-2-ONA 1,3-DISUSTITUIDA COMO INHIBIDORES DE CYP17

CAMPO DE LA INVENCIÓN

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

ANTECEDENTES

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

Son de un interés especial los individuos diagnosticados con trastornos dependientes de los andrógenos, tales como cáncer de próstata, y con trastornos dependientes de los estrógenos, tales como cáncer de mama, uterino, y de ovarios.

El cáncer de próstata es actualmente el cáncer no de piel más común, y la segunda causa de muerte relacionada con cáncer en los hombres después del cáncer de pulmón. El curso de tratamiento primario para los pacientes diagnosticados con cáncer de próstata confinado al órgano es usualmente la prostatactomía o la

radioterapia. Estos tratamientos para cáncer de próstata y de mama son altamente invasivos, y se caracterizan por efectos secundarios indeseables y graves. Adicionalmente, un gran porcentaje de individuos que reciben tratamientos localizados, tales como cirugía o radioterapia, pueden sufrir de cáncer recurrente y de metástasis ampliamente extendidas. Como con las terapias de cirugía y radiación, existen varios inconvenientes con la quimioterapia, incluyendo el hecho de que casi todos los agentes quimioterapéuticos son tóxicos, y a quimioterapia provoca efectos secundarios significativos y con frecuencia peligrosos, tales como náusea severa, depresión de la médula ósea, e inmunosupresión. Adicionalmente, muchas células tumorales son resistentes o llegan a ser resistentes a los agentes quimioterapéuticos a través de la resistencia a múltiples fármacos.

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

Actualmente, los pacientes de cáncer quimio-refractarios y hormono-refractarios tienen muy pocas opciones de tratamiento, y sigue quedando una necesidad insatisfecha de formas más efectivas

para tratar el cáncer, tal como, pero no limitándose a, cáncer de próstata y cáncer de mama.

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

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

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

Current Pharm. Design, 1999, 5: 163-180).

Con el objeto de evitar los efectos secundarios indeseados, los inhibidores de la biosíntesis de andrógeno tienen que ser suficientemente específicos para no tener influencia sobre la biosíntesis de corticosteroides. Una estrategia novedosa prometedora para el tratamiento de cáncer de próstata es el desarrollos de inhibidores fuertes y selectivos de CYP 17, debido a que esto daría como resultado una eliminación completa y exclusiva de la biosíntesis de andrógeno, como se sugiere en Current Medicinal Chemistry, 2005,*12*, 1623-1629.

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

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

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

141

concentraciones en suero de la testosterona y de los andrógenos suprarrenales en ratas ha sido reportado por Ideyama Y, Kudoh M, Tanimoto K, Susaki Y, Nanya T, Nakahara T, Ishikawa H, Yoden T, Okada M, Fujikura T, y Shikama H, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, *1998*, 39: 89 Meet. (384).

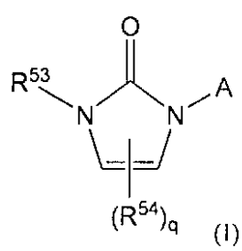
La síntesis y la evaluación biológica de inhibidores no esteroideos novedosos del esteroide de 17,20-liasa, han sido descritas por Yoden T, Okada M, Kawaminami E, Kinoyama I, Ideyama Y, Isomura y en *Abstr .Pap. Am. Chem. Soc.*, 1997, 213 Meet.:Pt. 2 (MEDI206).

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

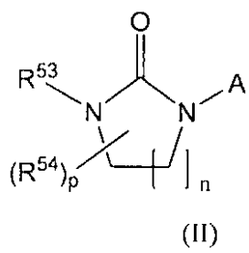
BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

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

Una modalidad de la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula (I) o (II):



(I)



(II)

en donde:

n es 1, 2, ó 3;

R^{53} es:

(i) fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, -CN, -OH, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono) sustituido por halógeno, alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-NH_2$, -NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -N-(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))$_2$, -NHC(O)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), $-C(O)NH_2$, -C(O)-NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -C(O)-N-(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))$_2$, o un heterociclo de 5 a 6 miembros,

(ii) bifenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) o halógeno,

(iii) fenilo fusionado con un fenilo adicional, un heteroarilo de 5 a 6 miembros, un cicloalquilo de 5 a 6 miembros parcialmente o completamente saturado, o un heterociclo de 5 a 6 miembros parcialmente o completamente saturado, en donde el fenilo fusionado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de halógeno, -CN, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por hidroxilo, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por halógeno, ciclopropilo, oxo, $-NH_2$, -NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -N-(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))$_2$, -NHC(O)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o =N-OH,

(iv) heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido

con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, -CN, -OH, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono) sustituido por halógeno, alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-NH_2$, -NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -N-(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))$_2$, -NHC(O)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), $-C(O)NH_2$, -C(O)-NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -C(O)-N-(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))$_2$, o un heterociclo de 5 a 6 miembros,

(v) heteroarilo de 5 a 6 miembros fusionado con otro heteroarilo de 5 a 6 miembros, fenilo, cicloalquilo de 5 a 6 miembros parcialmente o completamente saturado, o un heterociclo de 5 a 6 miembros parcialmente o completamente saturado, en donde el heteroarilo fusionado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de halógeno, -CN, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por hidroxilo, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por halógeno, ciclopropilo, oxo, $-NH_2$, -NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -N-(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))$_2$, -NHC(O)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o =N-OH;

R^{54} es alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por halógeno, o $-CH_2OH$, o dos R^{54} tomados junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros completamente o parcialmente saturado, o dos R^{54} unidos a los átomos de carbono

adyacentes tomados junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un fenilo fusionado;

p es 0, 1, 2, ó 3;

q es 0, 1 ó 2;

A es un heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de halógeno, -OH, -CN, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por halógeno, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por hidroxilo, $-(CH_2)_rO$-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), $-(CH_2)_rCH(O$-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono$))_2$, -NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), $-(CH_2)_sNH$-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), $-(CH_2)_rN-($alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono$))_2$, $-(CH_2)_rNH$-cicloalquilo (de 3 a 6 átomos de carbono)), $-NH_2$, -NHC(O)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), $-C(O)NH_2$, -C(O)-NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -C(O)-N-(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono$))_2$, o -C(O)-O-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), en donde el alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), el $-(CH_2)_rO$-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), y el $-(CH_2)_sNH$-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) están opcionalmente sustituidos con a heterociclo o heteroarilo de 4 a 6 miembros parcialmente o completamente saturado que contiene de 1 a 3 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado a partir de O, S o N, en donde el heterociclo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1

143

a 3 grupos alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono);

r es 0, 1 ó 2; y

s es 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

con la condición de que (i) cuando A es una piridina insustituida y R^{53} es fenilo, R^{53} no está insustituido o mono-sustituido con halógeno, CH_3, NH_2, $-NHC(O)CH_3$, o CF_3; (ii) A y R^{53} no son ambos un piridin-2-ilo insustituido; y (iii) el compuesto mencionado no es 1-(3,4-dicloro-fenil)-3-[6-(2-piperidin-1-il-etoxi)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona, 1-(3,5-dicloro-piridin-2-il)-3-fenil-tetrahidro-pirimidin-2(1H)-ona, 1,3-bis-(6-cloro-piridin-2-il)-tetrahidro-pirimidin-2(1H)-ona, 1,3-bis-(4-metil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona, 1-(5-cloro-1H-benzo-[d]-imidazol-2-il)-3-fenil-imidazolidin-2-ona, o 2-(2-oxo-3-fenil-imidazolidin-1-il)-1H-benzo-[d]-imidazol-5-carbonitrilo.

En una modalidad particular, A es un heteroarilo de 5 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) o alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra modalidad particular, A es un heteroarilo de 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) o alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra modalidad particular, A es una piridina, en donde esta

piridina está opcionalmente sustituida con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de halógeno,

-CN, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por halógeno, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por hidroxilo,

$-(CH_2)_rO$-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), $-(CH_2)_rCH$(O-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))$_2$, $-(CH_2)_rNH$-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono),

$-(CH_2)_rN$-(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))$_2$, $-(CH_2)_rNH$-cicloalquilo (de 3 a 6 átomos de carbono)), $-NH_2$, -NHC(O)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono),

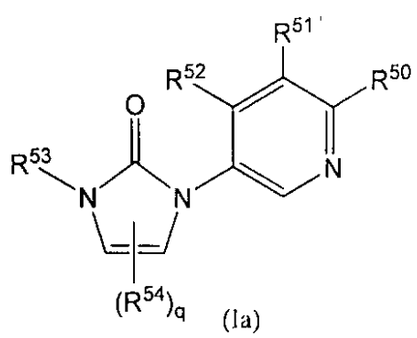
$-C(O)NH_2$, -C(O)-NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -C(O)-N-(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))$_2$, o -C(O)-O-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), en donde el alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), el $-(CH_2)_rO$-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), y el $-(CH_2)_rNH$-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) están opcionalmente sustituidos con un heterociclo de 5 a 6 miembros parcialmente o completamente saturado, o heteroarilo que contiene de 1 a 2 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado a partir de O, S o N, en donde el heterociclo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono); y r es 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

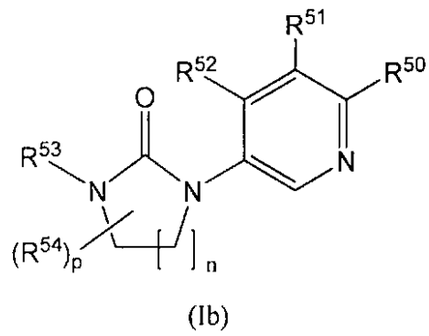
De preferencia, A es un piridin-3-ilo opcionalmente sustituido. En particular, un piridin-3-ilo sustituido con trifluoro-metilo, o un

alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido con un heterociclo de 5 a 6 miembros parcialmente o completamente saturado (de preferencia, el heterociclo está unido al grupo alquilo por medio de un átomo de nitrógeno del anillo, por ejemplo, pirrolidin-1-il-metilo).

En todavía otra modalidad particular, el compuesto de la fórmula (I) o (II) es un compuesto de la fórmula (Ia) o (Ib):



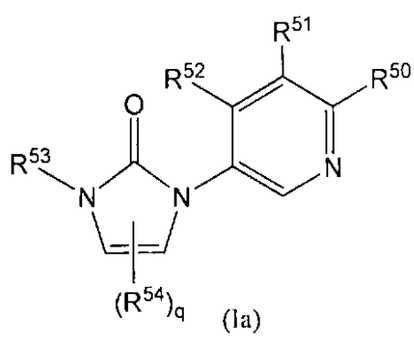
(Ia)



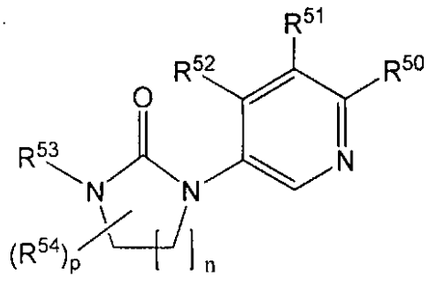
(Ib)

en donde n, R^{50}, R^{51}, R^{52}, R^{53}, R^{54} y q son como se definen anteriormente; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad particular del compuesto de la fórmula (Ib), R^{52} es CF_3 o un alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido con un heterociclo de 5 a 6 miembros parcialmente o completamente saturado (de preferencia, el heterociclo está unido al grupo alquilo por medio de un átomo de nitrógeno del anillo, por ejemplo, pirrolidin-1-il-metilo). En otra modalidad particular del compuesto de la fórmula (Ib), n es 1, y p es 0.

Otra modalidad de la presente invención proporciona los compuestos de la fórmula (Ia) o (Ib):



(Ia)



(Ib)

en donde:

n es 1, 2, ó 3;

R^{53} es:

(i) fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, -CN, -OH, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono) sustituido por halógeno, alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-NH_2$, -NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono),

-N-(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))$_2$, -NHC(O)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), $-C(O)NH_2$, -C(O)-NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono),

-C(O)-N-(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))$_2$, o un heterociclo de 5 a 6 miembros,

(ii) bifenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) o halógeno,

(iii) fenilo fusionado con un fenilo adicional, un heteroarilo de 5 a 6 miembros, un cicloalquilo de 5 a 6 miembros parcialmente o completamente saturado, o un heterociclo de 5 a 6 miembros

145

parcialmente o completamente saturado, en donde el fenilo fusionado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de halógeno, -CN, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por hidroxilo, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por halógeno, ciclopropilo, oxo, $-NH_2$, -NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -N-(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))$_2$, -NHC(O)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o =N-OH,

(iv) heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, -CN, -OH, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono) sustituido por halógeno, alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono),

$-NH_2$, -NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -N-(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))$_2$, -NHC(O)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), $-C(O)NH_2$, -C(O)-NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -C(O)-N-(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))$_2$, o un heterociclo de 5 a 6 miembros,

(v) heteroarilo de 5 a 6 miembros fusionado con otro heteroarilo de 5 a 6 miembros, fenilo, cicloalquilo de 5 a 6 miembros parcialmente o completamente saturado, o un heterociclo de 5 a 6 miembros parcialmente o completamente saturado, en donde el heteroarilo fusionado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de

halógeno, -CN, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por hidroxilo, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por halógeno, ciclopropilo, oxo, $-NH_2$, -NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -N-(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))$_2$, -NHC(O)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o =N-OH;

R^{54} es alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) (por ejemplo, $-CH_3$), alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por halógeno (por ejemplo, $-CF_3$), o

$-CH_2OH$, o dos R^{54} tomados junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros completamente o parcialmente saturado (por ejemplo, para un compuesto de la fórmula (Ia), cuando q es 2, los dos R^{54} sobre los átomos de carbono adyacentes pueden formar un anillo de cicloalquenilo fusionado; y para los compuestos de la fórmula (Ib), cuando p es 2 ó 3, dos R^{54} sobre los átomos de carbono adyacentes pueden formar un anillo de cicloalquilo fusionado completamente o parcialmente saturado, o dos R^{54} sobre el mismo átomo de carbono pueden formar un anillo espiral);

p es 0, 1, 2, ó 3;

q es 0, 1 ó 2;

R^{50}, R^{51} y R^{52} son cada uno independientemente H, halógeno, -OH, -CN, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por halógeno, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por hidroxilo, -$(CH_2)_r$-O-alquilo (de 1 a 4

átomos de carbono), $-(CH_2)_r-CH$(O-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))$_2$, $-NH_2$, -NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -N-(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))$_2$, -NHC(O)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), $-C(O)NH_2$, -C(O)-NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -C(O)-N-(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))$_2$, o -C(O)-O-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono);

r es 0, 1 ó 2;

con la condición de que, cuando R^{50}, R^{51}, y R^{52} son H y R^{53} es fenilo, R^{53} no está insustituido o sustituido con halógeno o CF_3;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la fórmula (Ia) que tiene las definiciones anteriores.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto de la fórmula (Ib) que tiene las definiciones anteriores.

En todavía otra modalidad, se proporcionan los compuestos de la fórmula (Ib), en donde n es 1.

De preferencia, R^{50} es H o metilo (más preferiblemente, R^{50} es H); R^{51} es H, halógeno, metilo, trifluoro-metilo, metoxilo, o $-C(O)OCH_3$; y R^{52} es halógeno, -CN, metilo, etilo, metoxilo, hidroxi-metilo, 1-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, dimetoxi-metilo, $-NH_2$, o $-NHC(O)CH_3$.

De preferencia (para el compuesto de la fórmula (I), (II), (Ia), y (Ib)), R^{53} es:

(i) un fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de

flúor, cloro, ciano, metilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, metoxilo, o $-C(O)NHCH_3$;

(ii) un bifenilo opcionalmente sustituido con fluoro;

(iii) un fenilo fusionado seleccionado a partir de naftalen-2-ilo, naftalen-1-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, benzotiazol-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-ilo, benzo-[b]-tiofen-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo, indan-5-ilo, 1,2-dihidro-quinolin-6-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, benzo-furan-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-benzo-furan-5-ilo, benzo-[1,3]-dioxol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilo, quinoxalin-6-ilo, benzo-oxazol-5-ilo, benzo-[d]-isoxazol-5-ilo, benzo-[d]-isoxazol-6-ilo, 1H-benzo-imidazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-indazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, indolin-5-ilo, o 1H-benzotriazol-5-ilo, en donde el fenilo fusionado está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de flúor, cloro, metilo, etilo, trifluoro-metilo, metoxilo, oxo, $-NH_2$, =N-OH o ciclopropilo;

(iv) un heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado a partir de tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, tiazol-2-ilo, o isotiazol-4-ilo, en donde el heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de flúor, cloro, metilo, etilo, isopropilo, hidroxilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, metoxilo, $-NH_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-C(O)NHCH_3$, o pirrolidin-1-ilo; o

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

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Más preferiblemente, R^{53} es:

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

(ii) un bifenilo;

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

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

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

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una modalidad preferida, R^{53} es fenilo, 4-cloro-3-fluoro-fenilo, m-tolilo, 3-metoxi-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, 3-trifluoro-metil-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenilo, 3-difluoro-metil-4-fluoro-fenilo, 3-ciano-4-fluoro-fenilo, 3-ciano-fenilo, 3-cloro-4-ciano-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 4-trifluoro-metil-fenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra modalidad preferida, R^{53} es naftalen-2-ilo, benzo-[b]-tiofen-5-ilo, 3-metil-benzo-[d]-isoxazol-5-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 3-amino-1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 3-amino-1H-indazol-6-ilo, 3-metil-1H-indazol-6-ilo, 3-trifluoro-metil-1H-indazol-6-ilo, benzotiazol-6-ilo, 1,2-dihidro-3-oxo-indazol-6-ilo, indan-

5-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 3-metil-benzo-furan-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-benzo-furan-5-ilo, o 2,2-difluoro-benzo-[1,3]-dioxol-5-ilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Más preferiblemente, R^{53} es benzotiazol-6-ilo, 3-metil-benzo-furan-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 3-metil-1H-indazol-6-ilo, ó 3-trifluoro-metil-1H-indazol-6-ilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En todavía otra modalidad preferida, R^{53} es 5-metil-tiofen-2-ilo, 5-cloro-tiofen-2-ilo, 5-trifluoro-metil-tiofen-2-ilo, 5-difluoro-metil-tiofen-3-ilo, 5-metil-tiofen-3-ilo, 2-metil-piridin-4-ilo, 2-trifluoro-metil-piridin-4-ilo, 2-cloro-piridin-4-ilo, o 2-metoxi-piridin-4-ilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En todavía otra modalidad preferida, R^{53} es 4-cloro-tieno-[3,2-c]-piridin-2-ilo, 4-cloro-tieno-[3,2-c]-piridin-3-ilo, tieno-[3,2-c]-piridin-2-ilo, 3-cloro-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-ilo, benzo-[b]-tiofen-2-ilo, o 4-metiltieno-[3,2-c]-piridin-2-ilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra modalidad, de los compuestos de la fórmula (I), (II), (Ia) o (Ib), R^{54} es $-CH_3$ o CF_3.

Los compuestos particulares incluyen: 1-benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona; 1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona; 1-(4-cloro-tieno-[3,2-c]-piridin-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona; 1-(1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona; 1-(3-difluoro-metil-4-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona; 1-(4-metil-

piridin-3-il)-3-(5-metil-tiofen-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona; 1-(3-metil-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona; 1-benzotiazol-6-il-4-metil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona; 1-benzo-[b]-tiofen-5-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona; y 1-benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

Otros compuestos incluyen aquéllos descritos en la sección de Ejemplos más adelante, en particular, los compuestos que tienen una IC_{50} menor de 1 µM (o de 1,000 nM), de preferencia, menor de 500 nM, más preferiblemente, menor de 100 nM.

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

En todavía otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o síndrome mediado por la inhibición de Cyp17, en donde el método comprende administrar un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), (II), (Ia) o (Ib), o una composición farmacéutica, la cual comprende el compuesto de la fórmula (I), (II), (Ia) o (Ib), y excipientes farmacéuticamente aceptables, a un sujeto que lo necesite.

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

Todavía otro aspecto de la presente invención incluye un método para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o síndrome mediado por la inhibición de Cyp17, el cual comprende el paso de administrar:

(i) una primera composición, la cual comprende un compuesto de la reivindicación 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable; y

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

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

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

Definiciones

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

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

El término "alquenilo" se refiere a un grupo monovalente derivado a partir de un hidrocarburo que tiene cuando menos un doble enlace de carbono-carbono. El término "alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono" se refiere a un grupo monovalente derivado a

150

partir de un hidrocarburo que tiene de dos a seis átomos de carbono, y el cual comprende cuando menos un doble enlace de carbono-carbono. El grupo alquenilo puede ser no ramificado o ramificado. Los ejemplos representativos de alquenilo incluyen vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, y así sucesivamente.

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

El término "alquilo sustituido por hidroxilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define anteriormente, sustituido con uno o más grupos hidroxilo (-OH) (por ejemplo, $-CH_2OH$, $-CH(OH)_2$, $-CH(OH)-CH_2OH$, $-CH(OH)-CH_3$, y así sucesivamente). De preferencia, el grupo alquilo está sustituido con 1 a 2 grupos hidroxilo, más preferiblemente un grupo hidroxilo.

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

El término "oxo" o –C(O)- se refiere a un grupo carbonilo. Por

ejemplo, una cetona, un aldehído, o parte de un grupo de ácido, éster, amida, lactona, o lactama.

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

El término "anillo heterocíclico parcialmente saturado o completamente saturado" (también referido como "heterociclo parcialmente saturado o completamente saturado") se refiere a anillos no aromáticos que son ya sea parcial o completamente hidrogenados, y que pueden existir como un solo anillo, un anillo bicíclico, o un anillo espiral. A menos que se especifique de otra manera, el anillo heterocíclico es en general un anillo de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos (de preferencia 1 ó 2 heteroátomos), cada uno independientemente seleccionado a partir de azufre, oxígeno y/o nitrógeno. Los anillos heterocíclicos parcialmente saturados o completamente saturados incluyen los

grupos tales como epoxilo, aziridinilo, tetrahidro-furanilo, dihidro-furanilo, dihidro-piridinilo, pirrolidinilo, N-metil-pirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazolidinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, 2H-cromenilo, oxazinilo, morfolino, tiomorfolino, tetrahidro-tienilo, tetrahidro-tienilo 1,1-dióxido, y similares. A menos que se especifique de otra manera, el anillo heterocíclico se puede unir por medio de cualquier miembro del anillo.

El término "fenilo fusionado" se refiere a un grupo fenilo fusionado con otro anillo, tal como otro fenilo, es decir, naftaleno (por ejemplo, naftalen-2-ilo, naftalen-1-ilo), un cicloalquilo parcialmente o completamente saturado (por ejemplo, indan-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, o tetrahidro-naftalenilo, etc.), un heteroarilo (por ejemplo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, benzotiazol-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, benzo-[b]-tiofen-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-6-il-isoquinolin-7-ilo, isoquinolin-8-ilo, indazol-4-ilo, indazol-5-ilo, indazol-6-ilo, indazol-7-ilo, benzo-furan-4-ilo, benzo-furan-5-ilo, benzo-furan-6-ilo, benzo-furan-7-ilo, bencimidazol-4-ilo, o quinoxalin-6-ilo, benzo-oxazol-5-ilo, benzo-[d]-isoxazol-5-ilo, benzo-[d]-isoxazol-6-ilo, 1H-benzo-imidazol-4-ilo, 1H-benzo-imidazol-5-ilo, 1H-benzo-imidazol-6-ilo, 1H-benzo-imidazol-7-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, etc.) o un heterociclo parcialmente saturado o completamente saturado (por ejemplo, indolin-4-ilo, indolin-5-ilo, indolin-6-ilo, indolin-7-ilo, 1,2-dihidro-quinolin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilo, 2,3-

dihidro-1H-benzo-[d]-imidazolilo, 2,3-dihidro-1H-indazolilo, 2,3-dihidro-benzo-[d]-oxazolilo, 2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-benzo-furan-5-ilo, benzo-[1,3]-dioxol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-indazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, etc.), en donde el grupo está unido por medio de uno de los átomos de carbono del fenilo. Cuando está sustituido, el fenilo fusionado puede estar sustituido sobre cualquiera de los átomos dentro del sistema fusionado. Por ejemplo, un grupo benzo-furanilo puede estar sustituido sobre la porción de fenilo o furanilo del grupo benzo-furanilo.

El término "heteroarilo" o "anillo heteroaromático" se refiere a las fracciones aromáticas que contienen cuando menos un heteroátomo (por ejemplo, oxígeno, azufre, nitrógeno o combinaciones de los mismos) dentro de un sistema de anillo aromático de 5 a 6 miembros (por ejemplo, pirrolilo, piridilo, pirazolilo, tienilo, furanilo, oxazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, triazinilo, pirimidilo, pirazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, etc.). Un anillo de heteroarilo individual típico es en general un anillo de 5 a 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado a partir de oxígeno, azufre y nitrógeno.

El término "heteroarilo fusionado" se refiere a un grupo heteroarilo fusionado con otro anillo, tal como otro heteroarilo (por ejemplo, purinilo, tieno-[3,2-c]-piridinilo (por ejemplo, tieno-[3,2-c]-piridin-2-ilo y tieno-[3,2-c]-piridin-3-ilo), imidazo-[1,2-a]-piridinilo (por ejemplo, imidazo-[1,2-a]-piridin-3-ilo, imidazo-[1,2-a]-piridin-6-ilo,

imidazo-[1,2-a]-piridin-7-ilo y 3H-imidazo-[4,5-b]-piridin-6-ilo), o benzo-[b]-tiofenilo, etc.), fenilo (por ejemplo, benzo-[b]-tiofen-2-ilo, benzo-[b]-tiofen-3-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, benzo-oxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-3-ilo, isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo, isoquinolin-4-ilo, benzo-furan-2-ilo, benzo-furan-3-ilo, indazol-3-ilo, bencimidazol-2-ilo, etc.), un cicloalquilo parcialmente o completamente saturado (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo-[d]-oxazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indolilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo-[b]-tiofenilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzo-furanilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo-[d]-imidazolilo, o 4,5,6,7-tetrahidro-benzo-[d]-oxazolilo, etc.), o un heterociclo parcialmente saturado o completamente saturado (por ejemplo, 8,9-dihidro-7H-purinilo, 2,3-dihidrotieno-[3,2-c]-piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno-[2,3-c]-piridin-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno-[3,2-c]-piridinilo, o 5,6,7,8-tetrahidroimidazo-[1,2-a]-piridinilo, etc.), en donde el grupo heteroarilo está unido por medio de uno de los átomos de heteroarilo del anillo. Cuando está sustituido, el heteroarilo fusionado puede estar sustituido sobre cualquiera de los átomos dentro del sistema fusionado. Por ejemplo, un grupo imidazo-[1,2-a]-piridinilo puede estar sustituido sobre la porción de imidazol o piridina del sistema fusionado.

La frase "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, la condición, o el trastorno particular, (ii)

atenúa, mitiga, o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, la condición, o el trastorno particular, o (iii) previene o retarda el establecimiento de uno o más síntomas de la enfermedad, la condición, o el trastorno particular descrito en la presente. El término "animal" se refiere a seres humanos (hombres o mujeres), animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos y caballos), animales de zoológico, animales marinos, aves, y otras especies de animales similares.

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

Los términos "tratando", "tratar", o "tratamiento" abarcan tanto el tratamiento preventivo, es decir, profiláctico, como paliativo.

El término "compuestos de la presente invención" (a menos que se identifiquen específicamente de otra manera) se refieren a los compuestos de las fórmulas (I), (II), (Ia), y (Ib), a los pro-fármacos de los mismos, a las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, y/o a los pro-fármacos e hidratos o solvatos de los compuestos, a las sales y/o pro-fármacos, así como, a todos los estereoisómeros (incluyendo los diaestereoisómeros y los enantiómeros), a los tautómeros, y a los compuestos isotópicamente marcados.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención proporciona los compuestos y

153

formulaciones farmacéuticas de los mismos que son útiles en el tratamiento de enfermedades, condiciones y/o trastornos modulados mediante la inhibición de 17α-hidroxilasa/liasa-$C_{17,20}$.

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

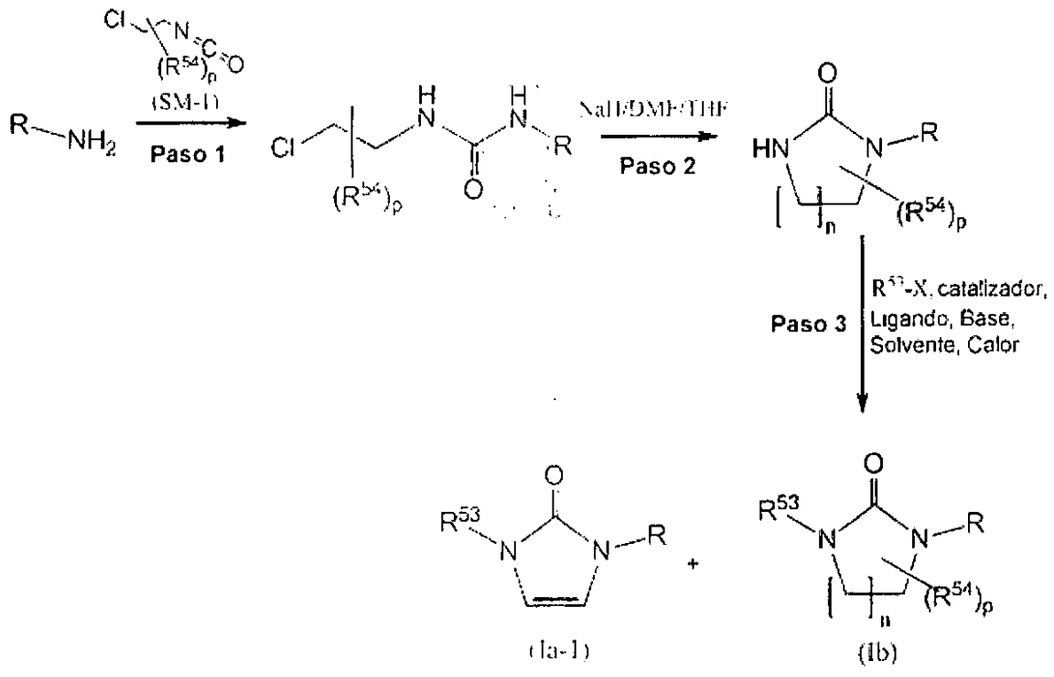
Para propósitos ilustrativos, los esquemas de reacción ilustrados más adelante, proporcionan las rutas potenciales para sintetizar los compuestos de la presente invención, así como los intermediarios clave. Para una descripción más detallada de los pasos de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos más adelante. Los expertos en este campo apreciarán que se pueden utilizar otras rutas sintéticas para la síntesis de los compuestos de la invención. Aunque en los esquemas se ilustran materiales de partida

y reactivos específicos, y se discuten más adelante, se pueden utilizar fácilmente otros materiales de partida y reactivos para sustituirlos con el fin de proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. En adición, muchos de los compuestos preparados mediante los métodos descritos más adelante se pueden modificar adicionalmente a la luz de esta divulgación, empleando la química convencional bien conocida por los expertos en este campo.

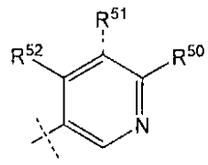
Los esquemas detallados más adelante muestran esquemas generales para sintetizar los compuestos de la presente invención (por ejemplo, los compuestos de las fórmulas (I), (II), (Ia), y (Ib)).

ESQUEMAS GENERALES

Esquema 1



En el esquema I anterior, R está representado por –A o el siguiente grupo:



Pasos 1 y 2:

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

Paso 3:

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

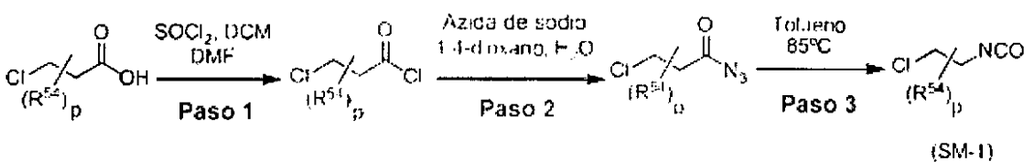
preferencia los derivados de cloro- / bromo- alquilo o arilo, utilizando las condiciones bien conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo, las condiciones de acoplamiento de C-N de Buchwald-Hartwig o NaH / N,N-dimetil-formamida, y similares. Las condiciones preferidas son aquéllas conocidas como la reacción de 'Buchwald-Hartwig", por ejemplo, en la presencia de (a) un catalizador, tal como yoduro de cobre, (b) una base, tal como fosfato de potasio o carbonato de cesio; y (c) un ligando, tal como trans-1,2-diamino-ciclohexano, en la presencia de solventes adecuados (por ejemplo, 1,4-dioxano), a temperaturas en el intervalo desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del solvente. Cuando p es cero, también se puede formar un compuesto de la fórmula (Ia-1). Cuando se utiliza un grupo de protección, entonces el grupo protector se remueve utilizando las condiciones apropiadas para el grupo protector particular utilizado para producir los compuestos de la presente invención. Para una descripción más detallada, véanse los Ejemplos 1 y 14 en la sección de Ejemplos más adelante.

De una manera alternativa, los sustituyentes R^{53} y R se pueden introducir inversamente. Por ejemplo, en lugar de empezar con R-NH_2, se utiliza R^{53}-NH_2 como el material de partida. Entonces se introduce el grupo R en el Paso 3 utilizando R-X en lugar de R^{53}-X. Véase, por ejemplo, el Ejemplo 79 en la sección de Ejemplos más adelante, para una descripción más detallada.

El Esquema 2 describe la manera en que se podría elaborar el

material de partida (SM-1) anterior, en donde R^{54} es diferente de hidrógeno.

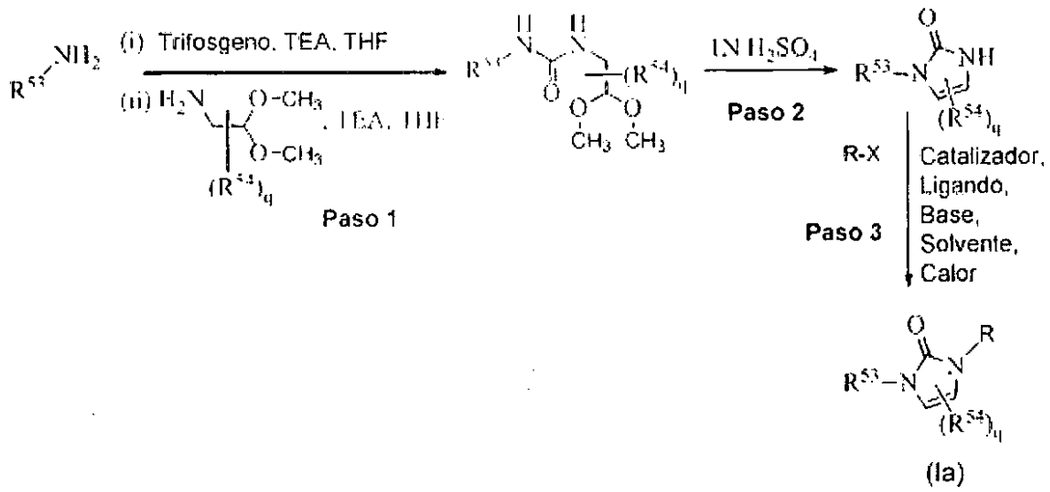
Esquema **2**



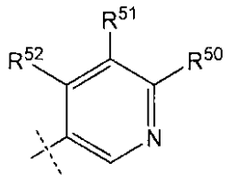
El ácido cloro-carboxílico deseado se convierte primero hasta su derivado de cloruro de ácido correspondiente empleando los procedimientos bien conocidos por los expertos en este campo. Por ejemplo, el derivado de ácido carboxílico se puede tratar con cloruro de tionilo en la presencia de dimetil-formamida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

El Esquema 3 describe una síntesis para los compuestos de la presente invención que tienen un núcleo de 1*H*-imidazol-2(3*H*)-ona (los compuestos de la fórmula (I) o (Ia).

Esquema **3**



En el Esquema 3 anterior, R está representado por –A o la siguiente fracción:



Paso 1:

En el Paso 1, ciertas aminas aromáticas o heteroaromáticas (en particular, 6-benzotiazolil-amina, 5-benzo-[b]-tiofenil-amina, 2-difluoro-metil-1-fluoro-fen-4-il-amina, 2-metil-tiofen-4-il-amina, y similares) se pueden someter a acoplamiento con 2,2-dimetoxi-etil-amina, por medio de un intermediario de isocianato utilizando reactivos tales como trifosgeno, trietil-amina (TEA), y solventes adecuados (por ejemplo, tetrahidrofurano), para proporcionar los compuestos intermediarios de 3-(2,2-dimetoxi-etil)-urea 1-sustituida correspondientes.

156

Paso 2:

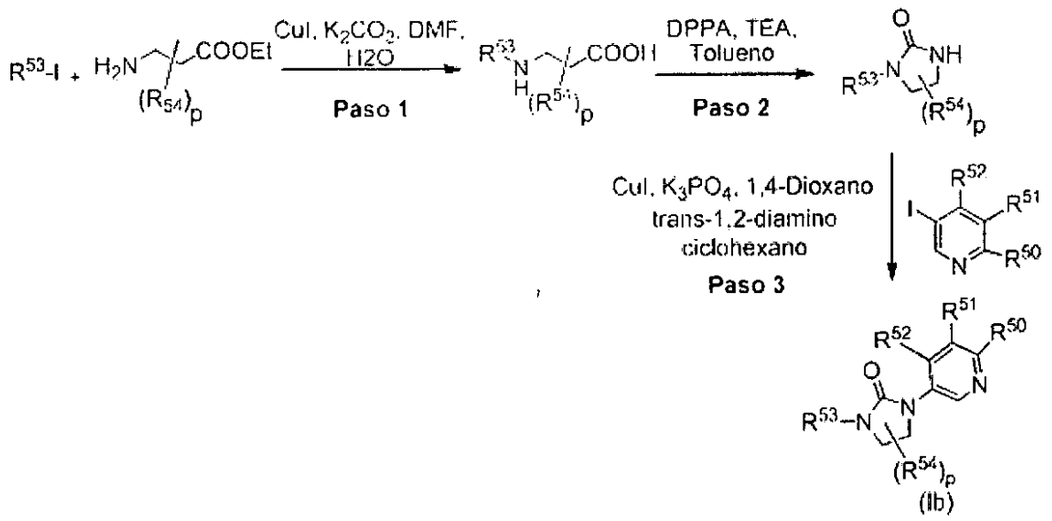
En el Paso 2, se pueden preparar los intermediarios de 1*H*-imidazol-2(3*H*)-ona 1-sustituida mediante métodos análogos a aquéllos conocidos en la materia, tales como los procedimientos descritos por T. Hafner y colaboradores en *Synthesis* (2007) 9, 1403-1411.

Paso 3:

Los productos del Paso 2 obtenidos como se describe anteriormente, se pueden convertir en los productos deseados mediante la reacción con los haluros de arilo deseados, de preferencia los derivados de yodo- o bromo-arilo, utilizando condiciones tales como las condiciones de acoplamiento de C-N de Buchwald-Hartwig, como se describen en el Esquema 1 anterior. De una manera alternativa, el producto se puede preparar por medio de una N-arilación catalizada por cobre del intermediario de 1H-imidazol-2(3H)-ona 1-sustituida con calentamiento convencional (por ejemplo, R^{53}-X, $(CuOTf)_2$-C_6H_6, Cu:ligando:dibenciliden-acetona (dba) = 1:5:1, en dioxano, a aproximadamente 150°C). Véase Hafner y colaboradores, *Synthesis* (2007) 9, 1403-1411. Para una descripción más detallada, véase el Ejemplo 142 en la sección de Ejemplos más adelante.

El Esquema 4 proporciona una síntesis alternativa para la preparación de los compuestos de la fórmula (II) o (Ib).

Esquema **4**



El grupo R^{53} deseado se puede unir al compuesto de amino-carboxilato deseado por medio de condiciones de acoplamiento de C-N de Buchwald-Hartwig o NaH / N,N-dimetil-formamida, y similares. Entonces se forma la urea cíclica empleando métodos análogos a aquéllos descritos por Kak-Shan Shia y colaboradores, en *J. Med. Chem., 2002, **45**, 1644-1655*. El derivado de piridina se puede acoplar entonces a la imidazolina por medio de una reacción de acoplamiento de C-N de Buchwald-Hartwig descrita anteriormente.

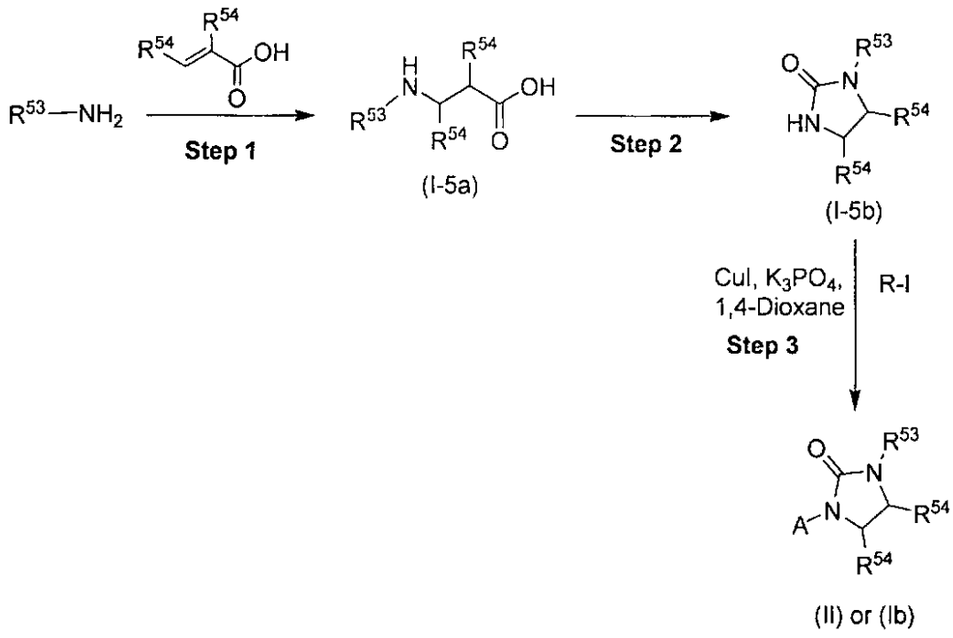
De una manera alternativa, las 1*H*-imidazolin-2(3*H*)-onas disustituidas asimétricas se pueden preparar mediante otros métodos discutidos por T. Hafner y colaboradores, en *Synthesis* (2007) 9, 1403-1411 (por ejemplo, Brazier, S. A. y colaboradores, *J Chem Soc* (1912), 101, 2352 y Schonherr, H. J.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

157

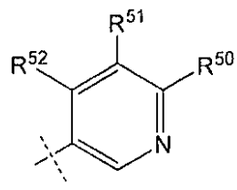
(1970), 103, 1037).

El Esquema 5 proporciona otra síntesis alternativa para la preparación de los compuestos de la fórmula (II) o (Ib).

Esquema **5**



En el Esquema 5 anterior, R está representado por –A o el siguiente grupo:



El intermediario (I-5a) se puede formar por medio de una adición de Michael de la amina deseada (R^{53}-NH_2) al ácido acrílico deseado, empleando los procedimientos bien conocidos por los

expertos en este campo. Por ejemplo, la amina y el ácido acrílico en un solvente adecuado (por ejemplo, tolueno) se calientan a una temperatura elevada (por ejemplo, de aproximadamente 70°C a aproximadamente 100°C) bajo una atmósfera inerte. Entonces el intermediario de aminoácido (I-5a) se puede ciclar para formar el intermediario de urea cíclico (I-5b). Por ejemplo, el intermediario de urea cíclico (I-5b) se puede formar mediante el tratamiento del intermediario de aminoácido (I-5a) con un agente activador (por ejemplo, difenil-fosforil-azida (DPPA)) en la presencia de una amina (por ejemplo, trietil-amina), y un solvente apropiado (por ejemplo, tolueno), a una temperatura elevada. El grupo deseado se puede acoplar con el intermediario de urea cíclico (I-5b) empleando las condiciones de acoplamiento convencionales descritas anteriormente para formar el compuesto de la fórmula (II) o (Ib).

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

Los compuestos e intermediarios descritos en la presente, se pueden aislar y utilizar como el compuesto por sí mismo o su sal. Muchos de los compuestos representados por las fórmulas (I), (II), (Ia), y (Ib) son capaces de formar sales de adición de ácido, en particular sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

158

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las fórmulas (I), (II), (Ia), y (Ib) incluyen aquéllas de los ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos halohídricos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y de los ácidos orgánicos, por ejemplo los ácidos monocarboxílicos alifáticos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico y ácido butírico, los hidroxi-ácidos alifáticos, tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido málico, los ácidos dicarboxílicos, tales como ácido maleico o ácido succínico, los ácidos carboxílicos aromáticos, tales como ácido benzoico, ácido p-cloro-benzoico, ácido difenil-acético o ácido trifenil-acético, los hidroxi-ácidos aromáticos, tales como ácido o-hidroxi-benzoico, ácido p-hidroxi-benzoico, ácido 1-hidroxi-naftalen-2-carboxílico ó ácido 3-hidroxi-naftalen-2-carboxílico, y los ácidos sulfónicos, tales como ácido metan-sulfónico o ácido bencen-sulfónico. Estas sales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (I), (II), (Ia) o (Ib) mediante los procedimientos de formación de sales conocidos.

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

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

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

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

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

La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^{2}H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas

159

resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida, y, por consiguiente, se puede preferir en algunas circunstancias.

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

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

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de las enfermedades, condiciones y trastornos mediados por la regulación de 17α-hidroxilasa/liasa-$C_{17,20}$ (por ejemplo, cáncer (en particular, cáncer de próstata) o inflamación); en consecuencia, los compuestos de la presente invención (incluyendo las

composiciones y procesos empleados en los mismos) se pueden utilizar en la fabricación de un medicamento para las aplicaciones terapéuticas descritas en la presente. Por consiguiente, otra modalidad de la presente invención es una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una formulación típica se prepara mediante la mezcla de un compuesto de la presente invención y un vehículo, diluyente o excipiente. Los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en este campo, e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles y/o hinchables en agua, materiales hidrofílicos o hidrofóbicos, gelatina, aceites, solventes, agua, y similares. El vehículo, diluyente o excipiente particular utilizado dependerá del medio y propósito para el cual se esté aplicando el compuesto de la presente invención. Los solventes se seleccionan en general basándose en los solventes reconocidos por las personas expertas en la técnica como seguros (GRAS) para administrarse a un mamífero. En general, los solventes seguros son los solventes acuosos no tóxicos, tales como agua y otros solventes no tóxicos que sean solubles o miscibles en agua. Los solventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG400, PEG300), etc. y mezclas de los mismos. Las formulaciones también pueden incluir uno o más reguladores, agentes estabilizantes, tensoactivos, agentes

160

humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservadores, antioxidantes, agentes opacificantes, derrapantes, auxiliares de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo), o para ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, el medicamento).

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

La composición farmacéutica (o formulación) para la aplicación, se puede empacar en una variedad de formas, dependiendo del método empleado para administrar el fármaco. En términos generales, un artículo para distribución incluye un recipiente que tiene depositado en el mismo la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los recipientes adecuados son

bien conocidos por los expertos en este campo, e incluyen materiales tales como frascos (de plástico y de vidrio), bolsitas, ampolletas, bolsas de plástico, cilindros de metal, y similares. El recipiente también puede incluir un ensamblaje a prueba de forzaduras para impedir el acceso indiscreto al contenido del paquete. En adición, el recipiente tiene depositado sobre el mismo una etiqueta que describe el contenido del recipiente. La etiqueta también puede incluir advertencias apropiadas.

Un inhibidor de Cyp17 de la presente invención se puede combinar útilmente con cuando menos un compuesto farmacológicamente activo adicional, en particular en el tratamiento de cáncer. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención, como se define anteriormente, se puede administrar de una manera simultánea, en secuencia o por separado en combinación con uno o más agentes seleccionados a partir de agentes de quimioterapia, por ejemplo, inhibidores mitóticos, tales como un taxano (por ejemplo, paclitaxel o docetaxel), un alcaloide vinca (por ejemplo, vincristina, vinblastina, vinorelbina o vinflunina) u otros agentes contra el cáncer, por ejemplo, cisplatina, 5-fluoro-uracilo o 5-fluoro-2-4(1H,3H)-pirimidinadiona (5FU), flutamida o gemcitabina. Estas combinaciones pueden ofrecer ventajes significativas, incluyendo actividad sinérgica, en la terapia.

Un compuesto de la presente invención también se puede utilizar en combinación con otros compuestos anti-proliferativos. Estos compuestos anti-proliferativos incluyen, pero no se limitan a,

161

los inhibidores de aromatasa; anti-estrógenos; inhibidores de topoisomerasa I; inhibidores de topoisomerasa II; compuestos activos en microtúbulos; compuestos alquilantes; compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular; inhibidores de ciclo-oxigenasa; inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; anti-metabolitos anti-neoplásicos; compuestos de platina; compuestos que dirigen/reducen una actividad de cinasa de proteína o de lípido y otros compuestos anti-angiogénicos; compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de una fosfatasa de proteína o de lípido; agonistas de gonadorelina; anti-andrógenos; inhibidores de amino-peptidasa de metionina; bisfosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos anti-proliferativos; inhibidores de heparanasa; inhibidores de las isoformas oncogénicas Ras; inhibidores de telomerasa; inhibidores de proteasoma; compuestos utilizados en el tratamiento de malignidades hematológicas; compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de Flt-3; inhibidores de Hsp90, tales como 17-AAG (17-alil-amino-geldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetil-amino-etil-amino-17-desmetoxi-geldanamicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conforma Therapeutics; temozolomida (TEMODAL); inhibidores de proteína de huso de cinesina, tales como SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline, o pentamidina/ clorpromazina de CombinatoRx; inhibidores de PI3K; inhibidores de RAF; aglutinantes de EDG, los compuestos contra la leucemia, los inhibidores de reductasa de ribonucleótido, los inhibidores de

descarboxilasa de S-adenosil-metionina, anticuerpos anti-proliferativos, u otros compuestos quimioterapéuticos. Además, de una manera alternativa o en adición, se pueden utilizar en combinación con otros planteamientos de tratamiento de tumores, incluyendo cirugía, radiación ionizante, terapia fotodinámica, implantes, por ejemplo, con corticosteroides, hormonas, o se pueden utilizar como radiosensibilizantes. También, en el tratamiento anti-inflamatorio y/o anti-proliferativo, se incluye la combinación con fármacos anti-inflamatorios. También es posible la combinación con sustancias de fármaco antihistamínicas, fármacos broncodilatadores, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID) o antagonistas de los receptores de quimiocina.

El término "inhibidor de aromatasa", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que inhibe la producción de estrógeno, es decir, la conversión de los sustratos androstenodiona y testosterona hasta estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a, esteroides, en especial atamestano, exemestano y formestano y, en particular, no esteroides, en especial amino-glutetimida, rogletimida, pirido-glutetimida, trilostano, testolactona, quetoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. El exemestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada AROMASIN. El formestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada LENTARON. El fadrozol se puede administrar, por

ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada AFEMA. El anastrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ARIMIDEX. El letrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FEMARA o FEMAR. La amino-glutetimida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ORIMETEN. Una combinación de la invención que comprenda un agente quimioterapéutico que sea un inhibidor de aromatasa, es en particular útil para el tratamiento de los tumores positivos para el receptor de hormonas, por ejemplo, tumores de mama.

El término "anti-estrógeno", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que antagoniza el efecto de los estrógenos al nivel del receptor de estrógeno. El término incluye, pero no se limita a, tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno. El tamoxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada NOLVADEX. El clorhidrato de raloxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada EVISTA. El fulvestrant se puede formular como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,659,516 o se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FASLODEX. Una combinación de la invención

que comprenda un agente quimioterapéutico que sea un anti-estrógeno es en particular útil para el tratamiento de los tumores positivos para el receptor de estrógeno, por ejemplo, tumores de mama.

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

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

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

163

CAMPTOSAR. El topotecano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada HYCAMTIN.

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

El término "compuesto activo en microtúbulos" se refiere a los compuestos estabilizantes de microtúbulos y desestabilizantes de microtúbulos, y a los inhibidores de la polimerización de

microtubulina, incluyendo, pero no limitándose a, taxanos, por ejemplo, paclitaxel y docetaxel, alcaloides vinca, por ejemplo, vinblastina, en especial sulfato de vinblastina, vincristina, en especial sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodermolidas, colquicina, y epotilonas y derivados de las mismas, por ejemplo, epotilona B o D o derivados de las mismas. El paclitaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, TAXOL. El docetaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada TAXOTERE. El sulfato de vinblastina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada VINBLASTIN R.P. El sulfato de vincristina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FARMISTIN. La discodermolida se puede obtener, por ejemplo, como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,010,099. También se incluyen los derivados de epotilona que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 98/10121, en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 6,194,181, en la Publicación Internacional Número WO 98/25929, en la Publicación Internacional Número WO 98/08849, en la Publicación Internacional Número WO 99/43653, en la Publicación Internacional Número WO 98/22461 y en la Publicación Internacional Número WO 00/31247. Se prefieren en especial Epotilona A y/o B.

El término "compuesto alquilante", como se utiliza en la

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

El término "anti-metabolito anti-neoplásico" incluye, pero no se limita a, 5-fluoro-uracilo o 5-FU, capecitabina, gemcitabina, compuestos desmetilantes del ADN, tales como 5-azacitidina y decitabina, metotrexato y edatrexato, y antagonistas del ácido fólico, tales como pemetrexed. La capecitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada XELODA. La gemcitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada GEMZAR. El término "compuesto de platina", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, carboplatina, cisplatina, cisplatino y oxaliplatina. La carboplatina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada CARBOPLAT. La oxaliplatina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ELOXATIN.

El término “compuestos que dirigen/reducen una actividad de cinasa de proteína o de lípido”; o una "actividad de fosfatasa de

proteína o de lípido"; u "otros compuestos anti-angiogénicos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los inhibidores de cinasa de proteína tirosina y/o de cinasa de serina y/o treonina, o inhibidores de cinasa de lípido, por ejemplo, a) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de PDGFR, en especial los compuestos que inhiben al receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo, imatinib, SU101, SU6668 y GFB-111; b) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR); c) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del receptor del factor de crecimiento tipo insulina I (IGF-IR), tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de IGF-IR, en especial los compuestos que inhiben la actividad de cinasa del receptor de IGF-I, tales como los compuestos que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 02/092599, o anticuerpos que se dirigen al dominio extracelular del receptor de IGF-I o sus factores de crecimiento; d) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de la cinasa de tirosina receptora Trk, o los inhibidores de efrina B4; e) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de cinasa de tirosina receptora Axl; f) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la cinasa de tirosina receptora Ret; g) compuestos que

dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la cinasa de tirosina receptora Kit/SCFR, es decir, las cinasas de tirosina receptoras C-kit - (parte de la familia de PDGFR), tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de la cinasa de tirosina receptora c-Kit, en especial los compuestos que inhiben al receptor c-Kit, por ejemplo, imatinib; h) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl, sus productos de fusión genética (por ejemplo, la cinasa BCR-Abl), y sus mutantes, tales como los compuestos que dirigen la disminución o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión genética, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo, imatinib o nilotinib (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 de ParkeDavis; o dasatinib (BMS-354825); i) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los miembros de la cinasa C de proteína (PKC), y la familia de cinasas de serina/treonina Raf, los miembros de la familia MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, y Ras/MAPK, y/o los miembros de la familia de cinasa dependiente de ciclina (CDK), y son en especial los derivados de estaurosporina que se dan a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,093,330, por ejemplo, midostaurina; los ejemplos de compuestos adicionales incluyen, por ejemplo, UCN-01, safingol, BAY 43-9006, Briostatina 1, Perifosina; Ilmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; compuestos de isoquinolina, tales como aquéllos que se dan a conocer en la

Publicación Internacional Número WO 00/09495; FTIs; BEZ235 (un inhibidor de P13K) o AT7519 (un inhibidor de CDK); j) los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los inhibidores de cinasa de proteína tirosina, tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los inhibidores de cinasa de proteína tirosina incluyen mesilato de Imatinib (GLEEVEC) o tirfostina. Una tirfostina es de preferencia un compuesto de bajo peso molecular (mw <1,500), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en especial un compuesto seleccionado a partir de la clase de benciliden-malonitrilo o de la clase de compuestos de S-aril-bencen-malonitrilo o de quinolina de bisustrato, más especialmente cualquier compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en Tirfostina A23/RG-50810; AG 99; Tirfostina AG 213; Tirfostina AG 1748; Tirfostina AG 490; Tirfostina B44; enantiómero de Tirfostina B44 (+); Tirfostina AG 555; AG 494; Tirfostina AG 556, AG957 y adafostina (adamantil-éster del ácido 4-{[(2,5-dihidroxi-fenil)-metil]-amino}-benzoico; NSC 680410, adafostina); k) los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de cinasas de tirosina receptoras del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo- o hetero-dímeros), y sus mutantes, tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico, son en especial los compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben a los miembros de la familia de cinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento

epidérmico, por ejemplo, los receptores de EGF: ErbB2, ErbB3 y ErbB4, o que se enlazan con el factor de crecimiento epidérmico o con los ligandos relacionados con el factor de crecimiento epidérmico, y son en particular los compuestos, proteinas, o anticuerpos monoclonales genérica y específicamente dados a conocer en la Publicación Internacional Número WO 97/02266, por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 39, o en la Patente Europea Número EP 0 564 409, en la Publicación Internacional Número WO 99/03854, en las Patentes Europeas Números EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,747,498, en la Publicación Internacional Número WO 98/10767, en la Publicación Internacional Número WO 97/30034, en la Publicación Internacional Número WO 97/49688, Publicación Internacional Número WO 97/38983 y, en especial, en la Publicación Internacional Número WO 96/30347 (por ejemplo, el compuesto conocido como CP 358774), en la Publicación Internacional Número WO 96/33980 (por ejemplo, el compuesto ZD 1839), y en la Publicación Internacional Número WO 95/03283 (por ejemplo, el compuesto ZM105180); por ejemplo, trastuzumab (Herceptin), cetuximab (Erbitux), Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3, y derivados de 7H-pirrolo-[2,3-d]-pirimidina, los cuales se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 03/013541; y l) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del receptor c-Met, tales como los compuestos que dirigen,

reducen, o inhiben la actividad de c-Met, en especial los compuestos que inhiben la actividad de cinasa del receptor c-Met, o anticuerpos que se dirigen al dominio extracelular de c-Met o que se enlazan a HGF.

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

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

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

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

El término "bisfosfonatos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, ácido etridónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico, y zoledrónico. El "ácido etridónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma

167

como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada DIDRONEL. El "ácido clodrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada BONEFOS. El "ácido tiludrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada SKELID. El "ácido pamidrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada AREDIA. El "ácido alendrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FOSAMAX. El "ácido ibandrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada BONDRANAT. El "ácido risedrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ACTONEL. El "ácido zoledrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ZOMETA.

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

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

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

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

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

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

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

168

El término "inhibidor de metaloproteinasa de matriz" o (inhibidor de "MMP") como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, inhibidores peptidomiméticos y no peptidomiméticos de colágeno, derivados de tetraciclina, por ejemplo, el inhibidor peptidomimético de hidroxamato batimastato y su análogo oralmente biodisponible marimastato (BB-2516), prinomastato (AG3340), metastato (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B o AAJ996.

El término "compuestos utilizados en el tratamiento de malignidades hematológicas", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, inhibidores de cinasa de tirosina tipo FMS, por ejemplo, los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores de cinasa de tirosina tipo FMS (Flt-3R); interferón, 1-b-D-arabino-furanosil-citosina (ara-c), y bisulfano; e inhibidores de ALK, por ejemplo, los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la cinasa de linfoma anaplásico.

Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores de cinasa de tirosina tipo FMS (Flt-3R) son en especial los compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben a los miembros de la familia de la cinasa receptora Flt-3R, por ejemplo, PKC412, TKI258, midostaurina, un derivado de estaurosporina, SU11248 y MLN518.

El término "inhibidores de HSP90", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad intrínseca de ATPasa de HSP90; que

degradan, dirigen, reducen, o inhiben las proteínas clientes de HSP90 por medio de la senda del proteasoma de ubiquitina. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad intrínseca de ATPasa de HSP90 son en especial los compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la actividad de ATPasa de HSP90, por ejemplo, 17-alil-amino,17-desmetoxi-geldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con geldanamicina; radicicol, e inhibidores de desacetilasa de histona. Un inhibidor de HSP90 de ejemplo es AUY922.

El término "anticuerpos anti-proliferativos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, trastuzumab (Herceptin), Trastuzumab-DM1, erbitux, bevacizumab (Avastin), rituximab (Rituxan), PRO64553 (anti-CD40), y Anticuerpo 2C4. Los anticuerpos significan, por ejemplo, los anticuerpos monoclonales intactos, los anticuerpos policlonales, los anticuerpos multiespecíficos formados a partir de cuando menos 2 anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos siempre que éstos exhiban la actividad biológica deseada.

Para el tratamiento de leucemia mieloide aguda (AML), los compuestos de la fórmula (I) se pueden utilizar en combinación con terapias para leucemia convencionales, en especial en combinación con terapias utilizadas para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (AML). En particular, los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar en combinación con, por ejemplo, los inhibidores de farnesil-transferasa y/u otros fármacos útiles para el tratamiento

de leucemia mieloide aguda (AML), tales como Daunorrubicina, Adriamicina, Ara-C, VP-16, Teniposida, Mitoxantrona, Idarrubicina, Carboplatino, y PKC412.

El término "compuestos anti-leucémicos" incluye, por ejemplo, Ara-C, un análogo de pirimidina, el cual es el derivado de 2-alfa-hidroxi-ribosa (arabinosida) de la desoxicitidina. También se incluye el análogo de purina de la hipoxantina, 6-mercapto-purina (6-MP), y fosfato de fludarabina.

"Antagonistas del receptor de somatostatina" como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que dirigen, tratan, o inhiben al receptor de somatostatina, tales como octreotida, y SOM230 (pasireotida).

Los planteamientos que dañan las células tumorales se refieren a planteamientos tales como radiación ionizante. El término "radiación ionizante" referido anteriormente y más adelante en la presente, significa la radiación ionizante que se presenta como rayos electromagnéticos (tales como rayos-X y rayos gamma), o bien partículas (tales como partículas alfa y beta). La radiación ionizante se proporciona en, pero no limitándose a, terapia de radiación, y se conoce en este campo. Véase Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, en *Principles and Practice of Oncology*, Devita y colaboradores, Editores, 4a. Edición, Volumen 1, páginas 248-275 (1993).

El término "Aglutinantes de EDG", como se utiliza en la presente, se refiere a una clase de inmunosupresores que modulan

la recirculación de los linfocitos, tales como FTY720.

El término "inhibidores de reductasa de ribonucleótido" se refiere a los análogos de nucleósido de pirimidina o purina, incluyendo, pero no limitándose a, fludarabina y/o citosina-arabinosida (ara-C), 6-tioguanina, 5-fluoro-uracilo, cladribina, 6-mercapto-purina (en especial en combinación con ara-C contra la leucemia linfocítica aguda (ALL)) y/o pentostatina. Los inhibidores de reductasa de ribonucleótido son en especial hidroxiurea o los derivados de 2-hidroxi-1H-isoindol-1,3-diona, tales como PL-1, PL-2, PL-3, PL-4, PL-5, PL-6, PL-7 o PL-8 mencionados en Nandy y colaboradores, *Acta Oncologica*, Volumen 33, Número 8, páginas 953-961 (1994).

El término "inhibidores de descarboxilasa de S-adenosil-metionina", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los compuestos que se dan a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,461,076.

También se incluyen en particular los compuestos, proteínas, o anticuerpos monoclonales del factor de crecimiento endotelial vascular que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 98/35958, por ejemplo, 1-(4-cloro-anilino)-4-(4-piridil-metil)-ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo, el succinato, o en la Publicación Internacional Número WO 00/09495, en la Publicación Internacional Número WO 00/27820, en la Publicación Internacional Número WO 00/59509, en la Publicación Internacional Número WO 98/11223, en la Publicación

Internacional Número WO 00/27819 y en la Patente Europea Número EP 0 769 947; aquéllos descritos por Prewett y colaboradores, *Cancer Res*, Volumen 59, páginas 5209-5218 (1999); Yuan y colaboradores, *Proc Natl Acad Sci EUA*, Volumen 93, páginas 14765-14770 (1996); Zhu y colaboradores, *Cancer Res*, Volumen 58, páginas 3209-3214 (1998); y Mordenti y colaboradores, *Toxicol Pathol*, Volumen 27, Número 1, páginas 14-21 (1999); en las Publicaciones Internacionales Números WO 00/37502 y WO 94/10202; ANGIOSTATINA, descrita por O'Reilly y colaboradores, *Cell*, Volumen 79, páginas 315-328 (1994); ENDOSTATINA, descrita por O'Reilly y colaboradores, *Cell*, Volumen 88, páginas 277-285 (1997); amidas del ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; bevacizumab; o anticuerpos contra el factor de crecimiento endotelial vascular o anticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, por ejemplo, rhuMAb y RHUFab, aptámero del factor de crecimiento endotelial vascular, por ejemplo, Macugon; inhibidores de FLT-4, los inhibidores de FLT-3, anticuerpo IgG1 de VEGFR-2, Angiozima (RPI 4610), y Bevacizumab (Avastin).

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

Los esteroides angiostáticos, como se utilizan en la presente, se refieren a los compuestos que bloquean o inhiben la

angiogénesis, tales como, por ejemplo, anecortave, triamcinolona, hidrocortisona, 11--epihidrocotisol, cortexolona, 17-hidroxi-progesterona, corticosterona, desoxi-corticosterona, testosterona, estrona y dexametasona.

"Implantes que contienen corticosteroides" se refieren a compuestos, tales como, por ejemplo, fluocinolona, dexametasona.

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

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

EJEMPLOS

Las siguientes abreviaturas utilizadas en los Ejemplos más adelante tienen los significados correspondientes:

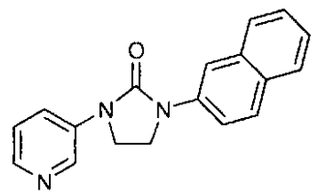
DIPA:	Di-isopropil-amina
DPPA :	Difenil-fosforil-azida
DCM:	Dicloro-metano
DCE:	Dicloro-etano
DMF:	N,N-dimetil-formamida

171

DMSO:	Sulfóxido de dimetilo
TEA:	Trietil-amina
THF:	Tetrahidrofurano
$NaBH(OAc)_3$:	Triacetoxi-borohidruro de sodio
PTSA:	Ácido para-toluen-sulfónico
TES:	Trietil-silano
LiHMDS:	Bis-(trimetil-silil)-amida de litio
TEA:	Trietil-amina
$Pd_2(dba)_3$:	Tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0)
TLC:	Cromatografía de capa delgada
RMN:	Resonancia magnética nuclear
LCMS:	Cromatografía de líquidos con Espectrometría de masas
HPLC:	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento

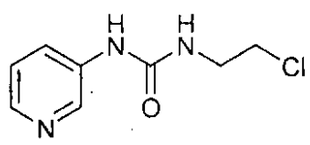
Ejemplo 1

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



(1A)

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



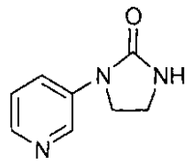
(I-1a)

El 1-cloro-2-isocianato-etano (560 miligramos, 5.31 milimoles) se agregó por goteo a una solución agitada de piridin-3-il-amina (500 miligramos, 5.31 milimoles) en tolueno (10 mililitros) durante un período de 30 minutos a 0°C. La temperatura de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (100 por ciento de acetato de etilo). La mezcla de reacción se filtró, se lavó con tolueno, y se secó bajo presión reducida, para proporcionar 1.0 gramos (98 por ciento de rendimiento) de la 1-(2-cloro-etil)-3-piridin-3-il-urea.

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300MHz): δ 8.9 (br s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 6.5 (t, 1H), 3.65 (t, 2H), 3.45 (q, 2H)

Pureza en la LCMS: 99.75 por ciento, m/z = 200.2(M+1)

Paso 2: Preparación del Intermediario de 1-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (I-1b):



(I-1b)

La 1-(2-cloro-etil)-3-piridin-3-il-urea (I-1a: 1,000 miligramos, 5.0 milimoles) en dimetil-formamida seca (10 mililitros), se agregó a una solución agitada de hidruro de sodio (216 miligramos, 9.0 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros) a 0°C. La temperatura de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se monitoreó mediante TLC (100 por ciento de acetato

de etilo). La mezcla de reacción se apagó con metanol (5 mililitros) a 0°C. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se dividió entre agua helada y cloroformo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró bajo presión reducida, para proporcionar 800 miligramos (97 por ciento de rendimiento) de la 1-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona.

'H RMN ($CDCl_3$, 300MHz): δ 8.75 (d, 1H), 8.2 (dd, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.15 (br s, 1H), 3.9 (m, 2H), 3.45 (m, 2H)

Pureza en la LCMS: m/z = 164.2(M+1)

Paso Final: Preparación de 1-naftalen-2-il-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (1A):

Se agregaron yoduro de cobre (10.0 miligramos, 0.113 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (10.0 miligramos, 0.091 milimoles), y carbonato de potasio (169 miligramos, 1.22 milimoles) a una solución de 1,4-dioxano (5 mililitros) previamente purgada con argón (10 minutos). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 minutos, seguido por la adición de 1-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (I-1b: 100 miligramos, 0.61 milimoles), y 2-bromo-naftaleno (126 miligramos, 0.61 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 110°C durante 15 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en cloroformo). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, y el lecho se lavó con cloroformo. La capa orgánica se concentró, y la purificación mediante cromatografía en columna (utilizando gel de sílice de un tamaño de malla de 60-120, acetato de etilo al 20 por ciento en

hexano como eluyente) proporcionó 48 miligramos (28 por ciento de rendimiento) de la 1-naftalen-2-il-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona.

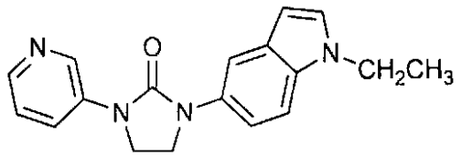
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.9 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.15-8.05 (m, 2H), 7.95-7.85 (m, 4H), 7.55-7.4 (m, 3H), 4.2-4.0 (m, 4H)

Pureza en la LCMS: 98.57 por ciento; m/z = 290.0(M+1)

HPLC: 96.05 por ciento

Ejemplo 2

Preparación de 1-(1-etil-1H-indol-5-il)-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (2A):



(2A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 1, la 1-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (I-1b: 200 miligramos, 1.226 milimoles) se hizo reaccionar con 5-bromo-1-etil-1H-indol (274 miligramos, 1.226 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (23.3 miligramos, 0.1226 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (20.99 miligramos, 1.839 milimoles), y carbonato de potasio (338 miligramos, 2.452 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30 por ciento en hexano), proporcionó 185 miligramos del producto (49.33 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.85-8.8 (br s, 1H), 8.2 (d,

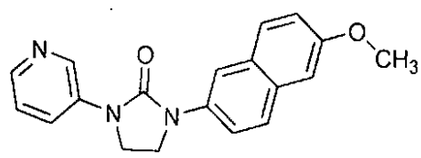
1H), 8.1-8.05 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.5 (s, 2H), 7.4-7.35 (m, 2H), 6.4 (d, 1H), 4.5 (q, 2H), 4.1-4.0 (m, 4H), 1.4 (t, 3H)

Pureza en la LCMS: 96.97 por ciento, m/z = 307.0 (M+1)

HPLC: 98.74 por ciento

Ejemplo 3

Preparación de 1-(6-metoxi-naftalen-2-il)-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (3A):



(3A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 1, la 1-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (I-1b: 68.7 miligramos, 0.4217 milimoles) se hizo reaccionar con 2-bromo-6-metoxi-naftaleno (100 miligramos, 0.4217 milimoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (8.0 miligramos, 0.04217 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (7 miligramos, 0.0632 milimoles), y carbonato de potasio (116 miligramos, 0.8432 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50 por ciento en hexano), proporcionó 72 miligramos del producto (55.22 por ciento de rendimiento).

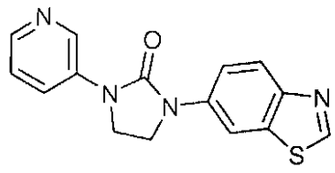
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.9 (d, 1H), 8.3 (dd, 1H), 8.0-8.1 (m, 2H), 7.8 (m, 3H), 7.4 (m, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.15(dd, 1H), 4.2-4.0 (m, 4H), 3.85 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 96.72 por ciento, m/z = 320.0 (M+1)

HPLC: 97.84 por ciento

Ejemplo 4

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



(4A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 1, la 1-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (I-1b: 62 miligramos, 0.3831 milimoles) se hizo reaccionar con 6-yodo-benzotiazol (100 miligramos, 0.3831 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (7 miligramos, 0.03831 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (6 miligramos, 0.5747 milimoles), y carbonato de potasio (105 miligramos, 0.7662 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en cloroformo), proporcionó 52 miligramos del producto (46.01 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.3 (s, 1H), 8.9 (d, 1H), 8.35-8.25 (m, 2H), 8.1-8.0 (m, 2H), 7.95 (dd, 1H), 7.45-7.4 (m, 1H), 4.2-4.0 (m, 4H)

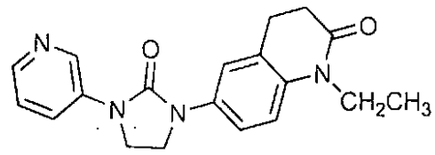
Pureza en la LCMS: 93.45 por ciento, m/z = 297.3 (M+1)

HPLC: 95.65 por ciento

Ejemplo 5

Preparación de 1-etil-6-(2-oxo-3-piridin-3-il-imidazolidin-1-il)-3,4-

dihidro-1H-quinolin-2-ona (5A):



(5A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 1, la 1-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (I-1b: 95 miligramos, 0.5882 milimoles) se hizo reaccionar con 6-bromo-1-etil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (150 miligramos, 0.5882 milimoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (11 miligramos, 0.05882 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (10 miligramos, 0.08823 milimoles), y carbonato de potasio (162 miligramos, 1.1764 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en cloroformo), proporcionó 94 miligramos del producto (47.71 por ciento de rendimiento).

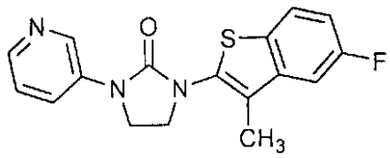
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.85 (d, 1H), 8.3 (dd, 1H), 8.1-8.0 (m, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 4.0 (s, 4H), 3.9 (q, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.55-2.5 (m, 2H), 1.1 (t, 3H)

Pureza en la LCMS: 99.16 por ciento, m/z = 337.3 (M+1)

HPLC: 95.77 por ciento

Ejemplo 6

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



(6A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 1, la 1-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (I-1b: 73 miligramos, 0.45 milimoles) se hizo reaccionar con 2-bromo-5-fluoro-3-metil-benzo-[b]-tiofeno (110 miligramos, 0.45 milimoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (8 miligramos, 0.045 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (7 miligramos, 0.0675 milimoles), y carbonato de potasio (124 miligramos, 0.9 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en cloroformo), proporcionó 90 miligramos del producto (61.64 por ciento de rendimiento).

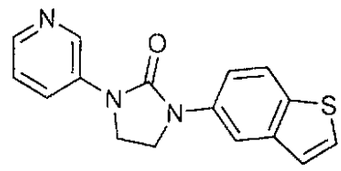
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.9 (d, 1H), 8.3 (dd, 1H), 8.15-8.05 (m, 1H), 7.95-7.7 (m, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.45-7.4 (m, 1H), 7.3-7.2 (m, 1H), 4.15-4.0 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 98.04 por ciento, m/z = 327.9 (M+1)

HPLC: 95.05 por ciento

Ejemplo 7

Preparación de 1-benzo-[b]-tiofen-5-il-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (7A):



(7A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 1, la 1-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (I-1b: 93.6 miligramos, 0.5747 milimoles) se hizo reaccionar con 5-yodo-benzo-[b]-tiofeno (150 miligramos, 0.5747 milimoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (10 miligramos, 0.05747 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (9 miligramos, 0.0862 milimoles), y carbonato de potasio (158.9 miligramos, 1.149 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en cloroformo), proporcionó 70 miligramos del producto (41.42 por ciento de rendimiento).

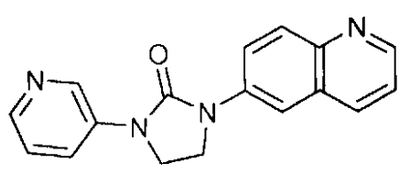
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.9 (d, 1H), 8.3 (dd, 1H), 8.1-8.0 (m, 3H), 7.8-7.75 (m, 2H), 7.45-7.4 (m, 2H), 4.1-4.0 (m, 4H)

Pureza en la LCMS: 97.11 por ciento, m/z = 296.3 (M+1)

HPLC: 97.46 por ciento

Ejemplo 8

Preparación de 1-piridin-3-il-3-quinolin-6-il-imidazolidin-2-ona (8A):



(8A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el

Ejemplo 1, la 1-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (I-1b: 117 miligramos, 0.7215 milimoles) se hizo reaccionar con 6-bromo-quinolina (150 miligramos, 0.7215 milimoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (13 miligramos, 0.07215 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (24.78 miligramos, 0.21645 milimoles), y carbonato de potasio (199.49 miligramos, 1.1443 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en cloroformo), proporcionó 125 miligramos del producto (60.09 por ciento de rendimiento).

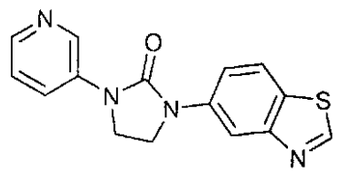
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.9 (d, 1H), 8.8 (dd, 1H), 8.4-8.25 (m, 3H), 8.15-8.0 (m, 2H), 7.9 (d, 1H), 7.55-7.4 (m, 2H), 4.2-4.0 (m, 4H)

Pureza en la LCMS: 98.99 por ciento, m/z = 291.1 (M+1)

HPLC: 98.55 por ciento

Ejemplo 9

Preparación de 1-benzotiazol-5-il-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (9A):



(9A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 1, la 1-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (I-1b: 93.67 miligramos, 0.5747 milimoles) se hizo reaccionar con 5-yodo-benzotiazol (150

miligramos, 0.5747 milimoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (10.9 miligramos, 0.05747 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (19.65 miligramos, 0.1724 milimoles), y carbonato de potasio (159 miligramos, 1.1494 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en cloroformo) proporcionó 105 miligramos del producto (61.76 por ciento de rendimiento).

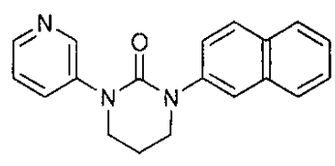
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.4 (s, 1H), 8.9 (d, 1H), 8.35-8.25 (m, 2H), 8.2-8.05 (m, 2H), 8.0-7.9 (dd, 1H), 7.45-7.4 (m, 1H), 4.2-4.0 (m, 4H)

Pureza en la LCMS: 98.09 por ciento, m/z = 296.9 (M+1)

HPLC: 95.27 por ciento

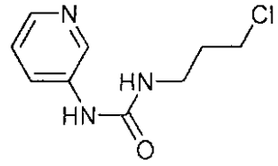
Ejemplo 10

Preparación de 1-naftalen-2-il-3-piridin-3-il-tetrahidro-pirimidin-2-ona (10A):



(10A)

Paso 1: Preparación del Intermediario de 1-(3-cloro-propil)-3-piridin-3-il-urea (I-10a):

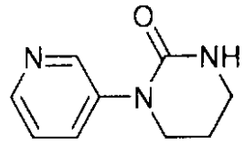


(I-10a)

Se agregó por goteo 1-cloro-3-isocianato-propano (1.897 gramos, 15.873 milimoles) a una solución agitada de piridin-3-il-amina (1 gramo, 10.582 milimoles) en tolueno (15 mililitros) durante un período de 30 minutos a 0°C. La temperatura de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (100 por ciento de acetato de etilo). La mezcla de reacción se filtró, se lavó con tolueno, y se secó bajo presión reducida, para proporcionar 2.1 gramos (95.45 por ciento de rendimiento) de la 1-(3-cloro-propil)-3-piridin-3-il-urea.

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ; 8.65 (brs, 1H), 8.5(d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.35(m, 1H), 6.4 (t, 1H), 3.65(t, 2H), 3.2 (q, 2H), 1.9(m,2H)

Paso 2: 1-piridin-3-il-tetrahidro-pirimidin-2-ona (I-10b):



(I-10b)

Se agregó la 1-(3-cloro-propil)-3-piridin-3-il-urea (I-10a: 2.1 gramos, 9.859 milimoles) en dimetil-formamida seca (10 mililitros), a una solución de hidruro de sodio (487 miligramos, 10.154 milimoles) en tetrahidrofurano (2 mililitros) a 0°C. La temperatura de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se monitoreó mediante TLC (100 por ciento de acetato de etilo). La mezcla de reacción se apagó con metanol (5 mililitros) a 0°C, se concentró bajo presión reducida, y se dividió entre agua helada y

cloroformo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró bajo presión reducida, para proporcionar 1.7 gramos (97.14 por ciento de rendimiento) de la 1-piridin-3-il-tetrahidro-pirimidin-2-ona.

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.59(d, 1H), 8.3(dd, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.35(m, 1H), 6.75 (brs, 1H), 3.7 (t, 2H), 3.35(m, 2H), 1.9 (m, 2H)

Paso Final: Preparación de 1-naftalen-2-il-3-piridin-3-il-tetra-hidro-pirimidin-2-ona (10A):

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 1, la 1-piridin-3-il-tetrahidro-pirimidin-2-ona (I-10b: 118 miligramos, 0.724 milimoles) se hizo reaccionar con 2-bromo-naftaleno (150 miligramos, 0.724 milimoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (13.79 miligramos, 0.0724 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (24.865 miligramos, 0.2172 milimoles), y carbonato de potasio (200 miligramos, 1.448 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en cloroformo) proporcionó 75 miligramos del producto (35.71 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.65 (d, 1H), 8.35-8.3 (m, 1H), 7.95-7.75 (m, 5H), 7.6-7.4 (m, 4H), 3.95-3.8 (m, 4H), 2.3-2.2 (m, 2H)

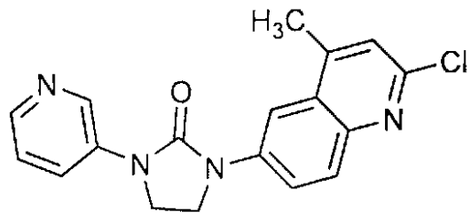
Pureza en la LCMS: 98.98 por ciento, m/z = 304.0 (M+1)

HPLC: 99.14 por ciento

Ejemplo 11

Preparación de 1-(2-cloro-4-metil-quinolin-6-il)-3-piridin-3-il-

imidazolidin-2-ona (11A):



(11A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 1, la 1-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (I-1b: 95.8 miligramos, 0.5882 milimoles) se hizo reaccionar con 6-bromo-2-cloro-4-metil-quinolina (150 miligramos, 0.5882 milimoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (11.2 miligramos, 0.05882 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (20.20 miligramos, 0.1764 milimoles), y carbonato de potasio (162.6 miligramos, 1.1764 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en cloroformo) proporcionó 70 miligramos del producto (35.17 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.85 (d, 1H), 8.4-8.3 (m, 2H), 8.15-7.95 (m, 3H), 7.5-7.4 (m, 2H), 4.3-4.0 (m, 4H), 2.6 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 89.47 por ciento, m/z = 339.0 (M+1)

HPLC: 97.08 por ciento

Ejemplo 12

Preparación de 1-(1-hidroxi-imino-indan-5-il)-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (12A):



(12A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 1, la 1-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (I-1b: 270 miligramos, 1.6587 milimoles) se hizo reaccionar con 5-bromo-indan-1-ona (350 miligramos, 1.6587 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (31.59 miligramos, 0.165879 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (56.976 miligramos, 0.4976 milimoles), y carbonato de potasio (458.63 miligramos, 3.3174 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en cloroformo) proporcionó 300 miligramos de la 1-(1-oxo-indan-5-il)-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (61.72 por ciento de rendimiento).

Se agregaron clorhidrato de hidroxilamina (141 miligramos, 2.044 milimoles), y acetato de sodio (167.6 miligramos, 2.044 milimoles) en 5 mililitros de agua a una solución de 1-(3-oxo-indan-5-il)-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (200 miligramos, 0.6814 milimoles) en etanol (7 mililitros). La mezcla de reacción se calentó a 90°C y se mantuvo durante 6 horas. La mezcla de reacción entonces se enfrió a temperatura ambiente, y el solvente se destiló a partir de la mezcla de reacción. El precipitado formado se recolectó, se lavó con cloroformo, y se secó bajo presión reducida, para proporcionar 200 miligramos del producto (90 por ciento de rendimiento).

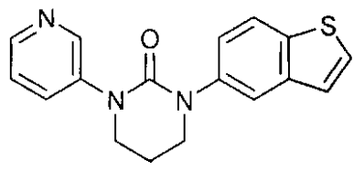
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 10.5 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.35-8.25 (br s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7-7.4 (m, 4H), 4.0 (s, 4H), 3.05-3.0 (m, 2H), 2.85-2.7 (m, 2H)

Pureza en la LCMS: 98.13 por ciento, m/z = 309.2 (M+1)

HPLC: 83.39 por ciento

Ejemplo 13

Preparación de 1-benzo-[b]-tiofen-5-il-3-piridin-3-il-tetrahidro-pirimidin-2-ona (13A):



(13A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 1, la 1-piridin-3-il-tetrahidro-pirimidin-2-ona (I-10b: 67.8 miligramos, 0.3831 milimoles) se hizo reaccionar con 5-yodo-benzo-[b]-tiofeno (100 miligramos, 0.3831 milimoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (7.29 miligramos, 0.03831 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (13.15 miligramos, 0.1149 milimoles), y carbonato de potasio (106.1 miligramos, 0.7662 milimoles), para proporcionar 15 miligramos del producto (17.5 por ciento de rendimiento).

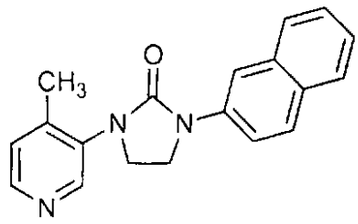
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.7-8.5 (br s, 1H), 8.4-8.3 (br s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85-7.75 (m, 3H), 7.45-7.35 (m, 3H), 3.9 (q, 4H), 2.35-2.25 (m, 2H)

Pureza en la LCMS: 99.84 por ciento, m/z = 309.9 (M+1)

HPLC: 94.28 por ciento

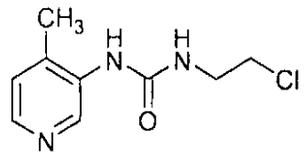
Ejemplo 14

Preparación de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona (14A):



(14A)

Paso 1: Preparación del Intermediario de 1-(2-cloro-etil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-urea (I-14a):



(I-14a)

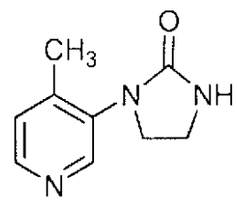
Se agregó por goteo 1-cloro-2-isocianato-etano (5.91 mililitros, 69.35 milimoles) a una solución agitada de 4-metil-piridin-3-il-amina (5 gramos, 46.23 milimoles) en tolueno (180 mililitros) a 0°C. La temperatura de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 5 por ciento en cloroformo). La mezcla de reacción se filtró, se lavó con tolueno, y se secó bajo presión reducida, para proporcionar 8.5 gramos (86 por ciento de rendimiento) de la 1-(2-cloro-etil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-urea.

'H RMN (DMSO-D_6, 300MHz): δ 8.95 (s, 1H), 8.1 (m, 2H), 7.25

(d, 1H), 6.95 (t, 1H), 3.7 (t, 2H), 3.45 (q, 2H), 2.2 (s, 3H)

LCMS: m/z = 214.1 (M+1)

Paso 2: Preparación del Intermediario de 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b)



(I-14b)

Se agregó la 1-(2-cloro-etil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-urea (I-14a: 8.5 gramos, 39.96 milimoles) en dimetil-formamida seca (150 mililitros), a una mezcla agitada de hidruro de sodio (2.87 gramos, 59.94 milimoles) en tetrahidrofurano (150 mililitros) a 0°C. La temperatura de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se monitoreó mediante TLC. La mezcla de reacción se apagó con metanol a 0°C, se concentró bajo presión reducida, y se dividió entre agua helada y cloroformo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró bajo presión reducida, para proporcionar 6.5 gramos (91 por ciento de rendimiento) de la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona.

'H RMN (DMSO-D_6, 300MHz): δ 8.4 (s, 1H), 8.3 (m, 1H), 7.3 (d, 1H), 6.85 (br s, 1H), 3.8 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 2.25 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 100 por ciento, m/z = 178.3 (M+1)

Paso Final: Preparación de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona (14A):

Se agregaron yoduro de cobre (21.5 miligramos, 0.113 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (0.041 mililitros, 0.339 milimoles), y carbonato de potasio (313 miligramos, 2.26 milimoles) al 1,4-dioxano (15 mililitros) previamente salpicado con argón (10 minutos). La mezcla de reacción se salpicó con argón durante 10 minutos adicionales, seguido por la adición de 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 200 miligramos, 1.13 milimoles), y 2-bromo-naftaleno (234 miligramos, 1.13 milimoles). La mezcla resultante se calentó a reflujo a 110°C durante 15 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en cloroformo). La mezcla de reacción se filtró a través de a Celite y el lecho se lavó con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna (utilizando gel de sílice de un tamaño de malla de 60-120, metanol al 1 por ciento en cloroformo como eluyente) proporcionó 250 miligramos (73 por ciento de rendimiento) de la 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona.

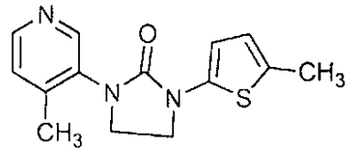
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.62 (s, 1H), 8.48-8.42 (m, 1H), 8.2 (dd, 1H), 8.0-7.85 (m, 4H), 7.55-7.4 (m, 3H), 4.4-4.25 (m, 2H), 3.95-4.1 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 98.31 por ciento, m/z = 304.1 (M+1)

HPLC: 97.55 por ciento

Ejemplo 15

Preparación de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(5-metil-tiofen-2-il)-imidazolidin-2-ona (15A):



(15A)

Se agregaron yoduro de cobre (16 miligramos, 0.084 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (28.8 miligramos, 0.25 milimoles), y fosfato de potasio (445 miligramos, 2.1 milimoles) al 1,4-dioxano (10 mililitros) previamente desgasificado con argón (10 minutos). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 minutos adicionales, seguido por la adición de 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.84 milimoles), y 2-bromo-5-metil-tiofeno (150 miligramos, 0.84 milimoles). La mezcla resultante se calentó a reflujo a 110°C durante 4 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en cloroformo). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el lecho de Celite se lavó con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El concentrado se apagó con hielo, el precipitado formado se recolectó y se secó, para proporcionar 170 miligramos (74 por ciento de rendimiento) de la 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(5-metil-tiofen-2-il)-imidazolidin-2-ona.

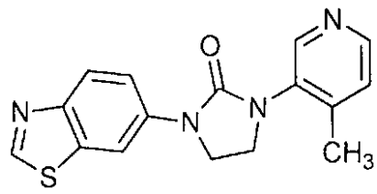
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 4.0 (s, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 98.84 por ciento, m/z = 274.0 (M+1)

HPLC: 97.43 por ciento

Ejemplo 16

Preparación de 1-benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (16A):



(16A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.847 milimoles) se hizo reaccionar con 6-yodo-benzotiazol (200.93 miligramos, 0.847 milimoles), 1,4-dioxano (20 mililitros), yoduro de cobre (16.135 miligramos, 0.0847 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (0.03 mililitros, 0.254 milimoles), y carbonato de potasio (233.97 miligramos, 1.694 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en cloroformo) proporcionó 130 miligramos del producto (49.6 por ciento de rendimiento).

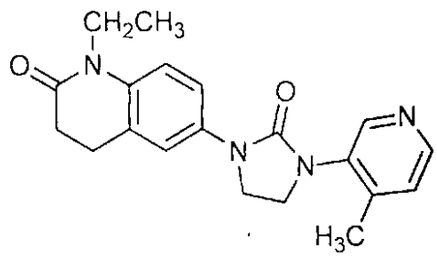
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.26 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.1-8.06 (m, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.0-3.92 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 97.79 por ciento, m/z = 310.9 (M+1)

HPLC: 96.64 por ciento

Ejemplo 17

Preparación de 1-etil-6-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (17A):



(17A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.847 milimoles) se hizo reaccionar con 6-bromo-1-etil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (215.15 miligramos, 0.847 milimoles), 1,4-dioxano (0.03 mililitros, 0.254 milimoles), yoduro de cobre (16.13 miligramos, 0.0847 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (0.03 mililitros, 0.254 milimoles), y carbonato de potasio (233.97 miligramos, 1.694 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en cloroformo) proporcionó 95 miligramos del producto (31.99 por ciento de rendimiento).

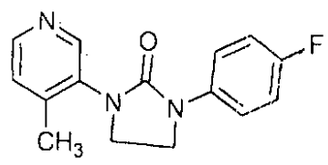
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.56-8.5 (br s, 1H), 8.42-8.38 (br s, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.1-3.85 (m, 6H), 3.35-3.25 (m, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.1 (t, 3H)

Pureza en la LCMS: 96.43 por ciento, m/z = 351.0 (M+1)

HPLC: 96.26 por ciento

Ejemplo 18

Preparación de 1-(4-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (18A):



(18A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.8465 milimoles) se hizo reaccionar con 1-bromo-4-fluoro-benceno (148.1 miligramos, 0.8465 milimoles), 1,4-dioxano (25 mililitros), yoduro de cobre (16 miligramos, 0.08465 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (29 miligramos, 0.2539 milimoles), y carbonato de potasio (468 miligramos, 3.3860 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en cloroformo) proporcionó 100 miligramos del producto (43 por ciento de rendimiento).

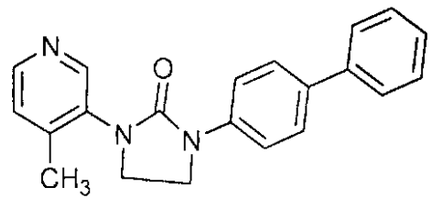
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.7-8.3 (m, 2H), 7.7-7.6 (m, 2H), 7.4-7.3 (br s, 1H), 7.2 (t, 2H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 99.85 por ciento, m/z = 272.0 (M+1)

HPLC: 96.49 por ciento

Ejemplo 19

Preparación de 1-bifenil-4-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (19A):



(19A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.8465 milimoles) se hizo reaccionar con 4-bromo-bifenilo (197.3 miligramos, 0.8465 milimoles), 1,4-dioxano (25 mililitros), yoduro de cobre (16 miligramos, 0.08465 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (29 miligramos, 0.2539 milimoles), y carbonato de potasio (468 miligramos, 3.3860 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en cloroformo) proporcionó 147 miligramos del producto (52 por ciento de rendimiento).

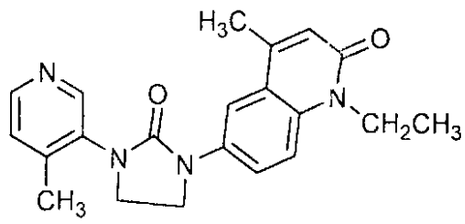
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.6 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.8-7.6 (m, 6H), 7.45 (t, 2H), 7.35 (t, 2H), 4.1 (t, 2H), 4.0 (t, 2H), 2.3 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 85.37 por ciento, m/z = 330.1 (M+1)

HPLC: 96.0 por ciento

Ejemplo 20

Preparación de 1-etil-4-metil-6-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1H-quinolin-2-ona (20A):



(20A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 99 miligramos, 0.5597 milimoles) se hizo reaccionar con 6-bromo-1-etil-4-metil-1H-quinolin-2-ona (150 miligramos, 0.5597 milimoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (10.66 miligramos, 0.05597 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (19.22 miligramos, 0.1679 milimoles), y carbonato de potasio (77.37 miligramos, 1.1194 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en cloroformo) proporcionó 56 miligramos del producto (28.1 por ciento de rendimiento).

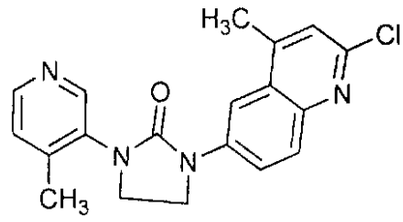
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.0-7.85 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.25 (q, 2H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 1.15 (t, 3H)

Pureza en la LCMS: 99.36 por ciento, m/z = 362.9 (M+1)

HPLC: 97.77 por ciento

Ejemplo 21

Preparación de 1-(2-cloro-4-metil-quinolin-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (21A):



(21A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 275.4 miligramos, 1.5564 milimoles) se hizo reaccionar con 6-bromo-2-cloro-4-metil-quinolina (400 miligramos, 1.5564 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (29.649 miligramos, 0.15564 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (53.448 miligramos, 0.4668 milimoles), y carbonato de potasio (430 miligramos, 3.112 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en cloroformo) proporcionó 256 miligramos del producto (46.54 por ciento de rendimiento).

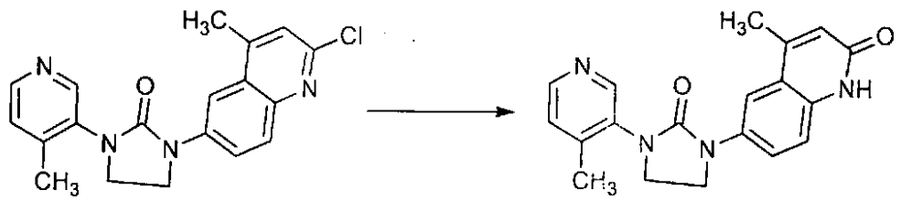
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.45-8.3 (m, 2H), 8.0-7.9 (m, 2H), 7.5-7.45 (br s, 1H), 7.35 (d, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 96.22 por ciento, m/z = 352.9 (M+1)

HPLC: 98.78 por ciento

Ejemplo 22

Preparación de 4-metil-6-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1H-quinolin-2-ona (22A):



(21A) (22A)

Se agregó HCl 1N (5 mililitros) a la 1-(2-cloro-4-metil-quinolin-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (21A: 50 miligramos, 0.1418 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante la noche. La masa de reacción se enfrió a 0°C, se agregó $NaHCO_3$ acuoso hasta que se alcanzó un pH de aproximadamente 8. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, para proporcionar 38 miligramos del producto (80.85 por ciento de rendimiento).

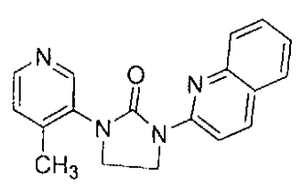
^1H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 11.5 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.85-7.8 (m, 2H), 7.4-7.3 (m, 2H), 6.5-6.4 (br s, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 98.45 por ciento, m/z = 334.9 (M+1)

HPLC: 93.73 por ciento

Ejemplo 23

Preparación de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-quinolin-2-il-imidazolidin-2-ona (23A):



(23A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.84650 milimoles) se hizo reaccionar con 2-cloro-quinolina (138.4 miligramos, 0.84650 milimoles), 1,4-dioxano (30 mililitros), yoduro de cobre (16 miligramos, 0.08465 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (29 miligramos, 0.2539 milimoles), y carbonato de potasio (468 miligramos, 3.3860 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en dicloro-metano) proporcionó 105 miligramos del producto (40.8 por ciento de rendimiento).

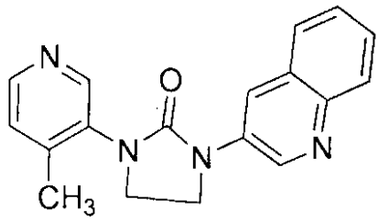
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.6 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.9-7.8 (m, 2H), 7.75-7.65 (m, 1H), 7.5-7.45 (m, 1H), 7.4 (d, 1H), 4.3 (t, 2H), 4.0 (t, 2H), 2.3 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 97.22 por ciento, m/z = 305.1 (M+1)

HPLC: 96.07 por ciento

Ejemplo 24

Preparación de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-quinolin-3-il-imidazolidin-2-ona (24A):



(24A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el

Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.847 milimoles) se hizo reaccionar con 3-bromo-quinolina (176.13 miligramos, 0.847 milimoles), 1,4-dioxano (15 mililitros), yoduro de cobre (16.13 miligramos, 0.0847 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (0.03 mililitros, 0.254 milimoles), y carbonato de potasio (233.97 miligramos, 1.694 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en cloroformo) proporcionó 190 miligramos del producto (73.76 por ciento de rendimiento).

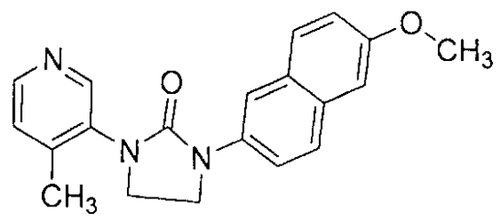
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.5 (d, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.02-7.92 (m, 2H), 7.7-7.58 (m, 2H), 7.4 (d, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 4.05-3.9 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 98.34 por ciento, m/z = 305.2 (M+1)

HPLC: 95.64 por ciento

Ejemplo 25

Preparación de 1-(6-metoxi-naftalen-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (25A):



(25A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150

miligramos, 0.847 milimoles) se hizo reaccionar con 2-bromo-6-metoxi-naftaleno (200.74 miligramos, 0.847 milimoles), 1,4-dioxano (15 mililitros), yoduro de cobre (16.13 miligramos, 0.0847 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (0.03 mililitros, 0.254 milimoles), y carbonato de potasio (233.97 miligramos, 1.694 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en cloroformo) proporcionó 85 miligramos del producto (30.08 por ciento de rendimiento).

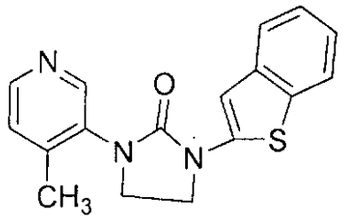
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.62-8.58 (br s, 1H), 8.44-8.4 (br s, 1H), 8.28 (dd, 1H), 7.86-7.76 (m, 3H), 7.4 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 4.18-4.1 (m, 2H), 4.02-3.96 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 95.49 por ciento, m/z = 334.1 (M+1)

HPLC: 93.56 por ciento

Ejemplo 26

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



(26A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b:

109.25 miligramos, 0.6171 milimoles) se hizo reaccionar con 2-bromo-benzo-[b]-tiofeno (150 miligramos, 0.6171 milimoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (11.75 miligramos, 0.06171 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (21.19 miligramos, 0.1851 milimoles), y carbonato de potasio (170.62 miligramos, 1.2342 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en cloroformo) proporcionó 75 miligramos del producto (62.5 por ciento de rendimiento).

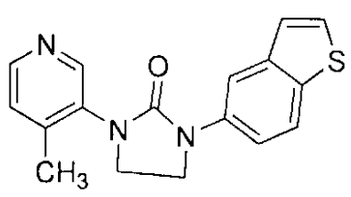
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.35-7.25 (m, 1H), 7.2 (t, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.25-4.1 (m, 2H), 4.1-4.0 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 97.09 por ciento, m/z = 310.1 (M+1)

HPLC: 92.27 por ciento

Ejemplo 27

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



(27A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.847 milimoles) se hizo reaccionar con 5-bromo-benzo-

[b]-tiofeno (180.5 miligramos, 0.847 milimoles), 1,4-dioxano (15 mililitros), yoduro de cobre (16.13 miligramos, 0.0847 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (0.03 mililitros, 0.254 milimoles), y carbonato de potasio (233.97 miligramos, 1.694 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en cloroformo) proporcionó 28 miligramos del producto (10.69 por ciento de rendimiento).

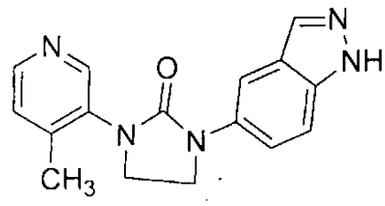
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.75 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.04-7.98 (m, 2H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.4 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 91.88 por ciento, m/z = 309.9 (M+1)

HPLC: 97.97 por ciento

Ejemplo 28

Preparación de 1-(1H-indazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (28A):



(28A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 0.095 gramos, 0.00058 moles) se hizo reaccionar con 5-bromo-1-(2-trimetil-silanil-etoxi-metil)-1H-indazol (0.170 gramos, 0.00058 milimoles),

1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (0.011 gramos, 0.000051 moles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (0.018 gramos, 0.00016 moles), y carbonato de potasio (0.134 gramos, 0.00106 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en cloroformo) proporcionó 0.24 gramos de la 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-[1-(2-trimetil-silanil-etoxi-metil)-1H-indazol-5-il]-imidazolidin-2-ona (97.5 por ciento de rendimiento).

Se agregó ácido trifluoro-acético (0.096 gramos, 0.00084 moles) a una solución de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-[1-(2-trimetil-silanil-etoxi-metil)-1H-indazol-5-il]-imidazolidin-2-ona (0.24 gramos, 0.00056 moles) en dicloro-metano (10 mililitros) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se concentró, y el concentrado se purificó mediante HPLC de preparación, para proporcionar 42 miligramos del producto (19.47 por ciento de rendimiento).

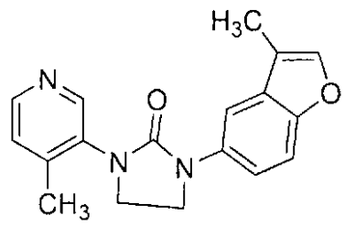
^{1}H RMN (CD_3OD, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.06-8.0 (br s, 1H), 7.86-7.76 (m, 2H), 7.6-7.5 (m, 1H), 7.45-7.4 (m, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.4 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: m/z = 294.1 (M+1)

HPLC: 98.89 por ciento

Ejemplo 29

Preparación de 1-(3-metil-benzo-furan-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (29A):



(29A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 105 miligramos, 0.8465 moles) se hizo reaccionar con 5-bromo-3-metil-benzo-furano (197 miligramos, 0.9311 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (20 miligramos), trans-1,2-diamino-ciclohexano (40 miligramos), y carbonato de potasio (359 miligramos, 1.6930 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en cloroformo) proporcionó 80 miligramos del producto (30.76 por ciento de rendimiento).

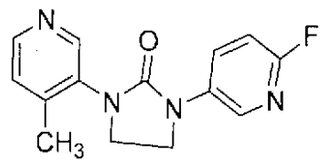
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.54 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 3H), 7.22 (d, 1H), 4.19-4.1 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 96.84 por ciento, m/z = 307.9 (M+1)

HPLC: 96.37 por ciento

Ejemplo 30

Preparación de 1-(6-fluoro-piridin-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (30A):



(30A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.8474 milimoles) se hizo reaccionar con 5-bromo-2-fluoro-piridina (87.7 mililitros, 0.8474 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (16.13 miligramos, 0.084 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (30.5mL, 0.254 milimoles), y carbonato de potasio (234 miligramos, 1.695 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en cloroformo), seguida por HPLC de preparación proporcionó 165 miligramos del producto (71.5 por ciento de rendimiento).

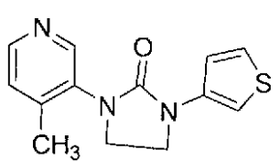
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.6-8.4 (m, 3H), 8.2 (s, 1H), 7.3-7.2 (m, 1H), 7.0-6.9 (m, 1H), 4.2-4.0 (m, 4H), 2.4 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 97.96 por ciento, m/z = 273.1 (M+1)

HPLC: 95.26 por ciento

Ejemplo 31

Preparación de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-tiofen-3-il-imidazolidin-2-ona (31A):



(31A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.8474 milimoles) se hizo reaccionar con 3-bromo-tiofeno (79.4 mililitros, 0.8474 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (16.13 miligramos, 0.084 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (30.5 mililitros, 0.254 milimoles), y carbonato de potasio (234 miligramos, 1.695 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en cloroformo), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 22 miligramos del producto (10 por ciento de rendimiento).

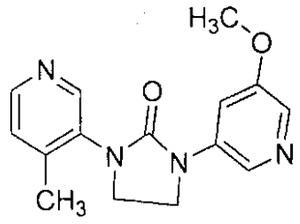
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.1 (t, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 97.96 por ciento, m/z = 260.0 (M+1)

HPLC: 97.4 por ciento

Ejemplo 32

Preparación de 1-(5-metoxi-piridin-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (32A):



(32A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150

miligramos, 0.847 milimoles) se hizo reaccionar con 3-bromo-5-metoxi-piridina (159.24 miligramos, 0.847 milimoles), 1,4-dioxano (15 mililitros), yoduro de cobre (16.13 miligramos, 0.0847 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (0.03 mililitros, 0.254 milimoles), y carbonato de potasio (233.97 miligramos, 1.694 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en cloroformo), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 23 miligramos del producto (9.55 por ciento de rendimiento).

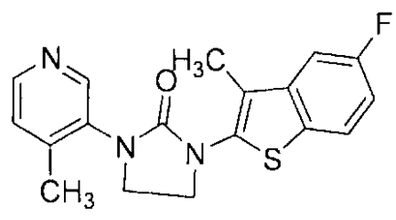
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.8 (s, 1H), 8.55 (d, 2H), 8.2 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 4.2-3.9 (m, 4H), 3.9 (s, 3H), 2.4 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 96.22 por ciento, m/z = 285.0 (M+1)

HPLC: 99.27 por ciento

Ejemplo 33

Preparación de 1-(5-fluoro-3-metil-benzo-[b]-tiofen-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (33A):



(33A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 79.79 miligramos, 0.4508 milimoles) se hizo reaccionar con 2-bromo-5-

fluoro-3-metil-benzo-[b]-tiofeno (110 miligramos, 0.4508 milimoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (8.58 miligramos, 0.04508 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (15.48 miligramos, 0.1352 milimoles), y carbonato de potasio (124.6 miligramos, 0.9016 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en cloroformo) proporcionó 84 miligramos del producto (60.45 por ciento de rendimiento).

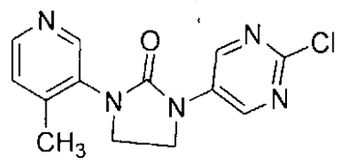
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.95-7.85 (m, 1H), 7.62-7.55 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.3-7.2 (m, 1H), 4.15-3.95 (m, 4H), 2.25 (d, 6H)

Pureza en la LCMS: 97.84 por ciento, m/z = 342.0 (M+1)

HPLC: 97.83 por ciento

Ejemplo 34

Preparación de 1-(2-cloro-pirimidin-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (34A):



(34A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.8465 milimoles) se hizo reaccionar con 5-bromo-2-cloro-pirimidina (163.7 miligramos, 0.8465 milimoles), 1,4-dioxano (30 mililitros), yoduro de cobre (16 miligramos, 0.08465 milimoles),

trans-1,2-diamino-ciclohexano (29 miligramos, 0.2539 milimoles), y carbonato de potasio (468 miligramos, 3.3860 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en cloroformo), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 65 miligramos del producto (26.5 por ciento de rendimiento).

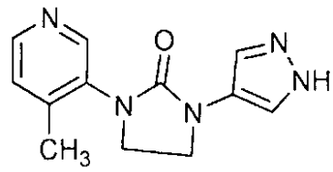
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.0 (s, 2H), 8.6 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 4.15-3.95 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 97.13 por ciento, m/z = 290.0 (M+1)

HPLC: 96.83 por ciento

Ejemplo 35

Preparación de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(1H-pirazol-4-il)-imidazolidin-2-ona (35A):



(35A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.8465 milimoles) se hizo reaccionar con 4-bromo-1-tritil-1H-pirazol (369.3 miligramos, 0.8465 milimoles), 1,4-dioxano (50 mililitros), yoduro de cobre (16 miligramos, 0.08465 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (29 miligramos, 0.2539 milimoles), y carbonato de potasio (468 miligramos, 3.3860 milimoles), para

proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en cloroformo) proporcionó 250 miligramos de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)-imidazolidin-2-ona (60 por ciento de rendimiento).

Se agregó clorhidrato de dioxano (10 mililitros) a una solución agitada de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)-imidazolidin-2-ona (250 miligramos, 0.51484 milimoles) en dioxano bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas con monitoreo mediante TLC (metanol al 10 por ciento en dicloro-metano). El solvente se destiló a partir de la mezcla de reacción y se lavó con éter. El precipitado se recolectó y se secó bajo presión reducida, para proporcionar 80 miligramos del producto (55 por ciento de rendimiento).

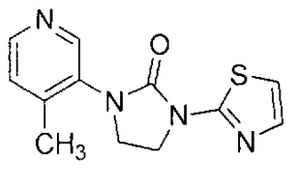
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 8.7 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.8 (s, 2H), 4.1-4.0 (m, 2H), 4.0-3.95 (m, 2H), 2.5 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 98.04 por ciento, m/z = 244.1 (M+1)

HPLC: 94.48 por ciento

Ejemplo 36

Preparación de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-tiazol-2-il-imidazolidin-2-ona (36A):



(36A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.8465 milimoles) se hizo reaccionar con 2-bromo-tiazol (138.8 miligramos, 0.846 milimoles), 1,4-dioxano (50 mililitros), yoduro de cobre (16 miligramos, 0.08465 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (29 miligramos, 0.2539 milimoles), y carbonato de potasio (468 miligramos, 3.3860 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en cloroformo) proporcionó 125 miligramos del producto (56.8 por ciento de rendimiento).

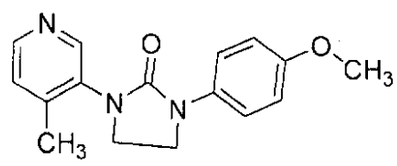
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.6 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.2 (d, 1H), 4.4 (t, 2H), 4.2 (t, 2H), 2.3 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 96.14 por ciento, m/z = 261.0 (M+1)

HPLC: 97.87 por ciento

Ejemplo 37

Preparación de 1-(4-metoxi-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (37A):



(37A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.8474 milimoles) se hizo reaccionar con 1-bromo-4-

metoxi-benceno (158 miligramos, 0.8474 milimoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (16.142 miligramos, 0.08474 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (29.108 miligramos, 0.2542 milimoles), y carbonato de potasio (234.3 miligramos, 1.6948 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en cloroformo) proporcionó 172 miligramos del producto (72.26 por ciento de rendimiento).

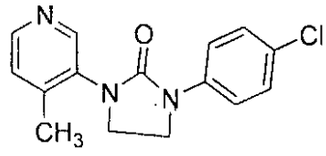
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.39-7.3 (d, 1H), 7.0-6.9 (m, 2H), 4.1-4.0 (m, 2H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 95.51 por ciento, m/z = 284.1 (M+1)

HPLC: 96.79 por ciento

Ejemplo 38

Preparación de 1-(4-cloro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (38A):



(38A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.8474 milimoles) se hizo reaccionar con 1-bromo-4-cloro-benceno (162 miligramos, 0.8474 milimoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (16.142 miligramos, 0.08474 milimoles),

trans-1,2-diamino-ciclohexano (29.108 miligramos, 0.2542 milimoles), y carbonato de potasio (234.3 miligramos, 1.6948 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en cloroformo) proporcionó 155 miligramos del producto (63.78 por ciento de rendimiento).

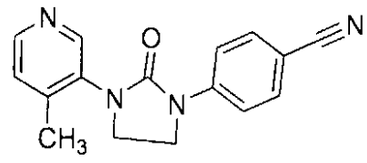
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.7-7.6 (m, 2H), 7.5-7.3 (m, 3H), 4.05-3.9 (m, 2H), 3.9-3.8 (m, 2H), 2.25 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 98.81 por ciento, m/z = 287.9 (M+1)

HPLC: 96.55 por ciento

Ejemplo 39

Preparación de 4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo (39A):



(39A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.8465 milimoles) se hizo reaccionar con 4-bromo-benzonitrilo (154 miligramos, 0.84650 milimoles), 1,4-dioxano (50 mililitros), yoduro de cobre (16 miligramos, 0.084650 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (29 miligramos, 0.2539 milimoles), y carbonato de potasio (468 miligramos, 3.3860 milimoles), para

proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 5 por ciento en dicloro-metano) proporcionó 151 miligramos del producto (64.2 por ciento de rendimiento).

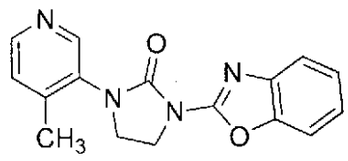
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.8 (s, 4H), 7.3 (d, 1H), 4.2-4.15 (m, 2H), 4.0-3.95 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 100.00 por ciento, m/z = 278.9 (M+1)

HPLC: 98.45 por ciento

Ejemplo 40

Preparación de 1-benzo-oxazol-2-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (40A):



(40A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.84650 milimoles) se hizo reaccionar con 2-cloro-benzo-oxazol (96 mililitros, 0.84650 milimoles), 1,4-dioxano (50 mililitros), yoduro de cobre (16 miligramos, 0.084650 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (29 miligramos, 0.2539 milimoles), y carbonato de potasio (468 miligramos, 3.3860 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en dicloro-metano) proporcionó 40 miligramos del producto (16 por ciento de

rendimiento).

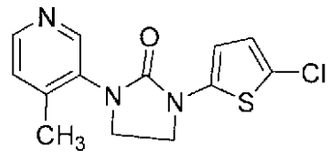
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.7-8.6 (br s, 1H), 8.5-8.45 (br s, 1H), 7.75-7.6 (m, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.4-7.25 (m, 2H), 4.35-4.25 (m, 2H), 4.15-4.05 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 96.56 por ciento, m/z = 295.1 (M+1)

HPLC: 95.79 por ciento

Ejemplo 41

Preparación de 1-(5-cloro-tiofen-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (41A):



(41A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 300 miligramos, 1.6949 milimoles) se hizo reaccionar con 2-bromo-5-cloro-tiofeno (0.185 mililitros, 1.6949 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (32 miligramos, 0.169 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (58 miligramos, 0.5084 milimoles), y carbonato de potasio (467 miligramos, 3.3898 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en dicloro-metano) proporcionó 240 miligramos del producto (48.4 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.59 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.4

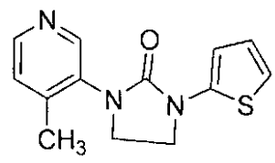
(d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 4.05 (s, 4H), 2.3 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 93.37 por ciento, m/z = 293.8 (M+1)

HPLC: 99.32 por ciento

Ejemplo 42

Preparación de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-tiofen-2-il-imidazolidin-2-ona (42A):



(42A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.847 milimoles) se hizo reaccionar con 2-bromo-tiofeno (0.08mL, 0.847 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (16.13 miligramos, 0.0847 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (0.03 mililitros), y carbonato de potasio (233 miligramos, 1.694 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en dicloro-metano) proporcionó 240 miligramos del producto (48.4 por ciento de rendimiento).

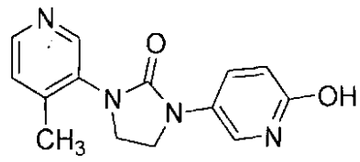
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.92-6.86 (m, 1H), 6.5 (dd, 1H), 4.1-3.96 (m, 4H), 2.26 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 96.18 por ciento, m/z = 260.0 (M+1)

HPLC: 98.53 por ciento

Ejemplo 43

Preparación de 1-(6-hidroxi-piridin-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (43A):



(43A)

Al matraz de reacción se le agregó la 1-(6-fluoro-piridin-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (30A: 0.1 gramos, 0.00036 milimoles) en HCl al 5 por ciento (10 mililitros), y el matraz se calentó a reflujo a 100°C durante la noche. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en cloroformo). La mezcla de reacción se basificó con una solución de $NaHCO_3$, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua, una solución de salmuera, se secó y se concentró, para proporcionar 72 miligramos del producto (98.96 por ciento de rendimiento).

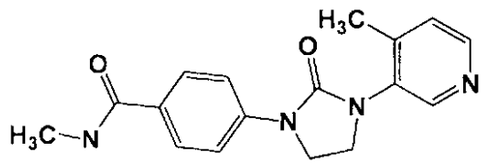
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.6-7.5 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.3 (d, 1H), 3.85 (s, 4H), 2.25 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 96.74 por ciento, m/z = 270.9 (M+1)

HPLC: 98.42 por ciento

Ejemplo 44

Preparación de N-metil-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzamida (44A):



(44A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.84650 milimoles) se hizo reaccionar con metil-éster del ácido 4-bromo-benzoico (182 miligramos, 0.84650 milimoles), 1,4-dioxano (50 mililitros), yoduro de cobre (16 miligramos, 0.084650 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (29 miligramos, 0.2539 milimoles), y carbonato de potasio (468 miligramos, 3.3860 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 5 por ciento en dicloro-metano) proporcionó 230 miligramos del metil-éster del ácido 4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzoico (91.6 por ciento de rendimiento).

Se agregó LiOH (46.4 miligramos, 3.782 milimoles) a una solución agitada del metil-éster del ácido 4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzoico (230 miligramos, 0.7387 milimoles) en (3:2:1) de tetrahidrofurano (10 mililitros, agua (6 mililitros), y metanol (3 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en dicloro-metano). La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, seguido por la adición de agua helada, y se neutralizó con HCl 1N hasta que se alcanzó un pH de

aproximadamente 2. El precipitado se recolectó y se secó bajo presión reducida, para proporcionar 210 miligramos del ácido 4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzoico (95 por ciento de rendimiento).

Se agregaron EDCI (176.4 miligramos, 0.9205 milimoles), HOBt (5.8 miligramos, 0.2525 milimoles), di-isopropil-etil-amina (0.3 mililitros, 2.3006 milimoles), y clorhidrato de metil-amina (62 miligramos, 0.9205 milimoles), a una solución agitada del ácido 4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzoico (228 miligramos, 0.7668 milimoles) en dimetil-formamida seca (10 mililitros) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, una solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 5 por ciento en dicloro-metano) proporcionó 155 miligramos del producto (65.4 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.65-8.55 (br s, 1H), 8.45-8.4 (br s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.9 (d, 2H), 7.7 (d, 2H), 7.4 (d, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 4.0-3.85 (m, 2H), 2.8 (d, 3H), 2.3 (s, 3H)

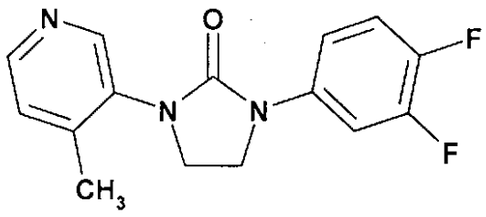
Pureza en la LCMS: 87.61 por ciento, m/z = 311.1 (M+1)

HPLC: 98.28 por ciento

Ejemplo 45

Preparación de 1-(3,4-difluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-

imidazolidin-2-ona (45A):



(45A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.8474 milimoles) se hizo reaccionar con 4-bromo-1,2-difluoro-benceno (163.5 miligramos, 0.8474 milimoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (16.14 miligramos, 0.08474 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (29.10 miligramos, 0.253942 milimoles), y carbonato de potasio (234.3 miligramos, 1.6948 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 205 miligramos del producto (84.01 por ciento de rendimiento).

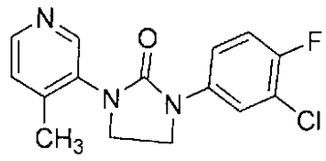
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.85-7.75 (m, 1H), 7.5-7.35 (m, 3H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.26 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 98.17 por ciento, m/z = 290.0 (M+1)

HPLC: 98.83 por ciento

Ejemplo 46

Preparación de 1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (46A):



(46A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.8465 milimoles) se hizo reaccionar con 4-bromo-2-cloro-1-fluoro-benceno (102 mililitros, 0.8465 milimoles), 1,4-dioxano (20 mililitros), yoduro de cobre (16 miligramos, 0.08465 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (29 miligramos, 0.2539 milimoles), y carbonato de potasio (468 miligramos, 3.3860 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 5 por ciento en dicloro-metano) proporcionó 220 miligramos del producto (84. 2 por ciento de rendimiento).

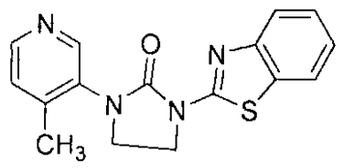
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.6-7.55 (m, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 4.15-4.0 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 96.91 por ciento, m/z = 306.0 (M+1)

HPLC: 98.62 por ciento

Ejemplo 47

Preparación de 1-benzotiazol-2-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (47A):



(47A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.84 milimoles) se hizo reaccionar con 2-bromo-benzotiazol (179 miligramos, 0.847 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (16 miligramos, 0.084 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (28.8 miligramos, 0.25 milimoles), y carbonato de potasio (231 miligramos, 1.68 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1.5 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 95 miligramos del producto (36.5 por ciento de rendimiento).

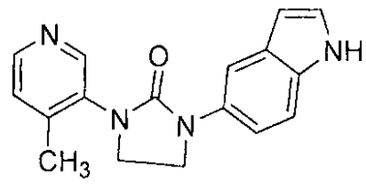
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.6 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.3-7.25 (m, 1H), 4.35 (t, 2H), 4.05 (t, 2H), 2.3 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 98.81 por ciento, m/z = 310.9 (M+1)

HPLC: 97.25 por ciento

Ejemplo 48

Preparación de 1-(1H-Indol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (48A):



(48A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 250 miligramos, 1.412 milimoles) se hizo reaccionar con terbutil-éster del ácido 5-bromo-indol-1-carboxílico (0.499 gramos, 1.691 milimoles), 1,4-dioxano (15 mililitros), yoduro de cobre (0.0080 gramos), trans-1,2-diamino-ciclohexano (0.0241 gramos, 0.2110 milimoles), y carbonato de potasio (0.389 gramos, 2.818 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 125 miligramos del terbutil-éster del ácido 5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-indol-1-carboxílico (24 por ciento de rendimiento).

se agregó HCl 2N (6 mililitros) a una solución del terbutil-éster del ácido 5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-indol-1-carboxílico (120 miligramos, 0.0306 milimoles) en metanol (3 mililitros) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla resultante se neutralizó con $NaHCO_3$, se filtró, y se secó, para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante HPLC de preparación,

proporcionó 17 miligramos del producto (19.1 por ciento de rendimiento).

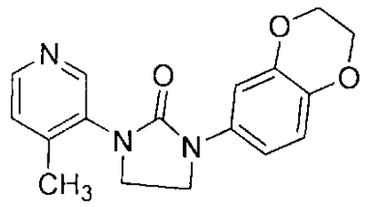
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 10.8 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45-8.4 (m, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 2H), 3.6-3.5 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 98.00 por ciento, m/z = 293.0 (M+1)

HPLC: 92.87 por ciento

Ejemplo 49

Preparación de 1-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (49A):



(49A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.84 milimoles) se hizo reaccionar con 6-bromo-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxina (180 miligramos, 0.84 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (16 miligramos, 0.084 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (28.8 miligramos, 0.25 milimoles), y carbonato de potasio (231 miligramos, 1.68 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 110 miligramos del producto (42.1 por ciento

de rendimiento).

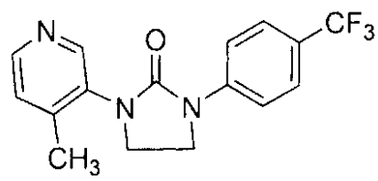
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.0 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.3-4.2 (m, 4H), 4.0-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 99.67 por ciento, m/z = 311.9 (M+1)

HPLC: 98.00 por ciento

Ejemplo 50

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



(50A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.8474 milimoles) se hizo reaccionar con 1-bromo-4-trifluoro-metil-benceno (92 mililitros, 1.0168 milimoles), 1,4-dioxano (20 mililitros), yoduro de cobre (16 miligramos, 0.08484 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (20 mililitros, 0.254 milimoles), y fosfato de potasio (355 miligramos, 212.27 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 180 miligramos del producto (66 por ciento de rendimiento).

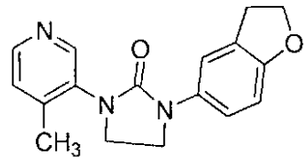
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.6 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.9-7.5 (m, 4H), 7.4 (d, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 99.63 por ciento, m/z = 321.8 (M+1)

HPLC: 99.1 por ciento

Ejemplo 51

Preparación de 1-(2,3-dihidro-benzo-furan-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (51A):



(51A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.84 milimoles) se hizo reaccionar con 5-bromo-2,3-dihidro-benzo-furano (167 miligramos, 0.84 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (16 miligramos, 0.084 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (28.8 miligramos, 0.25 milimoles), y fosfato de potasio (445 miligramos, 2.1 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 200 miligramos del producto (80.9 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 4.5 (t, 2H), 4.0-3.85 (m,

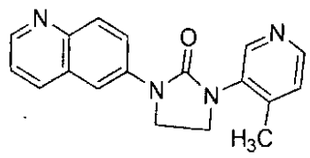
4H), 3.2 (t, 2H), 2.3 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 90.40 por ciento, m/z = 296.1 (M+1)

HPLC: 98.45 por ciento

Ejemplo 52

Preparación de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-quinolin-6-il-imidazolidin-2-ona (52A):



(52A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 200 miligramos, 1.13 milimoles) se hizo reaccionar con 6-bromo-quinolina (233.9 miligramos, 1.13 milimoles), 1,4-dioxano (15 mililitros), yoduro de cobre (16.53 miligramos, 0.113 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (0.04 mililitros, 0.339 milimoles), y carbonato de potasio (312 miligramos, 2.26 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 0.5 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 150 miligramos del producto (43.668 por ciento de rendimiento).

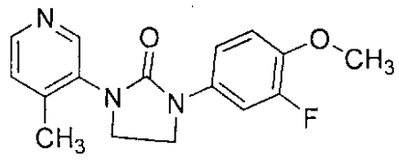
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.8 (dd, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.45-8.35 (m, 2H), 8.3 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.24-4.16 (m, 2H), 4.02-3.98 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 99.55 por ciento, m/z = 305.2 (M+1)

HPLC: 95.53 por ciento

Ejemplo 53

Preparación de 1-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (53A):



(53A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.8474 milimoles) se hizo reaccionar con 4-bromo-2-fluoro-1-metoxi-benceno (191 miligramos, 0.932 milimoles), 1,4-dioxano (20 mililitros), yoduro de cobre (16 miligramos, 0.08474 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (29.4 miligramos, 0.2542 milimoles), y fosfato de potasio (449 miligramos, 2.11 milimoles), para proporcionar 220 miligramos del producto (86 por ciento de rendimiento).

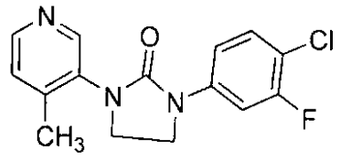
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.7-7.6 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.3-7.1 (m, 2H), 4.0-3.8 (m, 7H), 2.3 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 99.59 por ciento, m/z = 301.9 (M+1)

HPLC: 98.6 por ciento

Ejemplo 54

Preparación de 1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (54A):



(54A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.8474 milimoles) se hizo reaccionar con 4-bromo-1-cloro-2-fluoro-benceno (213 miligramos, 1.0168 milimoles), 1,4-dioxano (20 mililitros), yoduro de cobre (16 miligramos, 0.08474 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (29.4 miligramos, 0.2542 milimoles), y fosfato de potasio (449.7 miligramos, 2.1185 milimoles), para proporcionar 190 miligramos del producto (73 por ciento de rendimiento).

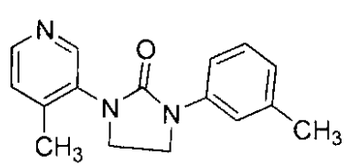
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.4-7.3 (m, 2H), 7.25-7.2 (m, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 96.94 por ciento, m/z = 306.1 (M+1)

HPLC: 96.4 por ciento

Ejemplo 55

Preparación de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-m-tolil-imidazolidin-2-ona (55A):



(55A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el

Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.847 milimoles) se hizo reaccionar con 1-bromo-3-metil-benceno (172.8 miligramos, 1.017 milimoles), 1,4-dioxano (20 mililitros), yoduro de cobre (16.13 miligramos, 0.0847 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (0.03 mililitros, 0.254 milimoles), y fosfato de potasio (539.3 miligramos, 2.541 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1.2 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 153 miligramos del producto (67.69 por ciento de rendimiento).

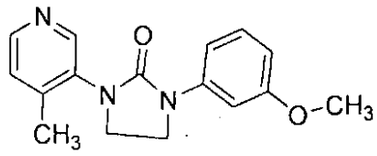
^1H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.54 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.08-3.98 (m, 2H), 3.96-3.88 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 93.74 por ciento, m/z = 268.1 (M+1)

HPLC: 96.86 por ciento

Ejemplo 56

Preparación de 1-(3-metoxi-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (56A):



(56A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.84650 milimoles) se hizo reaccionar con 1-bromo-3-

metoxi-benceno (107 miligramos, 0.84650 milimoles), 1,4-dioxano (50 mililitros), yoduro de cobre (16 miligramos, 0.08465 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (0.03 mililitros, 0.2539 milimoles), y fosfato de potasio (538 miligramos, 2.539 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 180 miligramos del producto (75 por ciento de rendimiento).

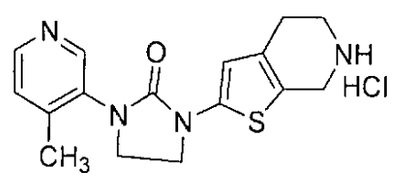
^1H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.2 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 4.15-4.0 (m, 2H), 4.0-3.95 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 95.82 por ciento, m/z = 283.9 (M+1)

HPLC: 97.25 por ciento

Ejemplo 57

Preparación de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(4,5,6,7-tetrahidro-tieno-[2,3-c]-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona, clorhidrato (57A):



(57A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 50 miligramos, 0.28216 milimoles) se hizo reaccionar con el terbutil-éster del ácido 2-bromo-4,7-dihidro-5H-tieno-[2,3-c]-piridin-6-

carboxílico (90 miligramos, 0.28216 milimoles), 1,4-dioxano (20 mililitros), yoduro de cobre (5.3 miligramos, 0.0282 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (9.69 miligramos, 0.08464 milimoles), y fosfato de potasio (179.6 miligramos, 0.84650 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en dicloro-metano) proporcionó 70 miligramos de terbutil-éster del ácido 2-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-4,7-dihidro-5H-tieno-[2,3-c]-piridin-6-carboxílico (60 por ciento de rendimiento).

Se agregó por goteo HCl 6N (5 mililitros) a una solución agitada del terbutil-éster del ácido 2-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-4,7-dihidro-5H-tieno-[2,3-c]-piridin-6-carboxílico (70 miligramos, 0.16887 milimoles) en metanol (2 mililitros) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 5 por ciento en dicloro-metano). El solvente se destiló a partir de la mezcla de reacción bajo presión reducida, seguida por la adición de dietil-éter. El precipitado se lavó con éter, y se secó bajo presión reducida, para proporcionar 36 miligramos del producto (61 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.55 (s, 2H), 8.8 (s, 1H), 8.7-8.5 (m, 2H), 7.8 (d, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.2 (s, 2H), 4.0 (s, 4H), 3.4 (t, 2H), 2.8 (t, 2H), 2.4 (s, 3H)

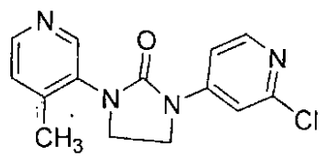
Pureza en la LCMS: 90.09 por ciento, m/z = 315.1 (M+1)

HPLC: 84.27 por ciento

202

Ejemplo 58

Preparación de 1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (58A):



(58A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 600 miligramos, 3.3898 milimoles) se hizo reaccionar con 2-cloro-4-yodo-piridina (974 miligramos, 4.067 milimoles), 1,4-dioxano (60 mililitros), yoduro de cobre (65 miligramos, 0.3398 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (0.12 mililitros, 1.0169 milimoles), y fosfato de potasio (2.15 gramos, 10.1694 milimoles), para proporcionar 810 miligramos del producto (83 por ciento de rendimiento).

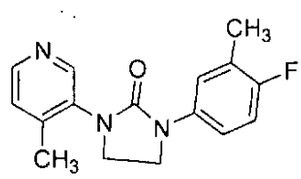
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.5-8.4 (m, 2H), 8.3 (d, 1H), 7.6-7.5 (m, 2H), 7.2 (s, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 90.8 por ciento, m/z = 289.1 (M+1)

HPLC: 97.14 por ciento

Ejemplo 59

Preparación de 1-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (59A):



(59A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 160 miligramos, 0.9039 milimoles) se hizo reaccionar con 4-bromo-1-fluoro-2-metil-benceno (0.135 mililitros, 0.7142 milimoles), 1,4-dioxano (15 mililitros), yoduro de cobre (0.005 gramos, 0.0263 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (0.015 gramos, 0.1315 milimoles), y fosfato de potasio (0.575 gramos, 2.7094 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en cloroformo) proporcionó 26 miligramos del producto (30 por ciento de rendimiento).

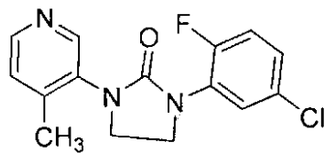
^{1}H RMN (CDCl3, 300 MHz): δ 8.6-8.4 (m, 2H), 7.5-7.4 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.0(t, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.4 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 95.40 por ciento, m/z = 286.0 (M+1)

HPLC: 94.03 por ciento

Ejemplo 60

Preparación de 1-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (60A):



(60A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.84650 milimoles) se hizo reaccionar con 2-bromo-4-

cloro-1-fluoro-benceno (177 miligramos, 0.84650 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (16 miligramos, 0.084650 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (29 miligramos, 0.2539 milimoles), y fosfato de potasio (538 miligramos, 2.539 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en dicloro-metano) proporcionó 180 miligramos del producto (69.7 por ciento de rendimiento).

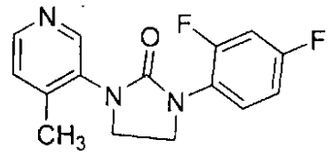
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.6-8.5 (br s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.4-7.3 (m, 3H), 4.1-3.85 (m, 4H), 2.15 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 98.67 por ciento, m/z = 305.8 (M+1)

HPLC: 92.0 por ciento

Ejemplo 61

Preparación de 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (61A):



(61A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.8474 milimoles) se hizo reaccionar con 1-bromo-2,4-difluoro-benceno (0.114 mililitros, 1.0169 milimoles), 1,4-dioxano (20 mililitros), yoduro de cobre (16 miligramos, 0.08474 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (29.4 miligramos, 0.254 milimoles), y

fosfato de potasio (449.7 miligramos, 2.118 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 150 miligramos del producto (61 por ciento de rendimiento).

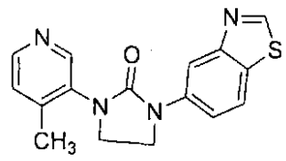
^1H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.45-7.30 (m, 2H), 7.2-7.1 (m, 1H), 3.9 (s, 4H), 2.3 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 99.49 por ciento, m/z = 290.2 (M+1)

HPLC: 95.04 por ciento

Ejemplo 62

Preparación de 1-benzotiazol-5-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (62A):



(62A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.84650 milimoles) se hizo reaccionar con 5-yodo-benzotiazol (221 miligramos, 0.84650 milimoles), 1,4-dioxano (25 mililitros), yoduro de cobre (16 miligramos, 0.084650 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (29 miligramos, 0.2539 milimoles), y fosfato de potasio (538 miligramos, 2.539 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante

cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en dicloro-metano) proporcionó 185 miligramos del producto (70.6 por ciento de rendimiento).

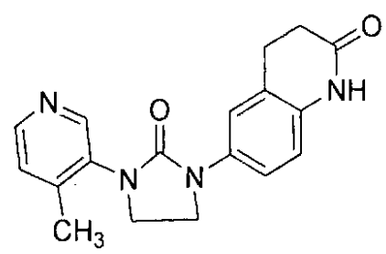
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.4 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.24-8.22 (m, 1H), 8.15-8.1 (m, 1H), 8.0-7.9 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 93.36 por ciento, m/z = 311 (M+1)

HPLC: 95.21 por ciento

Ejemplo 63

Preparación de 6-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (63A):



(63A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.8474 milimoles) se hizo reaccionar con el terbutil-éster del ácido 6-bromo-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (276 miligramos, 0.8474 milimoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (16.14 miligramos, 0.08474 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (29.1 miligramos, 0.2542 milimoles), y carbonato de potasio (234.3 miligramos, 1.6948 milimoles), para proporcionar el

producto crudo. La purificación mediante HPLC de preparación, proporcionó 86 miligramos del producto (31.5 por ciento de rendimiento).

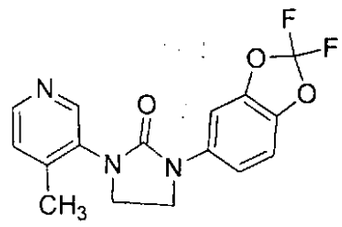
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 10.0 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.5-7.3 (m, 3H), 6.9-6.75 (d, 1H), 4.0-3.85 (m, 4H), 2.85 (t, 2H), 2.45-2.4 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 96.55 por ciento, m/z = 322.9 (M+1)

HPLC: 97.13 por ciento

Ejemplo 64

Preparación de 1-(2,2-difluoro-benzo-[1,3]-dioxol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (64A):



(64A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.84650 milimoles) se hizo reaccionar con 5-bromo-2,2-difluoro-benzo-[1,3]-dioxol (200.6 miligramos, 0.84650 milimoles), 1,4-dioxano (50 mililitros), yoduro de cobre (16 miligramos, 0.084650 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (29 miligramos, 0.2539 milimoles), y fosfato de potasio (538 miligramos, 2.539 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento

en dicloro-metano) proporcionó 260 miligramos del producto (92 por ciento de rendimiento).

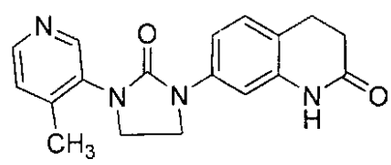
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.6-8.4 (m, 2H), 7.7-7.69 (m, 1H), 7.25-7.2 (m, 1H), 7.06-6.9 (m, 2H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 95.12 por ciento, m/z = 333.6 (M+1)

HPLC: 92.82 por ciento

Ejemplo 65

Preparación de 7-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (65A):



(65A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 0.15 gramos, 0.00084 moles) se hizo reaccionar con el terbutil-éster del ácido 7-bromo-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (0.276 gramos, 0.00084 moles), 1,4-dioxano (20 mililitros), yoduro de cobre (0.0158 gramos, 0.000084 moles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (0.28 gramos, 0.00025 moles), y fosfato de potasio (0.356 gramos, 0.00168 moles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 5 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 0.145 gramos del terbutil-éster del ácido 7-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (67.48 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.1-8.02 (br s, 1H), 7.15-7.0 (m, 2H), 6.99-6.92 (m, 1H), 2.95 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.1-2.0 (m, 2H), 1.8-1.7 (m, 1H), 1.45-1.40 (m, 5H), 1.25 (s, 11H)

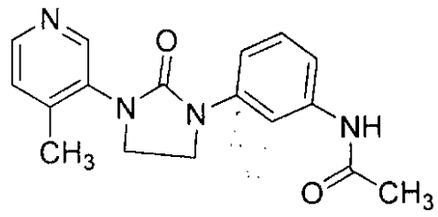
Se agregó clorhidrato de dioxano (3 mililitros) al terbutil-éster del ácido 7-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (0.145 gramos, 0.00034 moles) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (acetato de etilo al 40 por ciento en hexano). La purificación mediante HPLC de preparación, seguida por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 5 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 48 miligramos del producto (35.47 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 10.09 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.3-7.22 (m, 1H), 7.19-7.0 (m, 2H), 4.0-3.84 (m, 4H), 2.82 (t, 2H), 2.45-2.40 (m, 2H), 2.27 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 99.47 por ciento, m/z = 322.8 (M+1)

Ejemplo 66

Preparación de N-{3-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-fenil}-acetamida (66A):



(66A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.8474 milimoles) se hizo reaccionar con N-(3-bromo-fenil)-acetamida (217.6 miligramos, 1.0169 milimoles), 1,4-dioxano (20 mililitros), yoduro de cobre (16 miligramos, 0.08474 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (449.7 miligramos, 0.2542 milimoles), y fosfato de potasio (29.4 miligramos, 2.1185 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 5 por ciento en $CHCl_3$), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 60 miligramos del producto (23 por ciento de rendimiento).

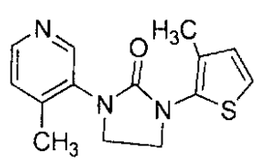
^1H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.95 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.4-7.2 (m, 4H), 4.02-3.82 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 99.02 por ciento, m/z = 310.9 (M+1)

HPLC: 99.6 por ciento

Ejemplo 67

Preparación de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(3-metil-tiofen-2-il)-imidazolidin-2-ona (67A):



(67A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150

miligramos, 0.84 milimoles) se hizo reaccionar con 2-bromo-3-metil-tiofeno (150 miligramos, 0.84 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (16 miligramos, 0.084 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (28.8 miligramos, 0.25 milimoles), y fosfato de potasio (445 miligramos, 2.1 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en dicloro-metano) proporcionó 130 miligramos del producto (56.7 por ciento de rendimiento).

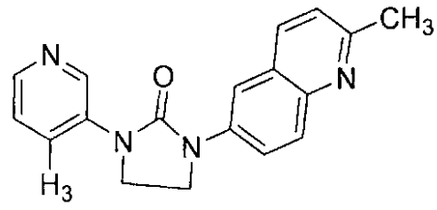
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.39-7.25 (dd, 2H), 6.85 (d, 1H), 4.0-3.82 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 98.05 por ciento, m/z = 274.0 (M+1)

HPLC: 98.08 por ciento

Ejemplo 68

Preparación de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(2-metil-quinolin-6-il)-imidazolidin-2-ona (68A):



(68A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 0.150 gramos, 0.847 milimoles) se hizo reaccionar con 6-bromo-2-metil-quinolina (0.225 gramos, 1.016 milimoles), 1,4-dioxano (20 mililitros),

yoduro de cobre (0.016 gramos, 0.084 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (0.029 gramos, 0.254 milimoles), y fosfato de potasio (0.449 gramos, 2.1 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 5 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 115 miligramos del producto (43 por ciento de rendimiento).

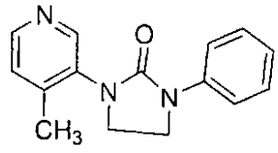
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.05-8.0 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.3-7.2 (m, 2H), 4.24-4.15 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 99.63 por ciento, m/z = 318.9 (M+1)

HPLC: 98.15 por ciento

Ejemplo 69

Preparación de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-fenil-imidazolidin-2-ona (69A):



(69A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 100 miligramos, 0.5643 milimoles) se hizo reaccionar con bromo-benceno (89 miligramos, 0.5643 milimoles), 1,4-dioxano (20 mililitros), yoduro de cobre (10 miligramos), trans-1,2-diamino-ciclohexano (20 miligramos), y fosfato de potasio (359 miligramos, 1.693 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante

cromatografía en columna sobre gel de sílice (del 1.2 al 1.4 por ciento de metanol en $CHCl_3$) proporcionó 132 miligramos del producto (92.30 por ciento de rendimiento).

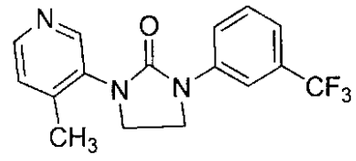
^1H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.6-8.3 (m, 2H), 7.65-7.6 (m, 2H), 7.42-7.3 (m, 3H), 7.05 (t, 1H), 4.1-3.85 (m, 4H), 2.28 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 95.32 por ciento, m/z = 254.1 (M+1)

HPLC: 95.86 por ciento

Ejemplo 70

Preparación de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(3-trifluoro-metil-fenil)-imidazolidin-2-ona (70A):



(70A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.847 milimoles) se hizo reaccionar con 1-bromo-3-trifluoro-metil-benceno (0.14 mililitros, 1.016 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (16.13 miligramos, 0.0847 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (0.03 mililitros, 0.254 milimoles), y fosfato de potasio (539 miligramos, 2.54 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1.2 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 190 miligramos del producto (70.11 por ciento de rendimiento).

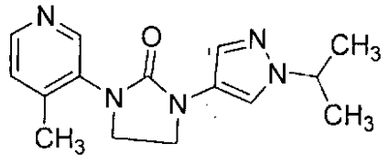
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.18-8.12 (br s, 1H), 7.8-7.77(d, 1H), 7.6 (t, 1H), 7.42-7.32 (m, 2H), 4.15-4.05 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.29 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 95.74 por ciento, m/z = 322.1 (M+1)

HPLC: 97.15 por ciento

Ejemplo 71

Preparación de 1-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (71A):



(71A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.84650 milimoles) se hizo reaccionar con 4-yodo-1-isopropil-1H-pirazol (199.8 miligramos, 0.84650 milimoles), 1,4-dioxano (50 mililitros), yoduro de cobre (16 miligramos, 0.084650 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (29 miligramos, 0.2539 milimoles), y fosfato de potasio (538 miligramos, 2.539 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en dicloro-metano) proporcionó 175 miligramos del producto (72.6 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.55-8.25 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36-7.3 (m, 1H), 4.45 (quinteto, 1H), 4.0-3.8 (m,

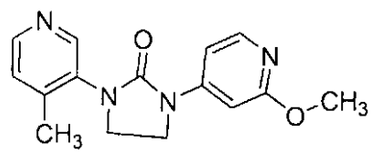
4H), 2.25 (s, 3H), 1.4 (d, 6H)

Pureza en la LCMS: 99.86 por ciento, m/z = 286.1 (M+1)

HPLC: 96.85 por ciento

Ejemplo 72

Preparación de 1-(2-metoxi-piridin-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (72A):



(72A)

Se agregó por goteo metóxido de sodio (225 miligramos, 4.165 milimoles) a una solución agitada de 1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (58A: 100 miligramos, 0.374 milimoles) en 1,4-dioxano (20 mililitros) durante un período de 10 minutos. La mezcla resultante se calentó a 110°C y se mantuvo a la misma temperatura durante 4 días. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$). El solvente se destiló a partir de la mezcla de reacción y el concentrado se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante HPLC en columna de preparación, proporcionó 30 miligramos del producto (30.61 por ciento de rendimiento).

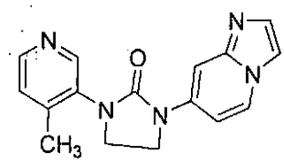
^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.25-7.2 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.09-3.9 (m, 7H), 2.35 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 96.29 por ciento, m/z = 285.1 (M+1)

HPLC: 98.13 por ciento

Ejemplo 73

Preparación de 1-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (73A):



(73A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.8474 milimoles) se hizo reaccionar con 7-bromo-imidazo-[1,2-a]-piridina (166.94 miligramos, 0.8474 milimoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (16.1 miligramos, 0.08474 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (29.1 miligramos, 0.2542 milimoles), y fosfato de potasio (539.63 miligramos, 2.542 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 3 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 69 miligramos del producto (29.15 por ciento de rendimiento).

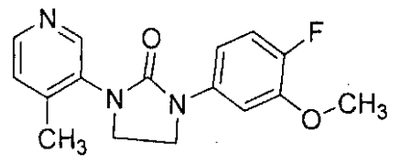
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.8-8.7 (br s, 1H), 8.6-8.5 (br s, 1H), 8.45-8.35 (br s, 1H), 8.1-7.9 (br s, 1H), 7.85-7.7 (m, 1H), 7.65-7.5 (br s, 2H), 7.4-7.3 (d, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 98.45 por ciento, m/z = 294.1 (M+1)

HPLC: 98.56 por ciento

Ejemplo 74

Preparación de 1-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (74A):



(74A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.8474 milimoles) se hizo reaccionar con 4-bromo-1-fluoro-2-metoxi-benceno (191 miligramos, 0.9315 milimoles), 1,4-dioxano (20 mililitros), yoduro de cobre (16 miligramos, 0.08474 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (29.4 miligramos, 0.254 milimoles), y fosfato de potasio (449.7 miligramos, 2.118 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 5 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 170 miligramos del producto (66.7 por ciento de rendimiento).

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.8 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.1-7.0 (m, 1H), 6.7-6.6 (m, 1H), 4.1-3.85 (m, 7H), 2.35 (s, 3H)

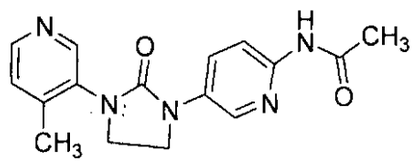
Pureza en la LCMS: 98.3 por ciento, m/z = 301.8 (M+1)

HPLC: 96.74 por ciento

Ejemplo 75

Preparación de N-{5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-

piridin-2-il}-acetamida (75A):



(75A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.8465 milimoles) se hizo reaccionar con N-(5-bromo-piridin-2-il)-acetamida (217.4 miligramos, 1.016 milimoles), 1,4-dioxano (20 mililitros), yoduro de cobre (16 miligramos, 0.08474 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (29.4 miligramos, 0.254 milimoles), y fosfato de potasio (449.7 miligramos, 2.118 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 105 miligramos del producto (40 por ciento de rendimiento).

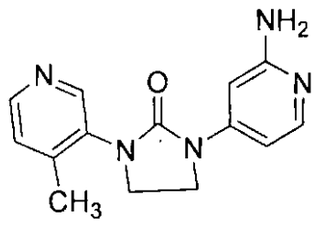
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.6-8.4 (m, 3H), 8.22 (d, 1H), 8.1-8.0 (br s, 1H), 8.0-7.9 (m, 1H), 7.25-7.2 (m, 1H), 4.15-3.95 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.2 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 97.86 por ciento, m/z = 311.9 (M+1)

HPLC: 90.08 por ciento

Ejemplo 76

Preparación de 1-(2-amino-piridin-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (76A):



(76A)

Se agregó HCl 6N (4 mililitros) a una solución de N-{3-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-fenil}-acetamida (75A: 100 miligramos, 0.3212 milimoles) en etanol (4 mililitros). La mezcla de reacción resultante se calentó a 65°C y se mantuvo a 65°C durante 3 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 5 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se concentró, seguido por la adición de hielo, $NaHCO_3$, y se extrajo con dicloro-metano. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El concentrado se disolvió en DCM, seguido por la adición de hexano, para proporcionar el precipitado, el cual se recolectó y se secó bajo presión reducida, para proporcionar 55 miligramos del producto (63.5 por ciento de rendimiento).

^1H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.88-6.8 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.8 (s, 2H), 4.0-3.8 (m, 4H), 2.25 (s, 3H)

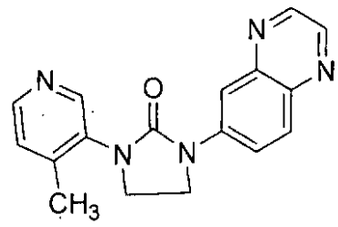
Pureza en la LCMS: 99.73 por ciento, m/z = 270.0 (M+1)

HPLC: 95.60 por ciento

Ejemplo 77

Preparación de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-quinoxalin-6-il-imidazolidin-2-ona (77A):

911



(77A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.84650 milimoles) se hizo reaccionar con 6-bromo-quinoxalina (176.9 miligramos, 0.84650 milimoles), 1,4-dioxano (20 mililitros), yoduro de cobre (16 miligramos, 0.084650 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (29 miligramos, 0.2539 milimoles), y fosfato de potasio (538 miligramos, 2.539 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en dicloro-metano) proporcionó 175 miligramos del producto (67.8 por ciento de rendimiento).

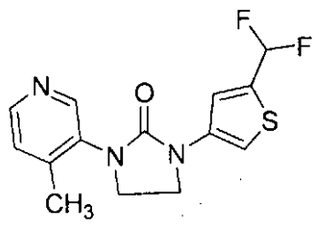
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.9 (d, 1H), 8.8 (d, 1H), 8.55 (dd, 2H), 8.48-8.39 (brs, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 4.3-4.2 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 91.95 por ciento, m/z = 306.1 (M+1)

HPLC: 96.82 por ciento

Ejemplo 78

Preparación de 1-(5-difluoro-metil-tiofen-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (78A):



(78A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.8474 milimoles) se hizo reaccionar con 4-bromo-2-difluoro-metil-tiofeno (179.6 miligramos, 0.8474 milimoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (16.14 miligramos, 0.08474 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (29.1 miligramos, 0.2542 milimoles), y fosfato de potasio (539.59 miligramos, 2.542 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 22 miligramos del producto (8.5 por ciento de rendimiento).

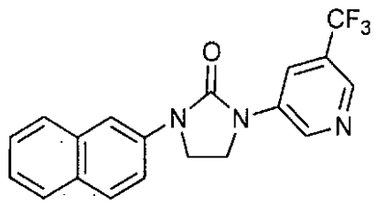
^{1}H RMN (CDCl3, 300 MHz): δ 8.9 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.9-7.6(m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.5-7.0 (m, 1H), 4.1 (s, 4H), 2.68- (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 95.24 por ciento, m/z = 309.8 (M+1)

HPLC: 96.51 por ciento

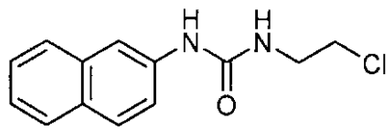
Ejemplo 79

Preparación de 1-naftalen-2-il-3-(5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (79A):



(79A)

Paso 1: Preparación del Intermediario de 1-(2-cloro-etil)-3-naftalen-2-il-urea (I-79a):



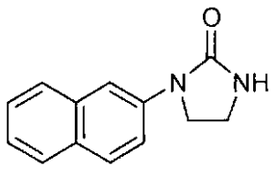
(I-79a)

Se agregó por goteo 1-cloro-2-isocianato-etano (0.81 mililitros, 9.42 milimoles) a una solución agitada de naftalen-2-il-amina (900 miligramos, 6.28 milimoles) en tolueno (50 mililitros) durante un periodo de 30 minutos a 0°C. La temperatura de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 5 por ciento en cloroformo). La mezcla de reacción se filtró, se lavó con tolueno, y se secó bajo presión reducida, para proporcionar 1.3 gramos (83 por ciento de rendimiento) de la 1-(2-cloro-etil)-3-naftalen-2-il-urea.

'H RMN (DMSO-D_6, 300MHz): δ 8.85 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.4 (m, 3H), 6.5 (t, 1H), 3.7 (t, 2H), 3.5 (q, 2H)

Pureza en la LCMS: 91.47 por ciento, m/z = 249.1(M+1)

Paso 2: Preparación del Intermediario de 1-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona (I-79b):



(I-79b)

Se agregó la 1-(2-cloro-etil)-3-naftalen-2-il-urea (I-79a: 750 miligramos, 3.01 milimoles) en dimetil-formamida seca (10 mililitros), a una solución agitada de hidruro de sodio (150 miligramos, 3.1 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros) a 0°C. La temperatura de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 5 por ciento en cloroformo, ejecución doble). La mezcla de reacción se apagó con metanol a 0°C, se concentró bajo presión reducida, y se dividió entre agua helada y cloroformo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró bajo presión reducida, para proporcionar 600 miligramos (94 por ciento de rendimiento) de la 1-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona.

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300MHz): δ 8.15 (dd, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.7 (d, 1H), 7.5-7.3 (m, 2H), 7.05 (br s, 1H), 3.95 (t, 2H), 3.45 (t, 2H)

Pureza en la LCMS: 100 por ciento, m/z = 213.1 (M+1)

Paso 3: Preparación de 1-naftalen-2-il-3-(5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (79A)

Se agregaron yoduro de cobre (12.6 miligramos, 0.066 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (22.79 miligramos, 0.199 milimoles), y carbonato de potasio (183.5 miligramos, 1.32 milimoles) al 1,4-dioxano (5 mililitros) y 3-bromo-5-trifluoro-metil-piridina (150

213

miligramos, 0.66 milimoles) previamente desgasificada con argón (10 minutos). La reacción se purgó con argón durante 10 minutos adicionales, seguido por la adición de 1-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona (I-79b: 140 miligramos, 0.66 milimoles), y la mezcla resultante se calentó a reflujo a 110°C durante 15 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (acetato de etilo al 50 por ciento en hexano). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el lecho se lavó con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna (utilizando gel de sílice de un tamaño de malla de 60-120, EtOAc al 30 por ciento en hexano como eluyente) proporcionó 120 miligramos (52 por ciento de rendimiento) de la 1-naftalen-2-il-3-(5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona.

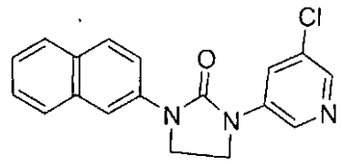
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.2 (d, 1H), 8.6 (d, 2H),8.1(dd, 1H), 8-7.86(m, 4H), 7.56-7.4(m, 2H), 4.1 (s, 4H)

Pureza en la LCMS: 94.5 por ciento, m/z = 357.9 (M+1)

HPLC: 97.34 por ciento

Ejemplo 80

Preparación de 1-(5-cloro-piridin-3-il)-3-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona (80A):



(80A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el

Ejemplo 79, la 1-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona (I-79b: 110 miligramos, 0.5196 milimoles) se hizo reaccionar con 3-bromo-5-cloropiridina (100 miligramos, 0.5196 milimoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (9.89 miligramos, 0.05196 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (17.84 miligramos, 0.1558 milimoles), y carbonato de potasio (143.5 miligramos, 1.039 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 30 por ciento en hexano) proporcionó 35 miligramos del producto (21.45 por ciento de rendimiento).

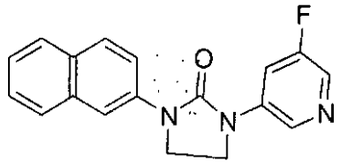
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.83 (d, 1H), 8.35-8.25 (m, 2H), 8.15-8.05 (m, 1H), 7.95-7.85 (m, 4H), 7.55-7.4 (m, 2H), 4.25-4.1 (m, 2H), 4.05-4.0 (m, 2H)

Pureza en la LCMS: 97.21 por ciento, m/z = 323.9 (M+1)

HPLC: 96.37 por ciento

Ejemplo 81

Preparación de 1-(5-fluoro-piridin-3-il)-3-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona (81A):



(81A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 79, la 1-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona (I-79b: 120 miligramos, 0.5681 milimoles) se hizo reaccionar con 3-bromo-5-

fluoro-piridina (100 miligramos, 0.5681 milimoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (10.82 miligramos, 0.05681 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (19.51 miligramos, 0.1704 milimoles), y carbonato de potasio (157.07 miligramos, 1.1362 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 30 por ciento en hexano) proporcionó 100 miligramos del producto (57.15 por ciento de rendimiento).

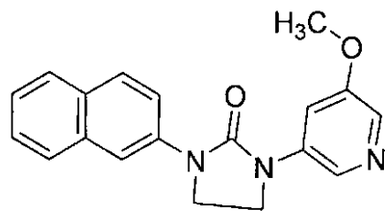
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.76 (t, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.2-8.15 (m, 2H), 8.0-7.8 (m, 4H), 7.55-7.4 (m, 2H), 4.25-4.1 (m, 2H), 4.05-4.0 (m, 2H)

Pureza en la LCMS: 97.34 por ciento, m/z = 308.2 (M+1)

HPLC: 97.51 por ciento

Ejemplo 82

Preparación de 1-(5-metoxi-piridin-3-il)-3-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona (82A):



(82A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 79, la 1-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona (I-79b: 112.7 miligramos, 0.5319 milimoles) se hizo reaccionar con 3-bromo-5-metoxi-piridina (100 miligramos, 0.5319 milimoles), 1,4-dioxano (5

mililitros), yoduro de cobre (10.13 miligramos, 0.05319 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (18.27 miligramos, 0.1595 milimoles), y carbonato de potasio (147.07 miligramos, 1.0638 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 30 por ciento en hexano) proporcionó 48 miligramos del producto (30.3 por ciento de rendimiento).

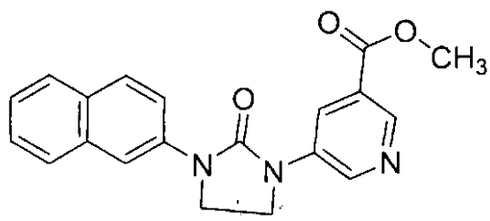
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.5-8.45 (br s, 1H), 8.2-8.1 (m, 1H), 8.1-8.0 (d, 1H), 8.0-7.8 (m, 5H), 7.55-7.4 (m, 2H), 4.2-4.0 (m, 4H), 3.9 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 95.38 por ciento, m/z = 320.2 (M+1)

HPLC: 97.64 por ciento

Ejemplo 83

Preparación de metil-éster del ácido 5-(3-naftalen-2-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-nicotínico (83A):



(83A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 79, la 1-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona (I-79b: 100 miligramos, 0.4711 milimoles) se hizo reaccionar con metil-éster del ácido 5-bromo-nicotínico (112 miligramos, 0.5182 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (11 miligramos), trans-1,2-

diamino-ciclohexano (22 miligramos), y fosfato de potasio (200 miligramos, 0.9422 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 80 por ciento en hexano) proporcionó 44 miligramos del producto (26.99 por ciento de rendimiento).

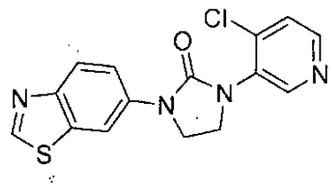
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 9.1 (d, 1H), 8.99-8.92 (m, 1H), 8.58 (t, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.9-7.7 (m, 4H), 7.5-7.4 (m, 2H), 4.22-4.14 (m, 2H), 4.12-4.04 (m, 2H), 3.98 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 93.43 por ciento, m/z = 348.0 (M+1)

HPLC: 92.04 por ciento

Ejemplo 84

Preparación de 1-benzotiazol-6-il-3-(4-cloro-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (84A):



(84A)

Paso 1: Preparación del Intermediario de 1-benzotiazol-6-il-3-(2-cloro-etil)-urea (I-84a):

Se agregó por goteo 1-cloro-2-isocianato-etano (2.1 gramos, 19.99 milimoles) a una solución agitada de benzotiazol-6-il-amina (2 gramos, 13.33 milimoles) en tolueno (80 mililitros) durante un periodo de 15 minutos a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (acetato de etilo al 50 por ciento en hexano). La

mezcla de reacción se filtró, se lavó con tolueno, y se secó bajo presión reducida, para proporcionar 2.73 gramos (80.2 por ciento de rendimiento) de la 1-benzotiazol-6-il-3-(2-cloro-etil)-urea.

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.19 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.4 (dd, 1H), 6.55 (t, 1H), 3.72-3.64 (t, 2H), 3.5-3.42 (m, 2H)

Pureza en la LCMS: 85.64 por ciento, m/z = 256.0 (M+1)

Paso 2: Preparación de 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b):

Se agregó por goteo la 1-benzotiazol-6-il-3-(2-cloro-etil)-urea (I-84a: 2.7 gramos, 10.58 milimoles) en dimetil-formamida seca (80 mililitros) a una mezcla agitada de hidruro de sodio (0.76 gramos, 31.74 milimoles) en tetrahidrofurano (100 mililitros) durante un período de 20 minutos a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (100 por ciento de acetato de etilo). La mezcla de reacción se apagó con metanol (6 mililitros), se concentró bajo presión reducida, seguido por la adición de hielo. El precipitado se recolectó y se secó bajo presión reducida, para proporcionar 2.3 gramos (85.18 por ciento de rendimiento) de la 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona como el producto requerido.

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.24-9.2 (m, 1H), 8.24-8.19 (m, 1H), 8.04-7.84 (m, 2H), 7.1 (s, 1H), 3.95 (t, 2H), 3.45 (t, 2H)

Pureza en CMS: 92.37 por ciento, m/z = 220.0 (M+1)

Paso Final: Preparación de 1-benzotiazol-6-il-3-(4-cloro-piridin-

3-il)-imidazolidin-2-ona (84A):

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 0.150 gramos, 0.684 milimoles) se hizo reaccionar con 3-bromo-4-cloro-piridina (0.157 gramos, 0.820 milimoles), 1,4-dioxano (20 mililitros), yoduro de cobre (0.012 gramos, 0.0684 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (0.022 gramos, 0.20 milimoles), y fosfato de potasio (0.362 gramos, 1.71 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 85 miligramos del producto (37.7 por ciento de rendimiento).

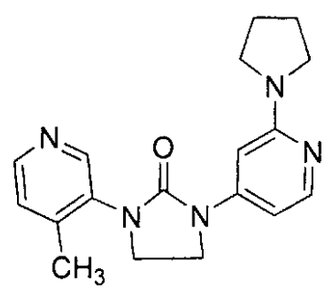
^1H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.23 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.02-3.94 (m, 2H)

Pureza en la LCMS: 95.81 por ciento, m/z = 331.0 (M+1)

HPLC: 95.36 por ciento

Ejemplo 85

Preparación de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona (85A):



(85A)

La 1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (58A: 100 miligramos, 0.3463 milimoles), y pirrolidina (0.145 mililitros, 1.7317 milimoles), se agregaron a tolueno previamente desgasificado durante 10 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. Esto fue seguido por la adición de $Pd(OAc)_2$ (4 miligramos, 0.01732 milimoles), difenil-fosfino-propano (14.3 miligramos, 0.03463 milimoles), y butóxido terciario de potasio (66 miligramos, 0.6926 milimoles), y se continuó la agitación durante 10 minutos adicionales. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y el filtrado se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 8 por ciento en cloroformo) proporcionó 45 miligramos del producto (40 por ciento de rendimiento).

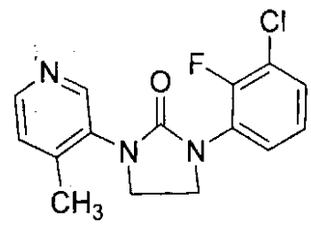
^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.25-7.2 (m, 1H), 6.98-6.94 (br s, 1H), 6.6 (dd, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 3.5 (t, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 4H)

Pureza en la LCMS: 99.8 por ciento, m/z = 324.2 (M+1)

HPLC: 84.5 por ciento

Ejemplo 86

Preparación de 1-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (86A):



(86A)

Empleando las mismas condiciones de reacción como se describen en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 0.15 gramos, 0.847 milimoles) se hizo reaccionar con 1-bromo-3-cloro-2-fluoro-benceno (0.211 gramos, 1.016 milimoles), 1,4-dioxano (20 mililitros), yoduro de cobre (0.015 gramos, 0.084 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (0.028 gramos, 0.254 milimoles), y fosfato de potasio (0.445 gramos, 2.1 milimoles), para proporcionar 8 miligramos del producto (0.03 por ciento de rendimiento).

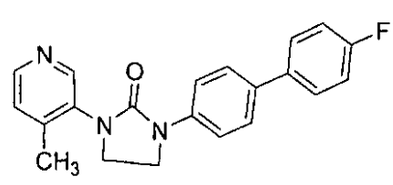
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.68 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.6-7.45 (m, 3H), 7.3-7.22 (m, 1H), 4.09-3.95 (m, 4H), 2.36 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 96.83 por ciento, m/z = 306.0 (M+1)

HPLC: 98.93 por ciento

Ejemplo 87

Preparación de 1-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (87A):



(87A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 100 miligramos, 0.5649 milimoles) se hizo reaccionar con 4'-fluoro-4-yodo-bifenilo (198 miligramos, 0.675 milimoles), 1,4-dioxano (15 mililitros), yoduro de cobre (0.0096 gramos, 0.0504 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (0.0032 gramos, 0.0280 milimoles), y fosfato de potasio (0.359 gramos, 1.691 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en $CHCl_3$), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 12 miligramos del producto (12.35 por ciento de rendimiento).

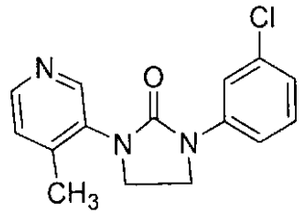
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.7-7.64 (m, 2H), 7.6-7.5 (m, 3H), 7.24-7.2 (m, 2H), 7.15-7.05 (m, 2H), 4.15-4.05 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.38 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 98.86 por ciento, m/z = 348.1 (M+1)

HPLC: 96.84 por ciento

Ejemplo 88

Preparación de 1-(3-cloro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (88A):



(88A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el

Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 200 miligramos, 1.129 milimoles) se hizo reaccionar con 1-bromo-3-cloro-benceno (0.281 gramos, 1.471 milimoles), 1,4-dioxano (20 mililitros), yoduro de cobre (0.021 gramos, 0.110 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (0.038 gramos, 0.333 milimoles), y fosfato de potasio (0.718 gramos, 3.386 milimoles), para proporcionar 192 miligramos del producto (59.25 por ciento de rendimiento).

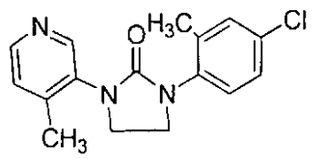
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.7-7.6 (m, 1H), 7.55-7.41 (m, 1H), 7.32-7.19 (m, 2H), 7.1-7.0 (m, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.38 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 99.41 por ciento, m/z = 288.1 (M+1)

HPLC: 91.65 por ciento

Ejemplo 89

Preparación de 1-(4-cloro-2-metil-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (89A):



(89A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.8474 milimoles) se hizo reaccionar con 1-bromo-4-cloro-2-metil-benceno (174 miligramos, 0.8474 milimoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (16.19 miligramos, 0.08474 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (29.1 miligramos, 0.2542

milimoles), y fosfato de potasio (539.63 gramos, 2.542 milimoles), para proporcionar 200 miligramos del producto (78.43 por ciento de rendimiento).

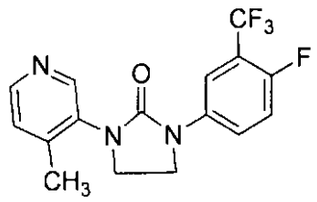
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.42-7.3 (m, 4H), 3.99-3.85 (m, 4H), 2.29 (d, 6H)

Pureza en la LCMS: 99.27 por ciento, m/z = 301.8 (M+1)

HPLC: 96.77 por ciento

Ejemplo 90

Preparación de 1-(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (90A):



(90A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.847 milimoles) se hizo reaccionar con 4-bromo-1-fluoro-2-trifluoro-metil-benceno (247 miligramos, 1.016 milimoles), 1,4-dioxano (15 mililitros), yoduro de cobre (16 miligramos, 0.0842 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (0.0289 gramos, 0.2456 milimoles), y fosfato de potasio (0.538 gramos, 2.537 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 173 miligramos del producto (60.27 por ciento

de rendimiento).

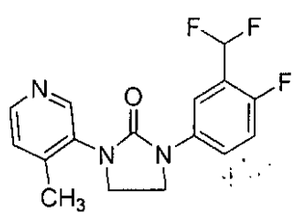
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.9-7.75 (m, 2H), 7.3-7.19 (m, 2H), 4.12-3.9 (m, 4H), 2.39 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 92.1 por ciento, m/z = 340.1 (M+1)

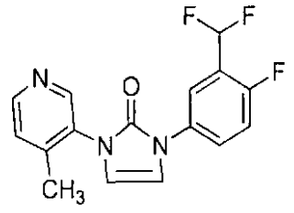
HPLC: 94.55 por ciento

Ejemplo 91

Preparación de 1-(3-difluoro-metil-4-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (91A), y 1-(3-difluoro-metil-4-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona (91B):



(91A)



(91B)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.847 milimoles) se hizo reaccionar con 4-bromo-2-difluoro-metil-1-fluoro-benceno (228 miligramos, 1.016 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (16.13 miligramos, 0.0847 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (0.030 mililitros, 0.254 milimoles), y fosfato de potasio (539 miligramos, 2.54 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en $CHCl_3$), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 23 miligramos del compuesto 91A (8.45 por ciento de rendimiento), y

8 miligramos del compuesto 91B (2.94 por ciento de rendimiento).

Compuesto (91A):

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.0-7.9 (m, 1H), 7.8-7.69 (m, 1H), 7.49-7.32 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.14-3.89 (m, 4H), 2.28 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 95.56 por ciento, m/z = 322.1 (M+1)

HPLC: 99.42 por ciento

Compuesto (91B):

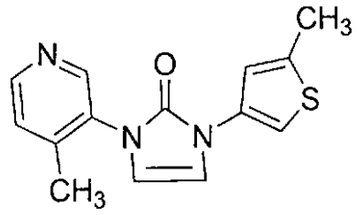
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.59-8.45 (br s, 2H), 8.15-7.9 (m, 2H), 7.59-7.36 (m, 3H), 7.3-7.22 (br s, 1H), 7.15-7.02 (br s, 1H), 2.3 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 98.54 por ciento, m/z = 320.1 (M+1)

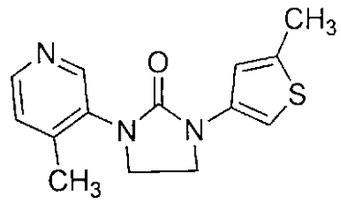
HPLC: 98.02 por ciento

Ejemplo 92

Preparación de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(5-metil-tiofen-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona (92A), y 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(5-metil-tiofen-3-il)-imidazolidin-2-ona (92B):



(92A)



(92B)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 0.150 gramos, 0.847 milimoles) se hizo reaccionar con 4-bromo-2-metil-

tiofeno (0.179 gramos, 1.016 milimoles), 1,4-dioxano (20 mililitros), yoduro de cobre (0.015 gramos, 0.084 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (0.028 gramos, 0.254 milimoles), y fosfato de potasio (0.445 gramos, 2.1 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en $CHCl_3$), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 10 miligramos del compuesto 92A (4.3 por ciento de rendimiento), y 17 miligramos del compuesto 92B (7.3 por ciento de rendimiento).

Compuesto (92A):

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.5 (m, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.1 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 98.71 por ciento, m/z = 271.9 (M+1)

HPLC: 99.56 por ciento

Compuesto (92B):

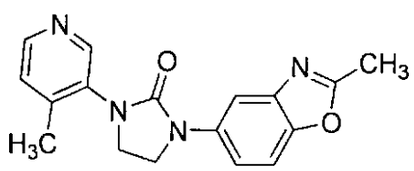
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.35-7.19 (m, 2H), 6.6 (s, 1H), 4.05-3.89 (m, 4H), 2.5 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 99.44 por ciento, m/z = 273.8 (M+1)

HPLC: 98.76 por ciento

Ejemplo 93

Preparación de 1-(2-metil-benzo-oxazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (93A):



(93A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 0.1 gramos, 0.00057 moles) se hizo reaccionar con 5-bromo-2-metil-benzo-oxazol (0.119 gramos, 0.000597 moles), 1,4-dioxano (20 mililitros), yoduro de cobre (0.01 gramos, 0.000057 moles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (0.019 gramos, 0.00017 moles), y fosfato de potasio (0.242 gramos, 0.00114 moles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 29 miligramos del producto (16 por ciento de rendimiento).

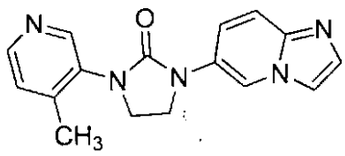
^{1}H RMN (CD_3OD, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.66-7.52 (m, 2H), 7.4 (d, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.4 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 93.74 por ciento, m/z = 309.1 (M+1)

HPLC: 99.08 por ciento

Ejemplo 94

Preparación de 1-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (94A):



(94A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150

miligramos, 0.847 milimoles) se hizo reaccionar con 6-bromo-imidazo-[1,2-a]-piridina (249.5 miligramos, 1.27 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (16.13 miligramos, 0.0847 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (0.03 mililitros, 0.254 milimoles), y fosfato de potasio (539 miligramos, 2.54 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 5 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 110 miligramos del producto (44.35 por ciento de rendimiento).

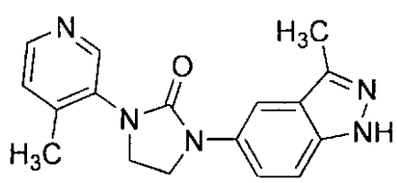
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.75-8.7 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.8 (dd, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 4.12-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 94.08 por ciento, m/z = 294.1 (M+1)

HPLC: 92.22 por ciento

Ejemplo 95

Preparación de 1-(3-metil-1H-indazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (95A):



(95A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 500 miligramos, 2.8248 milimoles) se hizo reaccionar con 1-(5-bromo-2-

fluoro-fenil)-etanona (610 miligramos, 2.8248 milimoles), 1,4-dioxano (15 mililitros), yoduro de cobre (53.81 miligramos, 0.28248 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (97.03 miligramos, 0.8474 milimoles), y fosfato de potasio (1.798 gramos, 8.474 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 170 miligramos de 1-(3-acetil-4-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (19.31 por ciento de rendimiento).

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.5 (d, 1H), 8.4-8.3 (m, 1H), 7.7-7.6 (m, 1H), 7.3-7.1 (m, 2H), 4.2-3.9 (m, 4H), 2.7 (d, 3H), 2.35 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 99.03 por ciento, m/z = 314.0 (M+1)

La 1-(3-acetil-4-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (160 miligramos, 0.513 milimoles) en hidrato de hidrazina (5 mililitros) se absorbió en un matraz de reacción, y el matraz se calentó a reflujo y se mantuvo durante 21 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y el filtrado se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 3 por ciento en $CHCl_3$), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 22 miligramos del producto (14 por ciento de rendimiento).

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.44-8.4 (d, 1H), 7.8

222

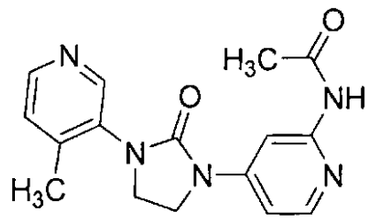
(d, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.44-7.4 (d, 1H), 7.25-7.2 (m, 1H), 4.25-4.2 (m, 2H), 4.02-3.9 (m, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.4 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 98.92 por ciento, m/z = 308.0 (M+1)

HPLC: 93.18 por ciento

Ejemplo 96

Preparación de N-{4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-piridin-2-il}-acetamida (96A):



(96A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.8465 milimoles) se hizo reaccionar con N-(4-bromo-piridin-2-il)-acetamida (240 miligramos, 1.12 milimoles), 1,4-dioxano (25 mililitros), yoduro de cobre (16 miligramos, 0.084 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (29.4 miligramos, 0.254 milimoles), y fosfato de potasio (449.7 miligramos, 2.118 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 5 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 120 miligramos del producto (45.5 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.19-8.05 (m, 2H), 8.02-7.9 (m, 2H), 7.25-7.2 (m, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H),

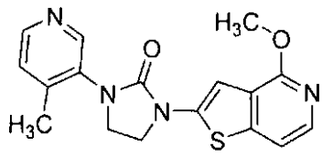
4.0-3.9 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 98.96 por ciento, m/z = 312.2 (M+1)

HPLC: 86.35 por ciento

Ejemplo 97

Preparación de 1-(4-metoxi-tieno-[3,2-c]-piridin-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (97A):



(97A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 62 miligramos, 0.3498 milimoles) se hizo reaccionar con 2-bromo-4-metoxi-tieno-[3,2-c]-piridina (85.4 miligramos, 0.3498 milimoles), 1,4-dioxano (50 mililitros), yoduro de cobre (6.6 miligramos, 0.03498 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (12 miligramos, 0.1049 milimoles), y fosfato de potasio (185.6 miligramos, 0.8747 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 50 miligramos del producto (40 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.59 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 4.1-4.04 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

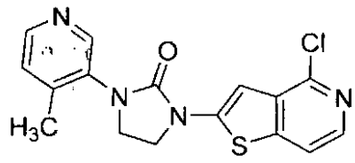
Pureza en la LCMS: 97.46 por ciento, m/z = 341.1 (M+1)

223

HPLC: 93.75 por ciento

Ejemplo 98

Preparación de 1-(4-cloro-tieno-[3,2-c]-piridin-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (98A):



(98A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 100 miligramos, 0.5643 milimoles) se hizo reaccionar con 2-bromo-4-cloro-tieno-[3,2-c]-piridina (141.3 miligramos, 0.5643 milimoles), 1,4-dioxano (20 mililitros), yoduro de cobre (10.75 miligramos, 0.05643 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (19.38 miligramos, 0.1693 milimoles), y fosfato de potasio (299 miligramos, 1.4108 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 43 miligramos del producto (22.16 por ciento de rendimiento).

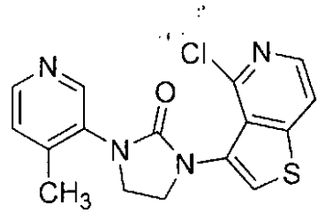
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.7 (s, 1H), 8.55-8.49 (m, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.3-4.2 (m, 4H), 2.38 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 91.81 por ciento, m/z = 345.0 (M+1)

HPLC: 91.32 por ciento

Ejemplo 99

Preparación de 1-(4-cloro-tieno-[3,2-c]-piridin-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (99A):



(99A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 100 miligramos, 0.5643 milimoles) se hizo reaccionar con 3-bromo-4-cloro-tieno-[3,2-c]-piridina (141.3 miligramos, 0.5643 milimoles), 1,4-dioxano (20 mililitros), yoduro de cobre (10.75 miligramos, 0.05643 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (19.38 miligramos, 0.1693 milimoles), y fosfato de potasio (299 miligramos, 1.4108 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante HPLC de preparación, proporcionó 10 miligramos del producto (10 por ciento de rendimiento).

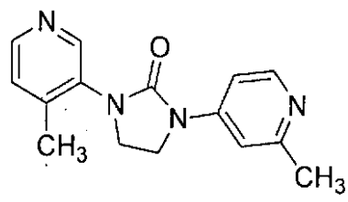
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.68 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.3-4.2 (m, 2H), 4.12-4.05 (m, 2H), 2.36 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 98.12 por ciento, m/z = 345.0 (M+1)

HPLC: 99.28 por ciento

Ejemplo 100

Preparación de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(2-metil-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona (100A):



(100A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 100 miligramos, 0.5649 milimoles) se hizo reaccionar con 4-bromo-2-metil-piridina (97 miligramos, 0.5649 milimoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (10.76 miligramos, 0.05649 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (19.4 miligramos, 0.1694 milimoles), y fosfato de potasio (359.58 miligramos, 1.694 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 132 miligramos del producto (88.0 por ciento de rendimiento).

^1H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.5-8.3 (m, 3H), 7.5-7.3 (m, 3H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.2 (s, 3H)

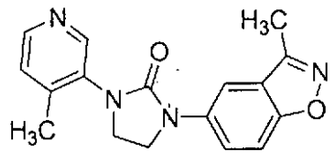
Pureza en la LCMS: 92.28 por ciento, m/z = 269.0 (M+1)

HPLC: 97.29 por ciento

Ejemplo 101

Preparación de 1-(3-metil-benzo-[d]-isoxazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-

il)-imidazolidin-2-ona (101A):



(101A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 0.500 gramos, 2.82 milimoles) se hizo reaccionar con 1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-etanona (0.612 gramos, 2.82 milimoles), 1,4-dioxano (30 mililitros), yoduro de cobre (53.81 miligramos, 0.282 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (97.03 miligramos, 0.846 milimoles), y fosfato de potasio (1.79 gramos, 8.46 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 220 miligramos de 1-(3-acetil-4-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (24.9 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.0-7.84 (m, 2H), 7.4-7.32 (m, 2H), 4.1-4.0 (m, 2H), 3.95-3.9 (m, 2H), 2.6 (d, 3H), 2.29 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 99.03 por ciento, m/z = 314.0 (M+1)

Se agregó clorhidrato de hidroxilamina (145 miligramos, 2.106 milimoles) en piridina (5 mililitros) a la 1-(3-acetil-4-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (220 miligramos, 0.702 milimoles), bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se

agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, para proporcionar 220 miligramos de la 1-[4-fluoro-3-(1-hidroxi-imino-etil)-fenil]-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (90 por ciento de rendimiento).

Pureza en la LCMS: 98.93 por ciento, m/z = 329.0 (M+1)

La 1-[4-fluoro-3-(1-hidroxi-imino-etil)-fenil]-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (220 miligramos, 0.670 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (5 mililitros) se agregó a una mezcla agitada de NaH (19 miligramos, 0.804 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros), bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua helada. La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 28 miligramos del producto (14.5 por ciento de rendimiento).

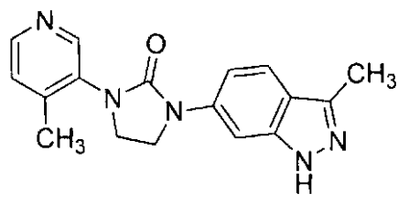
^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.6-8.5 (br s, 1H), 8.5-8.4 (br s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 95.75 por ciento, m/z = 309.0 (M+1)

HPLC: 88.61 por ciento

Ejemplo 102

Preparación de 1-(3-metil-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (102A):



(102A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 500 miligramos, 2.8216 milimoles) se hizo reaccionar con 1-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-etanona (679.9 miligramos, 3.1038 milimoles), 1,4-dioxano (50 mililitros), yoduro de cobre (53.6 miligramos, 0.28216 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (97.09 miligramos, 0.84650 milimoles), y fosfato de potasio (1.49 gramos, 7.0541 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 780 miligramos de la 1-(4-acetil-3-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (88.2 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.15-3.9 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)

Se agregó hidrato de hidrazina (10 mililitros) a la 1-(4-acetil-3-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (380 mili-

gramos, 1.2128 milimoles), bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 120°C durante 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se continuó agitando durante las siguientes 12 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua helada. La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 4 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 240 miligramos del producto (64.5 por ciento de rendimiento).

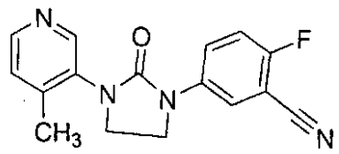
^1H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.84 (s, 1H), 8.65-8.55 (m, 1H), 7.8-7.64 (m, 3H), 7.55-7.45 (d, 1H), 4.25-3.95 (m, 4H), 2.49 (d, 6H)

Pureza en la LCMS: 94.698 por ciento, m/z = 308.2 (M+1)

HPLC: 96.12 por ciento

Ejemplo 103

Preparación de 2-fluoro-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo (103A):



(103A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 100 miligramos, 0.5643 milimoles) se hizo reaccionar con 5-bromo-2-

fluoro-benzonitrilo (124 miligramos, 0.6199 milimoles), 1,4-dioxano (20 mililitros), yoduro de cobre (10.7 miligramos, 0.056 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (19.4 miligramos, 0.169 milimoles), y fosfato de potasio (300 miligramos, 1.413 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 110 miligramos del producto (65.7 por ciento de rendimiento).

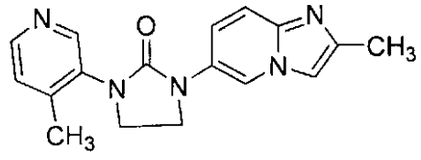
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.6-8.5 (br s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.1-8.0 (m, 2H), 7.6-7.5 (t, 1H), 7.4-7.3 (m, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 98.73 por ciento, m/z = 297.2 (M+1)

HPLC: 97.3 por ciento

Ejemplo 104

Preparación de 1-(2-metil-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (104A):



(104A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 118 miligramos, 0.6633 milimoles) se hizo reaccionar con 6-bromo-2-metil-imidazo-[1,2-a]-piridina (140 miligramos, 0.6633 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (14 miligramos), trans-

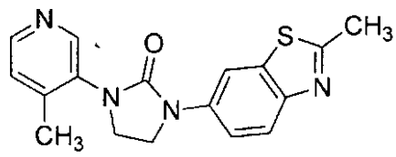
1,2-diamino-ciclohexano (28mg), y fosfato de potasio (422 miligramos, 1.9899 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 10 por ciento en dicloro-metano), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 13 miligramos del producto (6.4 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.6 (d, 2H), 8.4 (d, 1H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.4-2.2 (d, 6H), Pureza en la LCMS: 99.71 por ciento, m/z = 308.1 (M+1)

HPLC: 98.04 por ciento

Ejemplo 105

Preparación de 1-(2-metil-benzotiazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (105A):



(105A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 100 miligramos, 0.5643 milimoles) se hizo reaccionar con 6-yodo-2-metil-benzotiazol (154 miligramos, 0.5598 milimoles), 1,4-dioxano (20 mililitros), yoduro de cobre (10.7 miligramos, 0.056 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (19.4 miligramos, 0.169 milimoles), y fosfato de potasio (300 miligramos, 1.413 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna

sobre gel de sílice (metanol al 5 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 115 miligramos del producto (62.8 por ciento de rendimiento).

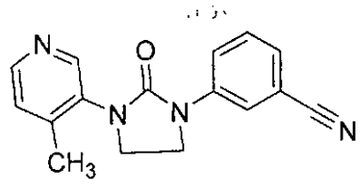
^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.54 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.26-7.2(m, 1H), 4.2-3.9 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 96.39 por ciento, m/z = 324.8 (M+1)

HPLC: 96.16 por ciento

Ejemplo 106

Preparación de 3-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo (106A):



(106A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 100 miligramos, 0.5643 milimoles) se hizo reaccionar con 3-bromo-benzonitrilo (115 miligramos, 0.6317 milimoles), 1,4-dioxano (20 mililitros), yoduro de cobre (10.7 miligramos, 0.0564 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (19.4 miligramos, 0.169 milimoles), y fosfato de potasio (300 miligramos, 1.413 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 80 miligramos del producto (49 por ciento de rendimiento).

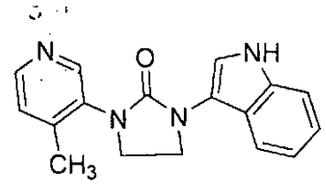
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.75 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.1-7.9 (m, 2H), 7.7-7.5 (m, 3H), 4.2-4.05 (m, 4H), 2.58 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 99.71 por ciento, m/z = 279.0 (M+1)

HPLC: 95.64 por ciento

Ejemplo 107

Preparación de 1-(1H-Indol-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (107A):



(107A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.00084 moles) se hizo reaccionar con 3-bromo-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-indol (292 miligramos, 0.00084 moles), 1,4-dioxano (20 mililitros), yoduro de cobre (0.015 gramos, 0.000084 moles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (0.028 gramos, 0.00025 moles), y fosfato de potasio (356 miligramos, 0.00168 moles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 110 miligramos de la 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-indol-3-il]-imidazolidin-2-ona (33.66 por ciento de rendimiento).

Pureza en la LCMS: 92.68 por ciento, m/z = 446.9 (M+1)

se agregó una solución de NaOH al 10 por ciento (10 mililitros)

a una solución de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-indol-3-il]-imidazolidin-2-ona (110 miligramos, 0.0002 moles) en etanol (10 mililitros), y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 1 hora. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua helada. La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 50 miligramos del producto (86.2 por ciento de rendimiento).

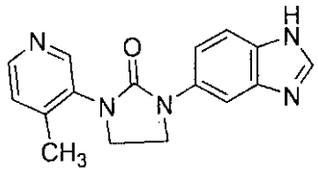
^1H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 11.1 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.4-8.3 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.5-7.3 (m, 3H), 7.2-6.95 (m, 2H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 96.36 por ciento, m/z = 292.8 (M+1)

HPLC: 88.07 por ciento

Ejemplo 108

Preparación de 1-(1H-benzo-imidazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (108A):



(108A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150

miligramos, 0.8474 milimoles) se hizo reaccionar con 5-bromo-1-(2-trimetil-silanil-etoxi-metil)-1H-benzo-imidazol (332 miligramos, 1.0152 milimoles), 1,4-dioxano (15 mililitros), yoduro de cobre (16 miligramos, 0.0842 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (28 miligramos, 0.2456 milimoles), y fosfato de potasio (538 miligramos, 2.5377 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 270 miligramos de la 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-[1-(2-trimetil-silanil-etoxi-metil)-1H-benzo-imidazol-5-il]-imidazolidin-2-ona (75.41 por ciento de rendimiento).

Pureza en la LCMS: 98.46 por ciento, m/z = 424.1 (M+1)

La 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-[1-(2-trimetil-silanil-etoxi-metil)-1H-benzo-imidazol-5-il]-imidazolidin-2-ona (260 miligramos, 0.6138 milimoles) en clorhidrato de 1,4-dioxano (15 mililitros) se absorbió en un matraz de reacción, y el matraz se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el concentrado se lavó con dietil-éter y hexano, para proporcionar 26 miligramos del producto (46.8 por ciento de rendimiento).

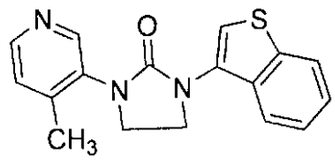
^1H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.6-8.55 (br s, 1H), 8.45-8.35 (m, 1H), 8.25-8.15 (br s, 1H), 7.85-7.8 (br s, 1H), 7.65-7.5 (m, 2H), 7.4-7.35 (m, 1H), 4.2-3.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 99.71 por ciento, m/z = 294.0 (M+1)

HPLC: 93.74 por ciento

Ejemplo 109

Preparación de 1-benzo-[b]-tiofen-3-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (109A):



(109A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.8465 milimoles) se hizo reaccionar con 3-bromo-benzo-[b]-tiofeno (216.3 miligramos, 1.0158 milimoles), 1,4-dioxano (50 mililitros), yoduro de cobre (10.7 miligramos, 0.0865 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (29 miligramos, 0.2539 milimoles), y fosfato de potasio (449.1 miligramos, 2.1162 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 95 miligramos del producto (36.3 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.65-8.55 (br s, 1H), 8.45-8.3 (br s, 1H), 8.05-7.8 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.5-7.3 (m, 3H), 4.15-3.9 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

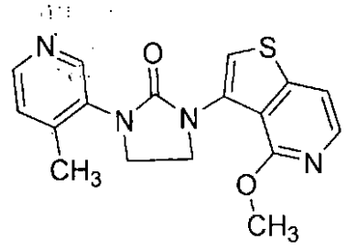
Pureza en la LCMS: 93.71 por ciento, m/z = 310.0 (M+1)

HPLC: 96.65 por ciento

Ejemplo 110

Preparación de 1-(4-metoxi-tieno-[3,2-c]-piridin-3-il)-3-(4-metil-

piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (110A):



(110A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 65 miligramos, 0.3668 milimoles) se hizo reaccionar con 3-bromo-4-metoxi-tieno-[3,2-c]-piridina (98.4 miligramos, 0.4034 milimoles), 1,4-dioxano (20 mililitros), yoduro de cobre (6.9 miligramos, 0.03668 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (12.6 miligramos, 0.1100 milimoles), y fosfato de potasio (194.6 miligramos, 0.91704 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 50 miligramos del producto (40.3 por ciento de rendimiento).

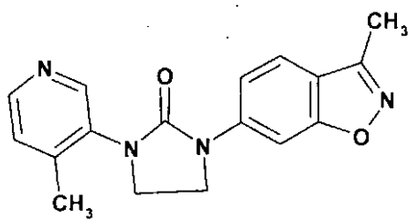
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.65-8.3 (m, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.45-7.4 (br s, 1H), 4.1-3.9 (m, 7H), 2.36 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 99.04 por ciento, m/z = 340.9 (M+1)

HPLC: 95.61

Ejemplo 111

Preparación de 1-(3-metil-benzo-[d]-isoxazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (111A):



(111A)

Paso 1: Preparación del Intermediario de 1-(4-acetil-3-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-111a):

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 500 miligramos, 2.8216 milimoles) se hizo reaccionar con 1-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-etanona (679.9 miligramos, 3.1038 milimoles), 1,4-dioxano (50 mililitros), yoduro de cobre (53.6 miligramos, 0.28216 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (97.09 miligramos, 0.84650 milimoles), y fosfato de potasio (1.49 gramos, 7.0541 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 780 miligramos de la 1-(4-acetil-3-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-111a: 88.2 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.54 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.5 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 4.15-3.9 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)

Paso 2: Preparación del Intermediario de 1-[3-fluoro-4-(1-hidroxi-imino-etil)-fenil]-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-111b):

Se agregó por goteo NaOH (72.7 miligramos, 1.8193 milimoles)

en agua (5 mililitros) a una solución agitada de 1-(4-acetil-3-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-111a: 380 miligramos, 1.2128 milimoles) y clorhidrato de hidroxilamina en etanol (10 mililitros) durante un periodo de 5 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$). Se agregó hielo a la mezcla de reacción para proporcionar un precipitado, el cual se recolectó y se secó bajo presión reducida, para proporcionar 350 miligramos de la 1-[3-fluoro-4-(1-hidroxi-imino-etil)-fenil]-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-111b: 87.9 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 11.3 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.54-7.3 (m, 3H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)

Paso Final: Preparación de 1-(3-metil-benzo-[d]-isoxazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (111A):

Se agregaron NaH (32.8 miligramos, 1.3705 milimoles) y dimetil-formamida (4 mililitros) a la 1-[3-fluoro-4-(1-hidroxi-imino-etil)-fenil]-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-111b: 150 miligramos, 0.4568 milimoles). La mezcla resultante se pasó por microondas a 50°C durante 1 hora. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en dicloro-metano). La mezcla de reacción se dividió entre agua helada y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, una solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. La

purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 5 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 15 miligramos del producto (10.7 por ciento de rendimiento).

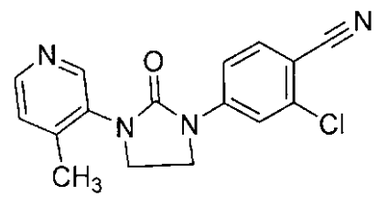
^1H RMN (CD_3OD, 300 MHz): δ 8.6-8.32 (m, 2H), 7.9-7.6 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 4.3-4.2 (m, 2H), 4.1-3.98 (m, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.4 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 97.90 por ciento, m/z = 309.0 (M+1)

HPLC: 83.77 por ciento

Ejemplo 112

Preparación de 2-cloro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo (112A):



(112A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.8465 milimoles) se hizo reaccionar con 2-cloro-4-yodo-benzonitrilo (245.3 miligramos, 0.9311 milimoles), 1,4-dioxano (20 mililitros), yoduro de cobre (16.1 miligramos, 0.08465 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (12.6 miligramos, 0.1100 milimoles), y fosfato de potasio (30.6 mililitros, 0.254 milimoles), para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento

en $CHCl_3$). El residuo se lavó con hexano y se secó, para proporcionar 85 miligramos del producto (32 por ciento de rendimiento).

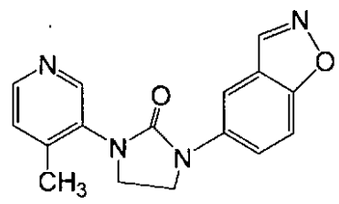
^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.52-8.4 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.3-7.2 (m, 1H), 4.12-3.9 (m, 4H), 2.32 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 99.54 por ciento, m/z = 312.8 (M+1)

HPLC: 93.79 por ciento

Ejemplo 113

Preparación de 1-benzo-[d]-isoxazol-5-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (113A):



(113A)

Paso 1: Preparación del Intermediario de 2-fluoro-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzaldehído (I-113a):

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 200 miligramos, 1.12 milimoles) se hizo reaccionar con 5-bromo-2-fluoro-benzaldehído (272 miligramos, 1.34 milimoles), 1,4-dioxano (20 mililitros), yoduro de cobre (18 miligramos, 0.098 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (0.05 mililitros, 0.294 milimoles), y fosfato de potasio (520 miligramos, 2.54 milimoles), para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en

columna sobre gel de sílice (2-metanol al 3 por ciento en $CHCl_3$). El residuo se lavó con dicloro-metano y hexano en hielo seco y se secó, para proporcionar 235 miligramos del 2-fluoro-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzaldehído (70.35 por ciento de rendimiento).

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 10.38 (s, 1H), 8.6-8.3 (m, 3H),7.6 (q,1H), 7.3-7.25 (m, 2H), 4.12-3. 9 (m, 4H), 2.32 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 98.49 por ciento, m/z = 299.9 (M+1)

Paso 2: Preparación del Intermediario de oxima de 2-fluoro-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzaldehído (I-113b):

El 2-fluoro-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzaldehído (I-113a: 230 miligramos, 0.769 milimoles), clorhidrato de hidroxilamina (160 miligramos, 2.307 milimoles), y piridina (5 mililitros), se pusieron en un matraz de reacción, y el matraz se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se dividió entre agua helada y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El concentrado se lavó con dietil-éter y se decantó, para proporcionar 170 miligramos de la oxima de 2-fluoro-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzaldehído (70.8 por ciento de rendimiento).

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.88-8.32 (m, 4H), 7.9-7.72 (m, 2H), 7.32-7.02 (m, 2H), 4.1-3. 89 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 99.53 por ciento, m/z = 314.9 (M+1)

Paso Final: Preparación de 1-benzo-[d]-isoxazol-5-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (113A):

La oxima de 2-fluoro-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzaldehído (I-113b: 160 miligramos, 0.509 milimoles) en dimetil-formamida seca (2 mililitros) se agregó por goteo a una mezcla agitada de NaH (72 miligramos, 1.52 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 70 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se dividió entre agua helada y acetato de etilo. La capa acuosa se destiló para proporcionar el residuo sólido, el cual se disolvió en 1:1 de dicloro-metano : metanol. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de silice (metanol al 4-5 por ciento en $CHCl_3$). El residuo se lavó con hexano y se secó, para proporcionar 105 miligramos del producto (70.4 por ciento de rendimiento).

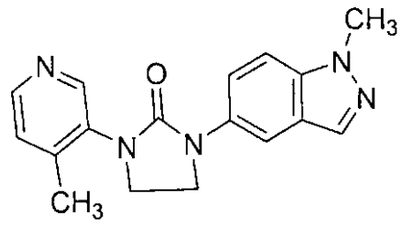
^{1}H RMN (CD_3OD, 300 MHz): δ 8.58 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.0-6.92 (m, 1H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.41 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 97.14 por ciento, m/z = 295.1 (M+1)

HPLC: 95.66 por ciento

Ejemplo 114

Preparación de 1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (114A):



(114A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 100 miligramos, 0.5649 milimoles) se hizo reaccionar con 5-bromo-1-metil-1H-indazol (142 miligramos, 0.6794 milimoles), 1,4-dioxano (15 mililitros), yoduro de cobre (10 miligramos, 0.0526 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (19 miligramos, 0.1666 milimoles), y fosfato de potasio (36 miligramos, 1.698 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 57 miligramos del producto (32.94 por ciento de rendimiento).

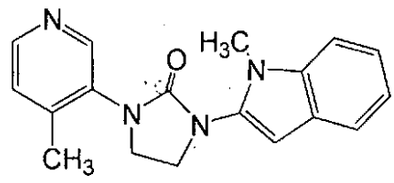
^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.26-7.2 (d, 1H), 4.2-3.8 (m, 7H), 2.4 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 96.62 por ciento, m/z = 308.1 (M+1)

HPLC: 97.44 por ciento

Ejemplo 115

Preparación de 1-(1-metil-1H-indol-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona, ácido trifluoro-acético (115A):



(115A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.00084 moles) se hizo reaccionar con 3-bromo-1-metil-1H-indol (174 miligramos, 0.00084 moles), 1,4-dioxano (20 mililitros), yoduro de cobre (15 miligramos, 0.000084 moles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (28 miligramos, 0.00025 moles), y fosfato de potasio (356 miligramos, 0.00168 moles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2-3 por ciento en $CHCl_3$), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 23 miligramos del producto (9 por ciento de rendimiento).

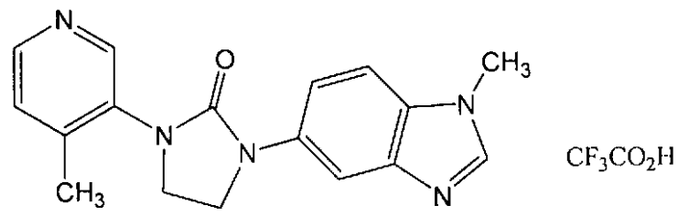
^{1}H RMN (CD_3OD_3, 300 MHz): δ 8.9-8.8 (br s, 1H), 8.6-8.5 (br s, 1H), 7.9-7.82 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.44-7.3 (m, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.08 (t, 1H), 4.2-4.05 (m, 4H), 3.8 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 97.54 por ciento, m/z = 307.0 (M+1)

HPLC: 97.65 por ciento

Ejemplo 116

Preparación de 1-(1-metil-1H-benzo-imidazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona, ácido trifluoro-acético (116A):



(116A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.847 milimoles) se hizo reaccionar con 5-bromo-1-metil-1H-benzo-imidazol (214 miligramos, 1.016 milimoles), 1,4-dioxano (25 mililitros), yoduro de cobre (14 miligramos, 0.071 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (24 miligramos, 0.213 milimoles), y fosfato de potasio (375 miligramos, 1.77 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 25 miligramos del producto (9.6 por ciento de rendimiento).

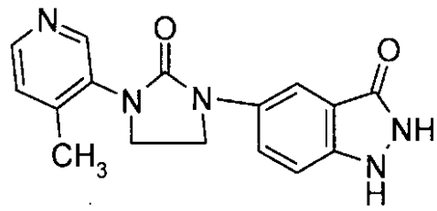
^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.9-8.8 (m, 2H), 8.52-8.35 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 4.25-4.12 (m, 2H), 4.15 (s, 5H), 2.5 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 89.78 por ciento, m/z = 308.1 (M+1)

HPLC: 86.56 por ciento

Ejemplo 117

Preparación de 5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1,2-dihidro-indazol-3-ona (117A):



(117A)

Paso 1: Preparación del Intermediario de metil-éster del ácido 2-fluoro-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzoico (I-117a):

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 315 miligramos, 1.78 milimoles) se hizo reaccionar con metil-éster del ácido 5-bromo-2-fluoro-benzoico (500 miligramos, 2.14 milimoles), 1,4-dioxano (30 mililitros), yoduro de cobre (34 miligramos, 0.178 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (0.08 mililitros, 0.534 milimoles), y fosfato de potasio (935 miligramos, 4.45 milimoles), para proporcionar 520 miligramos del metil-éster del ácido 2-fluoro-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzoico (88.8 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.55-8.4 (m, 2H), 8.1-7.82 (m, 2H), 7.3-7.1 (m, 2H), 4.1-3.9 (m, 7H), 2.35 (s, 3H)

Paso Final: Preparación de 5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1,2-dihidro-indazol-3-ona (117A):

El metil-éster del ácido 2-fluoro-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzoico (I-117a: 510 miligramos, 1.55 milimoles), e hidrato de hidrazina, se pusieron en un matraz de reacción, y el

matraz se calentó a 120°C durante 18 horas con agitación. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se dividió entre agua helada y acetato de etilo. La capa acuosa se concentró para proporcionar el residuo sólido, el cual se disolvió en 1:1 de dicloro-metano : metanol, y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 10-15 por ciento en $CHCl_3$). El residuo se lavó con dicloro-metano y se secó, para proporcionar 180 miligramos del producto (37.6 por ciento de rendimiento).

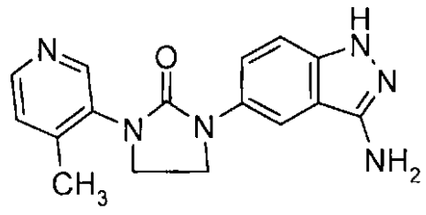
^1H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 11.2 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.39-7.28 (m, 2H), 4.1-3.89 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 86.23 por ciento, m/z = 310.1 (M+1)

HPLC: 93.9 por ciento

Ejemplo 118

Preparación de 1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (118A):



(118A)

Se agregó hidrato de hidrazina (5 mililitros) a una solución de 2-fluoro-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo (103A: 265 miligramos) en 2-metoxi-metanol (5 mililitros). La mezcla

resultante se calentó a 170°C y se mantuvo durante 20 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 20 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se dividió entre agua helada y dicloro-metano. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de silice (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 125 miligramos del producto (45.3 por ciento de rendimiento).

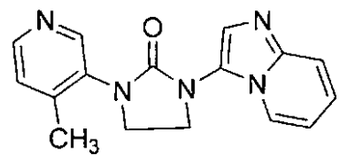
^1H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 11.28 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.4-8.32 (d, 1H), 7.75-7.62 (m, 2H), 7.4-7.2 (m, 2H), 5.5-5.2 (br s, 2H), 4.1-3.9 (m, 4H), 2.32 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 97.92 por ciento, m/z = 308.8 (M+1)

HPLC: 94.4 por ciento

Ejemplo 119

Preparación de 1-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (119A):



(119A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 250 miligramos, 1.4108 milimoles) se hizo reaccionar con 3-yodo-imidazo-[1,2-a]-piridina (344 miligramos, 1.4108 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (34 miligramos), trans-1,2-diamino-ciclohexano (68 miligramos), y fosfato de potasio (898

miligramos, 4.2325 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 82 miligramos del producto (19.81 por ciento de rendimiento).

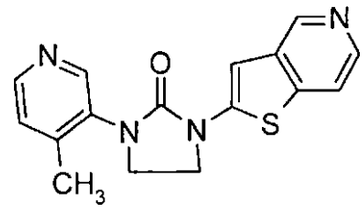
^1H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.62 (s, 1H), 8.42-8.3 (m, 2H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.4-7.26 (m, 2H), 7.02 (t, 1H), 4.05 (s, 4H), 2.38 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 98.51 por ciento, m/z = 294.1 (M+1)

HPLC: 90.42 por ciento

Ejemplo 120

Preparación de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-tieno-[3,2-c]-piridin-2-il-imidazolidin-2-ona (120A):



(120A)

Se agregó Pd-C al 10 por ciento (10 miligramos) a una solución de 1-(4-cloro-tieno-[3,2-c]-piridin-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (98A: 80 miligramos, 0.232 milimoles) en metanol (10 mililitros), bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se hidrogenó a 30 PSI (2.04 atmósferas) durante 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, se lavó con metanol, y el filtrado se

concentró bajo presión reducida, para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de capa delgada de preparación, proporcionó 10 miligramos del producto (14 por ciento de rendimiento).

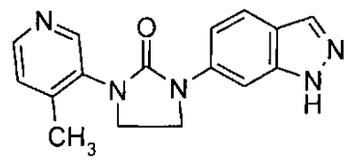
^{1}H RMN (CD_3OD, 300 MHz): δ 8.85-8.75 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.2-8.1 (m, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.8 (s, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 4.1-4.0 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 97.15 por ciento, m/z = 311.0 (M+1)

HPLC: 93.24 por ciento

Ejemplo 121

Preparación de 1-(1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (121A):



(121A)

Paso 1: Preparación del Intermediario de 2-fluoro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzaldehído (I-121a):

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 300 miligramos, 1.694 milimoles) se hizo reaccionar con 4-bromo-2-fluoro-benzaldehído (403 miligramos, 2.118 milimoles), 1,4-dioxano (25 mililitros), yoduro de cobre (32.186 miligramos, 0.1694 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (72.16 miligramos, 0.5082 milimoles), y fosfato de potasio (1.077 gramos, 5.082 milimoles),

para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1.5 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 300 miligramos del 2-fluoro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzaldehído (59.05 por ciento de rendimiento).

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 10.25 (s, 1H), 8.7-8.4 (m, 2H), 7.9 (t, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.4-7.2 (m, 2H), 4.2-3.9 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

Paso 2: Preparación del Intermediario de O-metil-oxima de 2-fluoro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzaldehído (121b):

Se agregaron O-metil-hidroxilamina (84 miligramos, 1.003 milimoles) y K_2CO_3 (207 miligramos, 1.5 milimoles) a una solución de 2-fluoro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzaldehído (I-121a: 300 miligramos, 1.003 milimoles) en dimetoxi-etano (10 mililitros). La mezcla resultante se calentó a 40°C durante 2 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 5 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se filtró, se lavó con $CHCl_3$ y el filtrado se concentró bajo presión reducida, para proporcionar 30 miligramos de la O-metil-oxima de 2-fluoro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzaldehído cruda, la cual se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación.

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.5 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.8 (t, 1H), 7.6-7.5 (m, 1H), 7.3-7.2 (m, 3H), 4.1-3.9 (m, 7H), 2.35 (s, 3H)

Paso Final: Preparación de 1-(1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (121A):

Se agregó hidrato de hidrazina (5 mililitros) a una solución de O-metil-oxima de 2-fluoro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzaldehido (I-121b: 350 miligramos, 0.917 milimoles) en 2-metoxi-metanol (10 mililitros). La mezcla resultante se calentó a 200°C y se mantuvo durante 2 días. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 5 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 4 por ciento en $CHCl_3$), se lavó con éter y se secó, para proporcionar 105 miligramos del producto (39.17 por ciento de rendimiento).

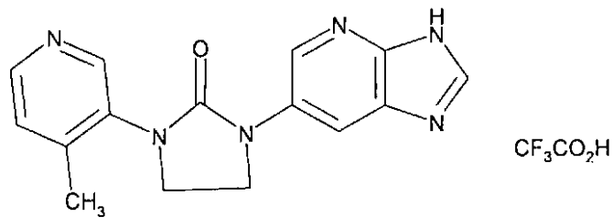
^{1}H RMN (CD_3OD, 300 MHz): δ 8.45 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.7-7.6 (m, 2H), 7.45-7.3 (m, 2H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 99.18 por ciento, m/z = 294.0 (M+1)

HPLC: 94.38 por ciento

Ejemplo 122

Preparación de 1-(3H-imidazo-[4,5-b]-piridin-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona, ácido trifluoro-acético (122A):



(122A)

Paso 1: Preparación del Intermediario de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-

[1-(2-trimetil-silanil-etoxi-metil)-1H-pirazolo-[3,4-b]-piridin-5-il]-imidazolidin-2-ona (I-122a):

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 18, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 0.108 gramos, 0.0006 moles) se hizo reaccionar con 5-bromo-1-(2-trimetil-silanil-etoxi-metil)-1H-pirazolo-[3,4-b]-piridina (0.2 gramos, 0.0006 moles), 1,4-dioxano (20 mililitros), yoduro de cobre (6.011 gramos, 0.00006 moles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (0.020 gramos, 0.00018 moles), y fosfato de potasio (0.254 gramos, 0.0012 moles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 15 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 172 miligramos de la 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-[1-(2-trimetil-silanil-etoxi-metil)-1H-pirazolo-[3,4-b]-piridin-5-il]-imidazolidin-2-ona (67.71 por ciento de rendimiento).

Paso Final: Preparación de 1-(3H-imidazo-[4,5-b]-piridin-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona, ácido trifluoro-acético (122A):

Se agregó dioxano HCl (5 mililitros) a la 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-[1-(2-trimetil-silanil-etoxi-metil)-1H-pirazolo-[3,4-b]-piridin-5-il]-imidazolidin-2-ona (I-122a: 172 miligramos) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$). La purificación mediante HPLC de preparación, proporcionó 38 miligramos del producto (32 por ciento de rendimiento).

^1H RMN (CD_3OD, 300 MHz): δ 8.6 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.3-8.2

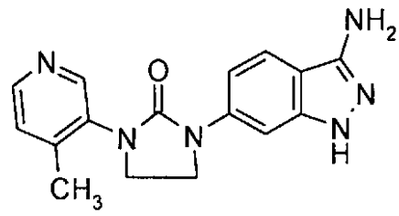
(m, 3H), 7.35 (d, 1H), 4.2-4.1 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 99.19 por ciento, m/z = 295.0 (M+1)

HPLC: 95.78 por ciento

Ejemplo 123

Preparación de 1-(3-amino-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (123A):



(123A)

Paso 1: Preparación del Intermediario de 2-fluoro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo (I-123a):

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 300 miligramos, 1.693 milimoles) se hizo reaccionar con 4-bromo-2-fluoro-benzonitrilo (372 miligramos, 1.86 milimoles), 1,4-dioxano (50 mililitros), yoduro de cobre (32.2 miligramos, 0.016 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (61 mililitros, 0.5079 milimoles), y fosfato de potasio (900 miligramos, 4.23 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 163 miligramos del 2-fluoro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo (32.5 por ciento de rendimiento).

Pureza en la LCMS: 97.23 por ciento, m/z = 297.0 (M+1)

Paso Final: Preparación de 1-(3-amino-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (123A):

Se agregó hidrato de hidrazina (5 mililitros) a una solución de 2-fluoro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo (I-123a: 163 miligramos) en 2-metoxi-metanol (10 mililitros). La mezcla resultante se calentó a 170°C y se mantuvo durante 22 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se dividió entre agua helada y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante HPLC de preparación proporcionó 30 miligramos del producto (17.6 por ciento de rendimiento).

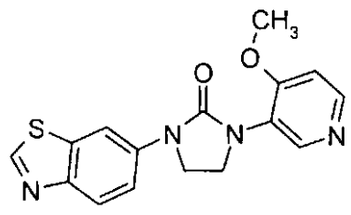
^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11.2 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 5.3 (s, 2H), 4.15-3.85 (m, 4H), 2.28 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 97.44 por ciento, m/z = 308.9 (M+1)

HPLC: 95.39 por ciento

Ejemplo 124

Preparación de 1-benzotiazol-6-il-3-(4-metoxi-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (124A):



(124A)

La 1-benzotiazol-6-il-3-(4-cloro-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (84A: 50 miligramos, 0.1515 milimoles) se agregó por goteo a una solución de metóxido de sodio (0.122 gramos, 2.259 milimoles) en 1,4-dioxano (15 mililitros) durante un período de 5 minutos. La mezcla resultante se puso a reflujo durante 10 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se dividió entre agua helada y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante HPLC de preparación, proporcionó 16 miligramos del producto (31.66 por ciento de rendimiento).

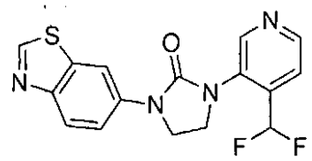
^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.9 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.18-4.09 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 5H)

Pureza en la LCMS: 99.16 por ciento, m/z = 326.9 (M+1)

HPLC: 91.89 por ciento

Ejemplo 125

Preparación de 1-benzotiazol-6-il-3-(4-difluoro-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (125A):



(125A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 75 miligramos, 0.3173 milimoles) se hizo reaccionar con 3-bromo-4-

difluoro-metil-piridina (60 miligramos, 0.2884 milimoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (7.5 miligramos), trans-1,2-diamino-ciclohexano (15 miligramos), y fosfato de potasio (122 miligramos, 0.5769 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 2 miligramos del producto (2 por ciento de rendimiento).

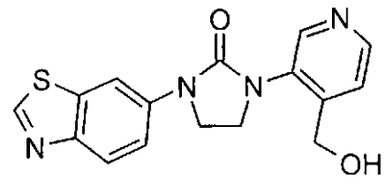
^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.92 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.36-8.32 (d, 1H), 8.16-8.12 (d, 1H), 7.72-7.58 (m, 2H), 7.24-6.8 (t, 1H), 4.24-4.04 (m, 4H)

Pureza en la LCMS: 95.49 por ciento, m/z = 347 (M+1)

HPLC: 93.66 por ciento

Ejemplo 126

Preparación de 1-benzotiazol-6-il-3-(4-hidroxi-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (126A):



(126A)

Paso 1: Preparación del Intermediario de 3-(3-benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-piridin-4-carbaldehído (I-126a):

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 588.7

miligramos, 2.688 milimoles) se hizo reaccionar con 3-bromo-piridin-4-carbaldehído (500 miligramos, 2.688 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (51.2 miligramos, 0.2688 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (92.33 miligramos, 0.8064 milimoles), y fosfato de potasio (1.711 gramos, 8.064 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 250 miligramos del 3-(3-benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-piridin-4-carbaldehído (28.9 por ciento de rendimiento).

^1H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.94 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.12-8.08 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 4.32-4.16 (m, 4H)

Paso Final: Preparación de 1-benzotiazol-6-il-3-(4-hidroxi-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (126A):

Se agregó $NaBH_4$ (82 miligramos, 2.1604 milimoles) a una solución de 3-(3-benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-piridin-4-carbaldehído (I-126a: 140 miligramos, 0.4320 milimoles) en metanol (15 mililitros), y dicloro-metano (5 mililitros) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se dividió entre agua y dicloro-metano. La capa orgánica se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida, para proporcionar 110 miligramos del producto (78.01 por ciento de rendimiento).

^1H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.3 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.54

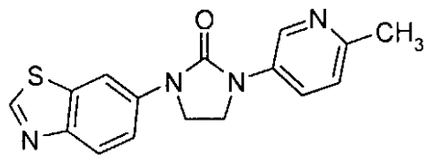
(d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.15-7.95 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 5.48 (t, 1H), 4.6 (d, 2H), 4.2-3.98 (m, 4H)

Pureza en la LCMS: 88.87 por ciento, m/z = 327.1 (M+1)

HPLC: 94.07 por ciento

Ejemplo 127

Preparación de 1-benzotiazol-6-il-3-(6-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (127A):



(127A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 150 miligramos, 0.685 milimoles) se hizo reaccionar con 5-bromo-2-metil-piridina (140.5 miligramos, 0.822 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (12.92 miligramos, 0.068 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (23 miligramos, 0.205 milimoles), y fosfato de potasio (435 miligramos, 2.055 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 110 miligramos del producto (51.80 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.3 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.1-7.9 (m, 3H), 7.3-7.2 (m, 1H), 4.1-4.0 (m, 4H), 2.5 (s, 3H)

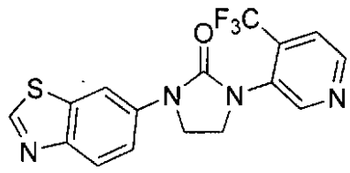
Pureza en la LCMS: 91.9 por ciento, m/z = 311.1 (M+1)

242

HPLC: 92.14 por ciento

Ejemplo 128

Preparación de 1-benzotiazol-6-il-3-(4-trifluoro-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (128A):



(128A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 150 miligramos, 0.684 milimoles) se hizo reaccionar con 3-bromo-4-trifluoro-metil-piridina (185.75 miligramos, 0.822 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (12.99 miligramos, 0.0684 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (23.37 miligramos, 0.205 milimoles), y fosfato de potasio (435 miligramos, 2.052 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en $CHCl_3$), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 7 miligramos del producto (12.04 por ciento de rendimiento).

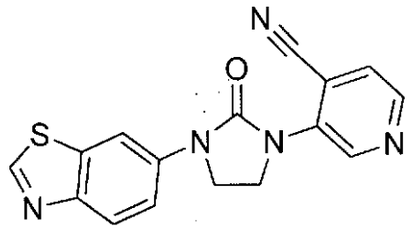
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.92 (s, 1H), 8.82-8.79 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.7-7.62 (m, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.96 (t, 2H)

Pureza en la LCMS: 85.069 por ciento, m/z = 365.1 (M+1)

HPLC: 92.93 por ciento

Ejemplo 129

Preparación de 3-(3-benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinonitrilo (129A):



(129A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 120 miligramos, 0.5472 milimoles) se hizo reaccionar con 3-bromo-isonicotinonitrilo (100 miligramos, 0.5472 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (12 miligramos), trans-1,2-diamino-ciclohexano (24 miligramos), y fosfato de potasio (349 miligramos, 1.6418 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 47 miligramos del producto (26.70 por ciento de rendimiento).

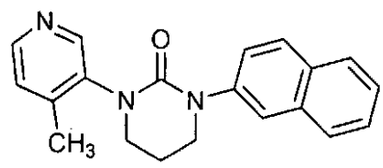
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.3 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.12-7.9 (m, 3H), 4.4-4.1 (m, 4H)

Pureza en la LCMS: 95.40 por ciento, m/z = 322 (M+1)

HPLC: 98.74 por ciento

Ejemplo 130

Preparación de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-naftalen-2-il-tetrahidro-pirimidin-2-ona (130A):



(130A)

Paso 1: Preparación del Intermediario de 1-(3-cloro-propil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-urea (I-130a):

El 1-cloro-3-isocianato-propano (1.6 gramos, 13.87 milimoles) se agregó por goteo a una solución agitada de 4-metil-piridin-3-il-amina (1 gramo, 9.25 milimoles) en tolueno (15 mililitros) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (100 por ciento de acetato de etilo). La mezcla de reacción se filtró, se lavó con tolueno, y se secó bajo presión reducida, para proporcionar 2.12 gramos (99.5 por ciento de rendimiento) de la 1-(3-cloro-propil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-urea.

LCMS: 94.28 por ciento, m/z = 228.1 (M+1)

Paso 2: Preparación del Intermediario de 1-(4-metil-piridin-3-il)-tetrahidro-pirimidin-2-ona (I-130b):

La 1-(3-cloro-propil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-urea (I-130a: 2 gramos, 9.25 milimoles) en dimetil-formamida seca (15 mililitros), se agregó a una mezcla agitada de hidruro de sodio (330 miligramos, 13.87 milimoles) en tetrahidrofurano (30 mililitros) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se monitoreó mediante TLC (100 por ciento de acetato de etilo). La mezcla de reacción se apagó con metanol a 0°C, se concentró bajo

presión reducida, y se dividió entre agua helada y cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida, para proporcionar 1.7 gramos (96.5 por ciento de rendimiento) de la 1-(4-metil-piridin-3-il)-tetrahidro-pirimidin-2-ona.

^1H RMN ($CDCl_3$, 300MHz): δ 8.44-8.36 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 5.1-5.0 (br s, 1H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.52-3.4 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.2-2.1 (m, 2H)

Paso Final: Preparación de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-naftalen-2-il-tetrahidro-pirimidin-2-ona (130A):

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-tetrahidro-pirimidin-2-ona (I-130b: 150 miligramos, 0.785 milimoles) se hizo reaccionar con 2-bromo-naftaleno (195 miligramos, 0.942 milimoles), 1,4-dioxano (20 mililitros), yoduro de cobre (15 miligramos, 0.078 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (0.03 mililitros, 0.235 milimoles), y fosfato de potasio (415 miligramos, 1.96 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en $CHCl_3$), seguida por recristalización utilizando dicloro-metano y hexano, proporcionó 65 miligramos del producto (26.2 por ciento de rendimiento).

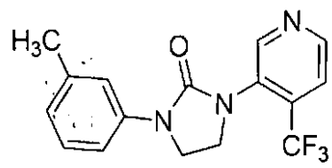
^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.5 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.85-7.7 (m, 4H), 7.6-7.4 (m, 3H), 7.18 (d, 1H), 4.1-3.8 (m, 3H), 3.69-3.58 (m, 1H), 2.4-2.3 (m, 5H)

Pureza en la LCMS: 99.72 por ciento, m/z = 318.1 (M+1)

HPLC: 98.65 por ciento

Ejemplo 131

Preparación de 1-m-tolil-3-(4-trifluoro-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (131A):



(131A)

Paso 1: Preparación del Intermediario de 1-(2-cloro-etil)-3-m-tolil-urea (I-131a):

El 1-cloro-2-isocianato-etano (2.36 gramos, 0.02239 milimoles) se agregó por goteo a una solución agitada de m-tolil-amina (2 gramos, 0.01866 milimoles) en tolueno (50 mililitros) durante un período de 30 minutos a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 5 por ciento en dicloro-metano). La mezcla de reacción se filtró, se lavó con tolueno, y se secó bajo presión reducida, para proporcionar 3.8 gramos (97 por ciento de rendimiento) de la 1-(2-cloro-etil)-3-m-tolil-urea.

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300MHz): δ 8.56 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.2-7.05 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.36 (t, 1H), 3.7-3.6 (m, 2H), 3.45-3.38 (m, 2H), 2.23 (s, 3H)

Paso 2: Preparación del Intermediario de 1-m-tolil-imidazolidin-2-ona (I-131b):

La 1-(2-cloro-etil)-3-m-tolil-urea (I-131a: 4 gramos, 18.86 mili-

moles) en dimetil-formamida seca (70 mililitros), se agregó a una mezcla agitada de hidruro de sodio (1.358 gramos, 28.30 milimoles) en tetrahidrofurano (70 mililitros) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se monitoreó mediante TLC (100 por ciento de acetato de etilo). La mezcla de reacción se apagó con metanol a 0°C, se concentró bajo presión reducida, y se dividió entre agua helada y cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró bajo presión reducida, para proporcionar 2.7 gramos (81.34 por ciento de rendimiento) de la 1-m-tolil-imidazolidin-2-ona.

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300MHz): δ 7.4-7.3 (m, 2H), 7.18 (t, 1H), 6.95-6.89 (br s, 1H), 6.8 (d, 1H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 2H), 2.26 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 96.44 por ciento, m/z = 177.2 (M+1)

Paso Final: Preparación de 1-m-tolil-3-(4-trifluoro-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (131A):

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-m-tolil-imidazolidin-2-ona (I-131b: 150 miligramos, 0.8522 milimoles) se hizo reaccionar con 3-bromo-4-trifluoro-metil-piridina (160 miligramos, 0.8522 milimoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (16.23 miligramos, 0.08522 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (29.27 miligramos, 0.2552 milimoles), y fosfato de potasio (542.56 miligramos, 2.556 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante HPLC de preparación,

proporcionó 94 miligramos del producto (34.43 por ciento de rendimiento).

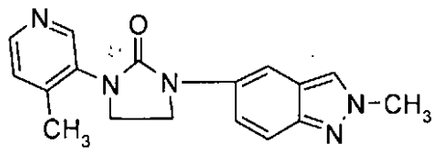
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.82-8.75 (br s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.4-7.2 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 4.15-3.85 (m, 4H), 2.36 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 97.94 por ciento, m/z = 321.7 (M+1)

HPLC: 97.47 por ciento

Ejemplo 132

Preparación de 1-(2-metil-2H-indazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (132A):



(132A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 100 miligramos, 0.564 milimoles) se hizo reaccionar con 5-bromo-2-metil-2H-indazol (120 miligramos, 0.5741 milimoles), 1,4-dioxano (15 mililitros), yoduro de cobre (10 miligramos, 0.056 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (19 miligramos, 0.166 milimoles), y fosfato de potasio (360 miligramos, 1.698 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante HPLC de preparación, proporcionó 3.6 miligramos del producto (6.228 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (CD_3OD, 300 MHz): δ 8.5-8.46 (br s, 1H), 8.43-8.32

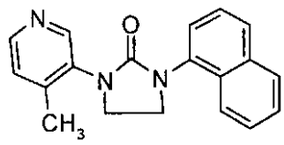
(m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.82-7.54 (m, 3H), 7.4 (d, 1H), 4.3-4.1 (m, 5H), 4.05-3.92 (m, 2H), 2.4 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 96.38 por ciento, m/z = 308.1 (M+1)

HPLC: 96.18 por ciento

Ejemplo 133

Preparación de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-naftalen-1-il-imidazolidin-2-ona (133A):



(133A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.8465 milimoles) se hizo reaccionar con 1-bromo-naftaleno (118 mililitros, 0.8465 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (18 miligramos), trans-1,2-diamino-ciclohexano (36 miligramos), y fosfato de potasio (539 miligramos, 2.5395 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en dicloro-metano) proporcionó 162 miligramos del producto (63.28 por ciento de rendimiento).

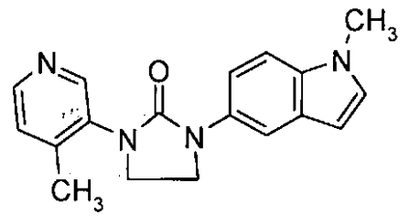
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.76-8.28 (m, 2H), 8.2-7.8 (m, 3H), 7.76-7.24 (m, 5H), 4.2-3.92 (br s, 4H), 2.35 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 98.99 por ciento, m/z = 303.9 (M+1)

HPLC: 98.34 por ciento

Ejemplo 134

Preparación de 1-(1-metil-1H-indol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (134A):



(134A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.847 milimoles) se hizo reaccionar con 5-bromo-1-metil-1H-indol (215 mililitros, 1.016 milimoles), 1,4-dioxano (20 mililitros), yoduro de cobre (15 miligramos, 0.084 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (0.03 mililitros, 0.254 milimoles), y carbonato de potasio (230 miligramos, 1.69 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$), seguida por recristalización utilizando dicloro-metano y hexano, proporcionó 55 miligramos del producto (27 por ciento de rendimiento).

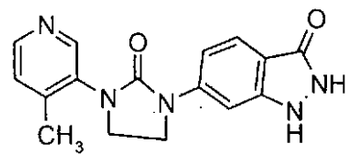
^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.53 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.7-7.55 (m, 2H), 7.4-7.15 (m, 2H), 7.1-7.01 (m, 1H), 6.5-6.45 (br s, 1H), 4.2-4.05 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 93.43 por ciento, m/z = 307.1 (M+1)

HPLC: 87.91 por ciento

Ejemplo 135

Preparación de 6-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1,2-dihidro-indazol-3-ona (135A):



(135A)

Paso 1: Preparación del Intermediario de 2-fluoro-metil-éster del ácido 4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzoico (I-135a):

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 15, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 295 miligramos, 1.65 milimoles) se hizo reaccionar con metil-éster del ácido 4-bromo-2-fluoro-benzoico (350 miligramos, 1.5 milimoles), 1,4-dioxano (25 mililitros), yoduro de cobre (32 miligramos, 0.165 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (70 miligramos, 0.495 milimoles), y fosfato de potasio (875 miligramos, 4.12 milimoles). La mezcla resultante se puso a reflujo durante 18 horas. El procesamiento de la reacción proporcionó 350 miligramos del 2-fluoro-metil-éster del ácido 4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzoico (68.7 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.78-8.26 (m, 2H), 8.1-7.82 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.48-7.12 (m, 2H), 4.3-3.8 (m, 7H), 2.32 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 97.47 por ciento, m/z = 330.1 (M+1)

Paso Final: Preparación de 6-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-

imidazolidin-1-il]-1,2-dihidro-indazol-3-ona (135A):

Se agregó hidrato de hidrazina (10 mililitros) al 2-fluoro-metil-éster del ácido 4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzoico (I-135a: 350 miligramos, 1.06 milimoles), y la mezcla resultante se calentó a 120°C durante 18 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se dividió entre agua helada y acetato de etilo. La capa acuosa se concentró para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 135 miligramos del producto (41.2 por ciento de rendimiento).

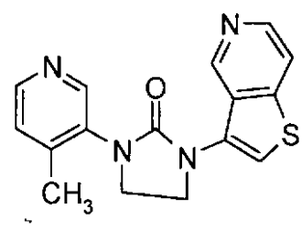
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 11.2-10.8 (br s, 1H), 10.7-10.4 (br s, 1H), 8.58-8.3 (m, 2H), 7.62-7.42 (m, 2H), 7.41-7.22 (m, 2H), 4.2-3.82 (m, 4H), 2.28 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 99.15 por ciento, m/z = 310.0 (M+1)

HPLC: 97.14 por ciento

Ejemplo 136

Preparación de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-tieno-[3,2-c]-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (136A):



(136A)

Paso 1: Preparación del Intermediario de 1-(4-cloro-tieno-[3,2-c]-piridin-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-136a):

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 321.4 miligramos, 1.8142 milimoles) se hizo reaccionar con 3-bromo-4-cloro-tieno-[3,2-c]-piridina (500 miligramos, 1.9956 milimoles), 1,4-dioxano (50 mililitros), yoduro de cobre (34.4 miligramos, 0.1845 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (62.3 miligramos, 0.5434 milimoles), y fosfato de potasio (961.3 miligramos, 4.528 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 220 miligramos de la 1-(4-cloro-tieno-[3,2-c]-piridin-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (35.2 por ciento de rendimiento).

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.46-8.2 (dd, 2H), 7.8-7.6 (m, 1H), 7.3-7.2 (m, 2H), 4.2-4.0 (m, 4H), 2.4 (s, 3H)

Paso Final: Preparación de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-tieno-[3,2-c]-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (136A):

Se agregó zinc activado (417 miligramos, 6.380 milimoles) a una solución agitada de 1-(4-cloro-tieno-[3,2-c]-piridin-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-136a: 220 miligramos, 0.6380 milimoles) en ácido acético (10 mililitros). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en dicloro-metano). La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró

bajo presión reducida. Se agregó una solución acuosa de NH_3 al concentrado, y se extrajo con dicloro-metano. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida, para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 5 por ciento en dicloro-metano) proporcionó 80 miligramos del producto (40.6 por ciento de rendimiento).

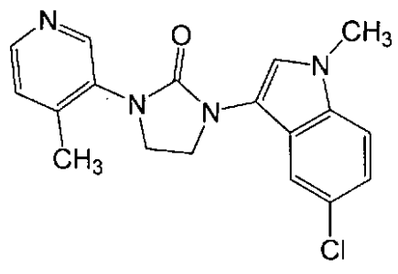
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.15 (s, 1H), 8.8-7.91 (m, 4H), 7.68 (s, 1H), 7.48-7.02 (m, 1H), 4.24-3.92 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 98.96 por ciento, m/z = 310.9 (M+1)

HPLC: 95.37 por ciento

Ejemplo: 137

Preparación de 1-(5-cloro-1-metil-1H-indol-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (137A):



(137A)

Paso 1: Preparación del Intermediario de 3-bromo-5-cloro-1-metil-1H-indol (I-137a):

Se agregó K_2CO_3 (1.39 gramos, 10.08 milimoles) a una solución agitada de 3-bromo-5-cloro-1H-indol (775 miligramos, 3.36 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (7.5 mililitros), y la mezcla

resultante se agitó durante 30 minutos. Esto fue seguido por la adición de yoduro de metilo (572.5 miligramos, 4.03 milimoles) a 0-5°C, y la agitación se continuó durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante TLC (acetato de etilo al 10 por ciento en hexano). La mezcla de reacción se dividió entre agua helada y dicloro-metano. La capa orgánica se concentró para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5 por ciento en hexano) proporcionó 530 miligramos del 3-bromo-5-cloro-1-metil-1H-indol (65 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 7.94-7.2 (m, 4H), 3.8 (s, 3H)

Paso Final: Preparación de 1-(5-cloro-1-metil-1H-indol-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (137A):

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 15, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.8465 milimoles) se hizo reaccionar con 3-bromo-5-cloro-1-metil-1H-indol (I-137a: 226.2 miligramos, 0.9311 milimoles), 1,4-dioxano (20 mililitros), yoduro de cobre (16.1 miligramos, 0.8465 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (30.6 mililitros, 0.255 milimoles), y fosfato de potasio (441 miligramos, 2.077 milimoles). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. El procesamiento de la reacción proporcionó 170 miligramos de la 1-(5-cloro-1-metil-1H-indol-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (58.9 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.68-8.18 (m, 2H), 7.7 (s, 1H),

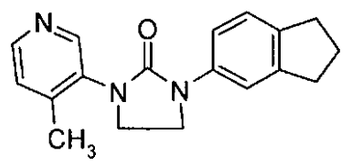
7.6-7.08 (m, 4H), 4.1-3.9 (br s, 4H), 3.78 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 100 por ciento, m/z = 340.8 (M+1)

HPLC: 96.1 por ciento

Ejemplo 138

Preparación de 1-Indan-5-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (138A):



(138A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.847 milimoles) se hizo reaccionar con 5-bromo-indano (248 miligramos, 1.0163 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (0.0161 gramos, 0.0842 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (0.028 gramos, 0.245 milimoles), y fosfato de potasio (538 miligramos, 2.537 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 45 miligramos del producto (20 por ciento de rendimiento).

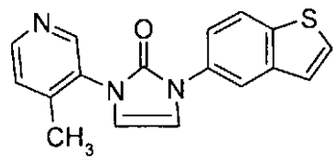
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.8-8.2 (m, 2H), 7.7-7.0 (m, 4H), 4.15-3.8 (m, 4H), 3.15-2.65 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.2-1.8 (m, 2H)

Pureza en la LCMS: 85.44 por ciento, m/z = 294.1 (M+1)

HPLC: 91.46 por ciento

Ejemplo 139

Preparación de 1-benzo-[b]-tiofen-5-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona (139A):



(139A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 500 miligramos, 2.825 milimoles) se hizo reaccionar con 5-bromo-benzo-[b]-tiofeno (661.86 miligramos, 3.12 milimoles), 1,4-dioxano (20 mililitros), yoduro de cobre (53.81 gramos, 0.2825 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (97.03 gramos, 0.8475 milimoles), y fosfato de potasio (1.796 gramos, 8.475 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1.2 por ciento en $CHCl_3$), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 40 miligramos del producto (4.61 por ciento de rendimiento).

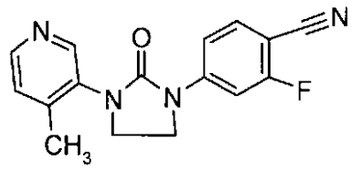
^1H RMN (CD_3OD, 300 MHz): δ 7.4-7.1 (m, 2H), 7.02-6.65 (m, 2H), 6.54-6.1 (m, 4H), 6.0-5.5 (m, 2H), 1.12 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 95.27 por ciento, m/z = 308.0 (M+1)

HPLC: 97.39 por ciento

Ejemplo 140

Preparación de 2-fluoro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo (140A):



(140A)

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a los procedimientos descritos para el Ejemplo (I-123a).

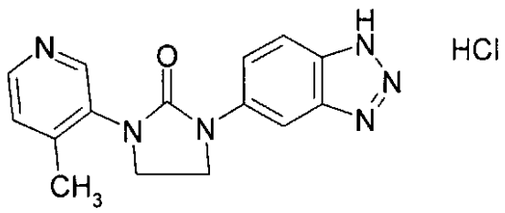
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.55 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.0-7.74 (m, 2H), 7.7-7.52 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 4.18-3.9 (m, 4H), 2.29 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 96.96 por ciento, m/z = 297.1 (M+1)

HPLC: 97.49 por ciento

Ejemplo 141

Preparación de clorhidrato de 1-(1H-benzotriazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (141A):



(141A)

Paso 1: Preparación del Intermediario de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-[1-(2-trimetil-silanil-etoxi-metil)-1H-benzotriazol-5-il]-imidazolidin-2-ona (I-141a):

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 175 miligramos, 0.9875 milimoles) se hizo reaccionar con 5-bromo-1-(2-

trimetil-silanil-etoxi-metil)-1H-benzotriazol (353 miligramos, 1.08634 milimoles), 1,4-dioxano (50 mililitros), yoduro de cobre (80.76 miligramos, 0.09875 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (33.9 miligramos, 0.2962 milimoles), y fosfato de potasio (524 miligramos, 2.4689 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 350 miligramos de la 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-[1-(2-trimetil-silanil-etoxi-metil)-1H-benzotriazol-5-il]-imidazolidin-2-ona (79 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.66-8.25 (m, 2H), 8.2-7.6 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 2H), 6.15-5.8 (d, 2H), 4.35-3.9 (m, 4H), 3.7-3.4 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 1.05-0.7 (m, 2H), 0.2 --0.2 (m, 9H)

Paso Final: Preparación de clorhidrato de 1-(1H-benzotriazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (141A):

Se agregó dioxano HCl (10 mililitros) a la 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-[1-(2-trimetil-silanil-etoxi-metil)-1H-benzotriazol-5-il]-imidazolidin-2-ona (I-141a: 350 miligramos, 0.78125 milimoles), y la mezcla resultante se agitó temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en dicloro-metano). La mezcla de reacción se concentró y se lavó con éter. El sólido formado se recolectó y se secó bajo presión reducida, para proporcionar 230 miligramos del producto (89.4 por ciento de rendimiento).

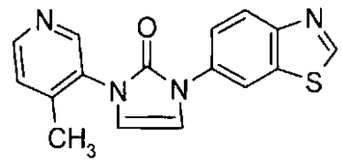
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.02 (s, 1H), 8.84-8.6 (m, 1H), 8.2-7.8 (m, 4H), 4.3-4.0 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 84.98 por ciento, m/z = 295.1 (M+1)

HPLC: 95.17 por ciento

Ejemplo 142

Preparación de 1-benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona (142A):



(142A)

Paso 1: Preparación del Intermediario de 1-benzotiazol-6-il-3-(2,2-dimetoxi-etil)-urea (I-142a):

Se agregaron trietil-amina (185 mililitros, 1.3315 milimoles) y trifosgeno (138 miligramos, 0.4660 milimoles) a una solución de benzotiazol-6-il-amina (200 miligramos, 1.3315 milimoles) en tetrahidrofurano (20 mililitros) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Esto fue seguido por la adición de 2,2-dimetoxi-etil-amina (173 mililitros, 1.5978 milimoles) en tetrahidrofurano y trietil-amina (185 mililitros, 1.3315 milimoles), y la agitación se continuó durante 18 horas adicionales a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante TLC (acetato de etilo al 50 por ciento en hexano). La mezcla de reacción se concentró, y el concentrado se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, una solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 por ciento de acetato de etilo)

proporcionó 300 miligramos de la 1-benzotiazol-6-il-3-(2,2-dimetoxi-etil)-urea (80.21 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.2 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 6.3 (s, 1H), 4.6-4.2 (m, 1H), 3.4-3.1 (m, 8H)

Pureza en la LCMS: 98.37 por ciento, m/z = 282.0 (M+1)

Paso 2: Preparación del Intermediario de 1-benzotiazol-6-il-1,3-dihidro-imidazol-2-ona (I-142b):

Se agregó H_2SO_4 1N (2 mililitros) a la 1-benzotiazol-6-il-3-(2,2-dimetoxi-etil)-urea (I-142a: 300 miligramos), y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 2 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y se basificó con una solución de KOH al 10 por ciento. El precipitado se recolectó, se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida, para proporcionar 170 miligramos de la 1-benzotiazol-6-il-1,3-dihidro-imidazol-2-ona (73.59 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 10.6-10.1 (br s, 1H), 9.35 (br s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.2-7.7 (m, 2H), 7.0 (s, 1H), 6.6 (s, 1H)

Pureza en la LCMS: 93.78 por ciento, m/z = 217.9 (M+1)

HPLC: 94.03 por ciento

Paso Final: Preparación de 1-benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona (142A):

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-benzotiazol-6-il-1,3-dihidro-imidazol-2-ona (I-142b:

170 miligramos, 0.7834 milimoles) se hizo reaccionar con 3-yodo-4-metil-piridina (172 miligramos, 0.7834 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (17 miligramos), trans-1,2-diamino-ciclohexano (34 miligramos), y fosfato de potasio (499 miligramos, 2.3502 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2-3 por ciento en $CHCl_3$), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 16 miligramos del producto (6.63 por ciento de rendimiento).

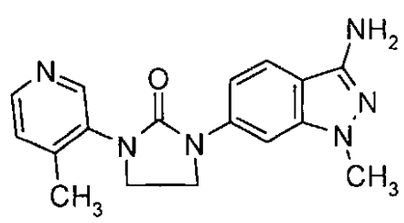
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.42 (s, 1H), 8.67-8.45 (d, 2H), 8.25-8.14 (d, 1H), 8.05-7.94 (m, 1H), 7.55-7.32 (m, 2H), 7.18-7.05 (d, 1H), 2.34 (s, 3H).

Pureza en la LCMS: 97.90 por ciento, m/z = 308.9 (M+1)

HPLC: 97.01 por ciento

Ejemplo 143

Preparación de 1-(3-amino-1-metil-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (143A):



(143A)

Se agregó metil-hidrazina (10 mililitros) a una solución agitada de 2-fluoro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo (I-123a: 240 miligramos, 0.80998 milimoles) en 2-metoxi-

etanol (20 mililitros). La mezcla resultante se agitó a 170°C durante 12 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. Se agregó hielo al concentrado, y el precipitado formado se recolectó y se secó bajo presión reducida, para proporcionar 180 miligramos del producto (69.2 por ciento de rendimiento).

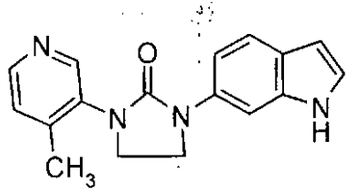
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.8-8.1 (d, 2H), 7.8-7.15 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 4.4-3.8 (m, 4H), 3.6 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 99.42 por ciento, m/z = 323.1 (M+1)

HPLC: 95.08 por ciento

Ejemplo 144

Preparación de 1-(1H-Indol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (144A):



(144A)

Paso 1: Preparación del Intermediario de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-indol-6-il]-imidazolidin-2-ona (I-144a):

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 130 miligramos, 0.00073 moles) se hizo reaccionar con 6-bromo-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-indol (200 miligramos, 0.00073 moles), 1,4-dioxano (20 mililitros), yoduro de cobre (13 miligramos, 0.000073

moles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (26 miligramos, 0.00021 moles), y fosfato de potasio (309 miligramos, 0.00146 moles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 94 miligramos de la 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-indol-6-il]-imidazolidin-2-ona (30.12 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.7-8.3 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.95-7.7 (m, 2H), 7.68-7.4 (m, 2H), 7.36-7.12 (m, 4H), 6.7-6.5 (s, 1H), 4.3-3.8 (m, 4H), 2.4 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 81.93 por ciento, m/z = 447.1 (M+1)

Paso Final: Preparación de 1-(1H-Indol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (144A):

Se agregó una solución de NaOH al 10 por ciento (10 mililitros) a una solución de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-indol-6-il]-imidazolidin-2-ona (I-144a: 94 miligramos) en etanol (10 mililitros). La mezcla resultante se calentó a reflujo a 90°C durante 1 hora. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se concentró y se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, una solución de salmuera, se secó y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en dicloro-metano) proporcionó 29 miligramos del producto (47.54 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (CD_3OD, 300 MHz): δ 8.7-8.2 (m, 2H), 7.9-7.0 (m, 5H),

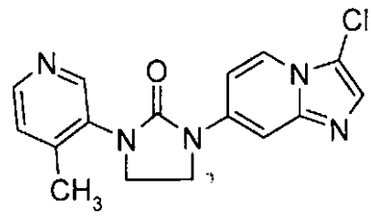
6.4 (s, 1H), 4.3-3.8 (m, 4H), 2.4 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 75.15 por ciento, m/z = 293.0 (M+1)

HPLC: 85.90 por ciento

Ejemplo 145

Preparación de 1-(3-cloro-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (145A):



(145A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 165 miligramos, 0.932 milimoles) se hizo reaccionar con 7-bromo-3-cloro-imidazo-[1,2-a]-piridina (278 miligramos, 1.21 milimoles), 1,4-dioxano (6 mililitros), yoduro de cobre (17.71 miligramos, 0.093 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (32.01 miligramos, 0.279 milimoles), y fosfato de potasio (493.96 miligramos, 2.33 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 20 miligramos del producto (6.57 por ciento de rendimiento).

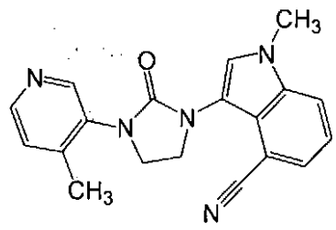
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 9.1-8.9 (m, 2H), 8.6-8.3 (m, 2H), 8.0-7.6 (m, 3H), 4.4-4.1 (m, 4H), 2.6 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 83.31 por ciento, m/z = 328.0 (M+1)

HPLC: 89.12 por ciento

Ejemplo 146

Preparación de 1-metil-3-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1H-indol-4-carbonitrilo (146A):



(146A)

Paso 1: Preparación del Intermediario de 3-bromo-1H-indol-4-carbonitrilo (I-146a):

Se agregó bromo en N,N-dimetil-formamida (0.796 gramos, 4.975 milimoles) a una solución agitada de 1H-indol-4-carbonitrilo (700 miligramos, 4.9295 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (15 mililitros) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (acetato de etilo al 10 por ciento en hexano). La mezcla de reacción se vertió en agua helada que contenía el 0.5 por ciento de amoníaco y el 0.5 por ciento de metabisulfito de sodio. El precipitado se recolectó, se lavó con agua fría y se secó, para proporcionar 850 miligramos del 3-bromo-1H-indol-4-carbonitrilo (78.41 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 12.1 (s, 1H), 8.02-7.49 (m, 3H), 7.42-7.2 (m, 1H)

Paso 2: Preparación del Intermediario de 3-bromo-1-metil-1H-

indol-4-carbonitrilo (I-146b):

El 3-bromo-1H-indol-4-carbonitrilo (I-146a: 500 miligramos, 2.272 milimoles) se agregó por goteo a una mezcla agitada de NaH (0.218 gramos, 9.0833 milimoles) en dimetil-formamida seca (15 mililitros) a 0°C durante un período de 10 minutos. Esto fue seguido por la adición de yoduro de metilo, y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (acetato de etilo al 10 por ciento en hexano). La mezcla de reacción se apagó con agua helada; el precipitado formado se recolectó y se secó, para proporcionar 0.400 gramos del producto crudo.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.8-7.0 (m, 4H), 3.82 (s, 3H)

Paso Final: Preparación del Intermediario de 1-metil-3-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1H-indol-4-carbonitrilo (146A):

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 110 miligramos, 0.621 milimoles) se hizo reaccionar con 3-bromo-1-metil-1H-indol-4-carbonitrilo (I-146b: 175 miligramos, 0.744 milimoles), 1,4-dioxano (15 mililitros), yoduro de cobre (11 miligramos, 0.0573 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (21 miligramos, 0.1843 milimoles), y carbonato de potasio (171 miligramos, 1.239 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 3 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 49 miligramos del 1-metil-3-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1H-indol-4-carbonitrilo (23.90 por ciento

de rendimiento).

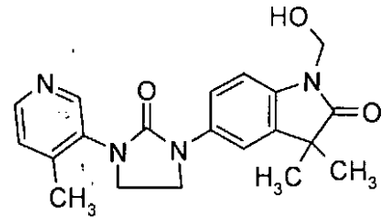
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.6 (s, 1H), 8.5-8.3 (m, 1H), 7.7-7.1 (m, 4H), 4.18-3.95 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 99.70 por ciento, m/z = 331.9 (M+1)

HPLC: 95.81 por ciento

Ejemplo 147

Preparación de 1-hidroxi-metil-3,3-dimetil-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona (147A):



(147A)

Paso 1: Preparación del Intermediario de 3,3-dimetil-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1-(2-trimetil-silanil-etoxi-metil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (I-147a):

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 0.123 gramos, 0.0007 moles) se hizo reaccionar con 5-yodo-3,3-dimetil-1-(2-trimetil-silanil-etoxi-metil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (0.29 gramos, 0.0007 moles), 1,4-dioxano (20 mililitros), yoduro de cobre (0.013 gramos, 0.00007 moles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (0.028 gramos, 0.00025 moles), y fosfato de potasio (356 miligramos, 0.00168 moles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de

etilo al 80 por ciento en hexano) proporcionó 170 miligramos de la 3,3-dimetil-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1-(2-trimetil-silanil-etoxi-metil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (52.14 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.6-8.4 (m, 2H), 7.5-7.0 (m, 4H), 5.2 (s, 2H), 4.2-3.9 (m, 4H), 3.6-3.4 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.4 (s, 6H), 1.1-0.7 (m, 2H), 0.2—0.2 (s, 9H)

Pureza en la LCMS: 88.56 por ciento, m/z = 467.2 (M+1)

Paso Final: Preparación de 1-hidroxi-metil-3,3-dimetil-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona (147A):

Se agregó dioxano HCl (4 mililitros) a la 3,3-dimetil-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1-(2-trimetil-silanil-etoxi-metil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (I-147a: 50 miligramos), y la mezcla resultante se agitó temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se basificó con una solución de bicarbonato, y se extrajo con dicloro-metano. La capa orgánica se concentró; el concentrado se recristalizó con dicloro-metano y hexano, y se secó, para proporcionar 37 miligramos del producto (94.87 por ciento de rendimiento).

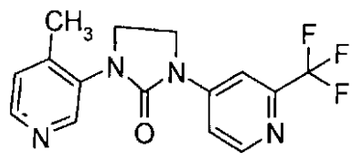
^{1}H RMN (CD_3OD, 300 MHz): δ 8.7-8.3 (m, 2H), 7.7-7.1 (m, 4H), 5.2 (s, 2H), 4.3-3.9 (m, 4H), 2.4 (s, 3H), 1.4 (s, 6H)

Pureza en la LCMS: 79.51 por ciento, m/z = 367.1 (M+1)

HPLC: 82.25 por ciento

Ejemplo 148

Preparación de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(2-trifluoro-metil-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona (163A):



(148A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 15, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.847 milimoles) se hizo reaccionar con 4-bromo-2-trifluoro-metil-piridina (229 miligramos, 1.017 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (16.13 miligramos, 0.0847 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (29.09 miligramos, 0.254 milimoles), y fosfato de potasio (44.89 miligramos, 2.117 milimoles). La mezcla resultante se calentó a 120°C durante 6 horas. El procesamiento de la reacción proporcionó 200 miligramos del producto (73.52 por ciento de rendimiento).

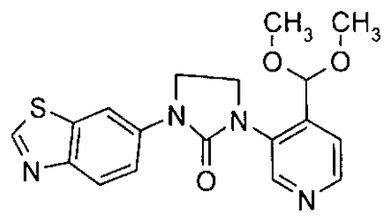
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.8-8.5 (m, 2H), 8.5-8.35 (m, 1H), 8.35-8.1 (br s, 1H), 7.8-7.6 (m, 1H), 7.5-7.25 (m, 1H), 4.3-3.8 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 98.05 por ciento, m/z = 323.0 (M+1)

HPLC: 98.13 por ciento

Ejemplo 149

Preparación de 1-benzotiazol-6-il-3-(4-dimetoxi-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (149A):



(149A)

Paso 1: Preparación del Intermediario de 3-bromo-4-dimetoxi-metil-piridina (I-149a):

Se agregó PTSA (834 miligramos, 4.384 milimoles) a una solución de 3-bromo-piridin-4-carbaldehído (600 miligramos, 3.2256 milimoles) en metanol (20 mililitros). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (acetato de etilo al 20 por ciento en hexano). La mezcla de reacción se concentró y se basificó con una solución de $NaHCO_3$. La mezcla de reacción se dividió entre agua y dicloro-metano. La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y el filtrado se concentró para proporcionar 700 miligramos de la 3-bromo-4-dimetoxi-metil-piridina (93.5 por ciento de rendimiento).

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.8-8.4 (m, 2H), 7.5 (s, 1H), 5.5 (s, 1H), 3.4 (s, 6H)

Paso Final: Preparación de 1-benzotiazol-6-il-3-(4-dimetoxi-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (149A):

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 590 miligramos, 2.7 milimoles) se hizo reaccionar con 3-bromo-4-

dimetoxi-metil-piridina (I-149a: 690 miligramos, 2.97 milimoles), 1,4-dioxano (50 mililitros), yoduro de cobre (51.46 miligramos, 0.27 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (93 miligramos, 0.81 milimoles), y fosfato de potasio (1.72 gramos, 8.1 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 510 miligramos del producto (51.2 por ciento de rendimiento).

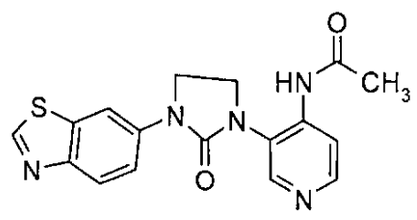
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.28 (s, 1H), 8.8-8.5 (m, 2H), 8.3 (s, 1H), 8.18-7.82 (m, 2H), 7.68-7.42 (br s, 1H), 5.6 (s, 1H), 4.25-3.85 (m, 4H), 3.3 (s, 6H)

Pureza en la LCMS: 98.35 por ciento, m/z = 371.2 (M+1)

HPLC: 96.82 por ciento

Ejemplo 150

Preparación de N-[3-(3-benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-piridin-4-il]-acetamida (150A):



(150A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 200 miligramos, 0.912 milimoles) se hizo reaccionar con N-(3-yodo-piridin-4-il)-acetamida (262 miligramos, 1.003 milimoles), 1,4-dioxano

(10 mililitros), yoduro de cobre (17.3 miligramos, 0.09 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (31.4 miligramos, 0.273 milimoles), y fosfato de potasio (581 miligramos, 2.73 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 75 miligramos del producto (23.36 por ciento de rendimiento).

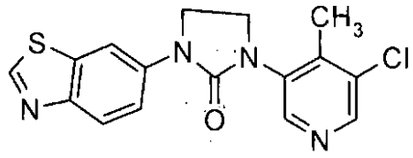
^1H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.75 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45-7.9 (m, 5H), 4.3-4.0 (m, 2H), 3.95-3.8 (m, 2H), 2.2 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 78.28 por ciento, m/z = 354.0 (M+1)

HPLC: 90.16 por ciento

Ejemplo 151

Preparación de 1-benzotiazol-6-il-3-(5-cloro-4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (151A):



(151A)

Empleando las mismas condiciones de reacción que en el Ejemplo 14, la 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 100 miligramos, 0.456 milimoles) se hizo reaccionar con 3-bromo-5-cloro-4-metil-piridina (94 miligramos, 0.456 milimoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (8.68 miligramos, 0.0456 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (15.66 miligramos, 0.1368 milimoles),

y fosfato de potasio (290.38 miligramos, 1.368 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante HPLC de preparación, proporcionó 52 miligramos del producto (34.21 por ciento de rendimiento).

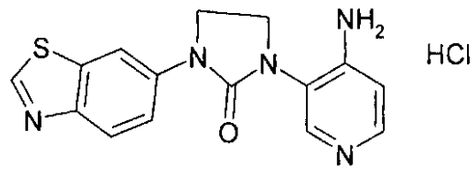
^{1}H RMN (CD_3OD, 300 MHz): δ 9.15 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.15-7.8 (m, 2H), 4.31-4.2 (m, 2H), 4.1-3.98 (m, 2H), 2.41 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 99.33 por ciento, m/z = 344.9 (M+1)

HPLC: 97.28 por ciento

Ejemplo 152

Preparación de sal de clorhidrato de 1-(4-amino-piridin-3-il)-3-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (152A):



(152A)

Se agregó HCl 6N (3 mililitros) a una solución de N-[3-(3-benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-piridin-4-il]-acetamida (150A: 70 miligramos, 0.198 milimoles) en etanol (3 mililitros), y la mezcla resultante se puso a reflujo a 65°C durante la noche. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se concentró, y el concentrado se lavó con dietil-éter y se secó, para proporcionar 20 miligramos del producto (29.02 por ciento de rendimiento).

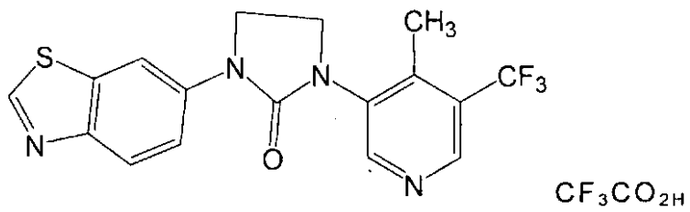
^{1}H RMN (CD_3OD, 300 MHz): δ 9.6 (s, 1H), 8.6-8.3 (m, 2H), 8.1 (s, 3H), 7.1-6.9 (m, 1H), 4.4-4.2 (m, 2H), 4.05-3.85 (m, 2H)

Pureza en la LCMS: 98.71 por ciento, m/z = 312.1 (M+1)

HPLC: 95.01 por ciento

Ejemplo 153

Preparación de 1-(benzo-[d]-tiazol-6-il)-3-(4-metil-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona, sal de ácido trifluoro-acético (153A):



(153A)

Preparación del material de partida de 3-bromo-4-metil-5-trifluoro-metil-piridina (SM-153a):

Se agregó butil-litio (1.9 mililitros, 3.044 milimoles) a una solución de DIPA (335.7 miligramos, 3.318 milimoles) en tetrahidrofurano (6 mililitros) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 10 minutos. Esto fue seguido por la adición de 3-bromo-5-trifluoro-metil-piridina (500. miligramos, 2.212 milimoles) en tetrahidrofurano (3 mililitros) a -100°C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos adicionales a -90°C, y esto fue seguido por la adición de yoduro de metilo (557.0 miligramos, 3.924 milimoles) en tetrahidrofurano (2 mililitros) a -78°C con agitación durante un período de 30 minutos. La reacción se monitoreó mediante TLC (acetato de etilo al 5 por ciento en hexano). La mezcla de reacción

se apagó con una solución acuosa de $NaHCO_3$, y se extrajo con acetato de etilo (100 mililitros). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 2 por ciento en hexano) proporcionó 95 miligramos del producto (17.92 por ciento de rendimiento).

LCMS: m/z = 239.8 (M+1)

Paso Final: Preparación de 1-(benzo-[d]-tiazol-6-il)-3-(4-metil-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona, sal de ácido trifluoro-acético (153A):

Empleando las mismas condiciones de reacción como se describen en el Ejemplo 14, la 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 80 miligramos, 0.365 milimoles) se hizo reaccionar con 3-bromo-4-metil-5-trifluoro-metil-piridina (SM-153a: 90 miligramos, 0.365 milimoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (6.95 miligramos, 0.0365 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (12.5 miligramos, 0.1095 milimoles), y fosfato de potasio (232.4 miligramos, 1.095 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante HPLC de preparación, proporcionó 5 miligramos del producto (3.6 por ciento de rendimiento).

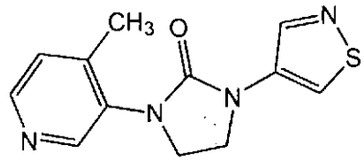
^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 9.05-8.65 (m, 3H), 8.35 (s, 1H), 8.25-8.05 (m, 1H), 7.78-7.58 (m, 1H), 4.32-4.12 (m, 2H), 4.12-3.91 (m, 2H), 2.49 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 100 por ciento, m/z = 378.9 (M+1)

HPLC: 93.5 por ciento

Ejemplo 154

Preparación de 1-(isotiazol-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (154A):



(154A)

Empleando las mismas condiciones de reacción como se describen en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.847 milimoles) se hizo reaccionar con 4-bromo-isotiazol (166 miligramos, 1.016 milimoles), 1,4-dioxano (15 mililitros), yoduro de cobre (16.09 miligramos, 0.0847 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (29 miligramos, 0.254 milimoles), y fosfato de potasio (540 miligramos, 2.541 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 120 miligramos del producto (54.54 por ciento de rendimiento).

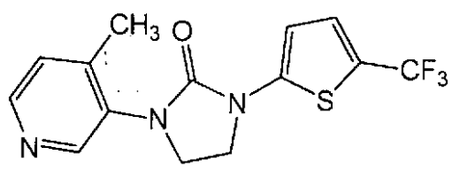
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.82 (s, 1H), 8.65-8.25 (m, 3H), 7.4-7.1 (m, 1H), 4.20-3.95 (m, 4H), 2.19 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 97.95 por ciento, m/z = 261.0 (M+1)

HPLC: 96.08 por ciento

Ejemplo 155

Preparación de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(5-(trifluoro-metil)-tiofen-2-il)-imidazolidin-2-ona (155A):



(155A)

Empleando las mismas condiciones de reacción como se describen en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 100 miligramos, 0.5643 milimoles) se hizo reaccionar con 2-bromo-5-trifluoro-metil-tiofeno (136.9 miligramos, 0.5925 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (10.75 miligramos, 0.0564 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (20.4 mililitros, 0.1693 milimoles), y fosfato de potasio (360 miligramos, 1.693 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 120 miligramos del producto (65 por ciento de rendimiento).

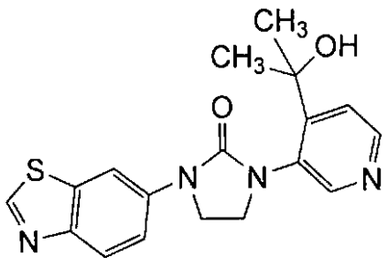
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.66-8.3 (m, 2H), 7.65-7.23 (m, 2H), 6.55 (d, 1H), 4.24-3.90 (m, 4H), 2.26 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 96.35 por ciento, m/z = 327.9 (M+1)

HPLC: 95.04 por ciento

Ejemplo 156

Preparación de 1-(benzo-[d]-tiazol-6-il)-3-(4-(2-hidroxi-propan-2-il)-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (156A):



(156A)

Preparación del material de partida de 2-(3-bromo-piridin-4-il)-propan-2-ol (SM-156a):

Se agregó butil-litio (10.28 mililitros, 16.455 milimoles) a una solución de DIPA (2.66 mililitros, 18.98 milimoles) en tetrahidrofurano (25 mililitros) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 10 minutos, seguido por la adición de 3-bromo-piridina (500 miligramos, 2.212 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros) a -100°C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos adicionales a -90°C, y esto fue seguido por la adición de acetona (1.675 mililitros, 22.78 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros) a -78°C con agitación durante un periodo de 1 hora. La reacción se monitoreó mediante TLC (acetato de etilo al 5 por ciento en hexano). La mezcla de reacción se apagó con una solución acuosa de $NaHCO_3$, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 15 por ciento en hexano) proporcionó 200 miligramos del 2-

(3-bromo-piridin-4-il)-propan-2-ol (11 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.7 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 1.7 (s, 6H)

Pureza en la LCMS: 89.57 por ciento, m/z = 215.9 (M+1)

Paso Final: Preparación de 1-(benzo-[d]-tiazol-6-il)-3-(4-(2-hidroxi-propan-2-il)-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (156A):

Empleando las mismas condiciones de reacción como se describen en el Ejemplo 14, la 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 125 miligramos, 0.57 milimoles) se hizo reaccionar con 2-(3-bromo-piridin-4-il)-propan-2-ol (SM-156a: 122.7 miligramos, 0.57 milimoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (10.85 miligramos, 0.057 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (19.57 miligramos, 0.171 milimoles), y fosfato de potasio (362.9 miligramos, 1.71 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante HPLC de preparación, proporcionó 38 miligramos del producto (19 por ciento de rendimiento).

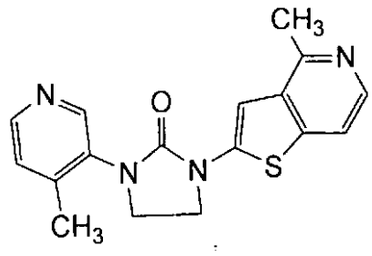
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.68 (s, 1H), 8.50-8.32 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.18-7.02 (m, 2H), 6.82 (dd, 1H), 4.55-4.42 (m, 1H), 4.32 (t, 2H), 3.7-3.6 (m, 2H), 1.74-1.58 (m, 6H)

Pureza en la LCMS: 97.84 por ciento, m/z = 354.9 (M+1)

HPLC: 95.61 por ciento

Ejemplo 157

Preparación de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(4-metiltieno-[3,2-c]-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona (157A):



(157A)

Se agregó tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio (33 miligramos, 0.0288 milimoles) a carbonato de potasio (120 miligramos, 0.8649 milimoles) previamente purgado con argón (30 minutos). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 15 minutos, seguido por la adición de 1-(4-cloro-tieno-[3,2-c]-piridin-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (98A: 100 miligramos, 0.2883 milimoles), y ácido metil-borónico (21 miligramos, 0.3459 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 3-4 por ciento en $CHCl_3$), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 10 miligramos del producto (16.39 por ciento de rendimiento).

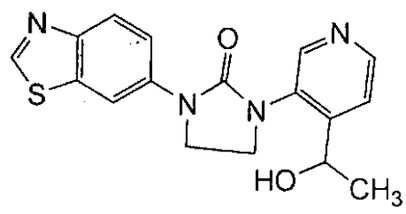
^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.7-8.35 (m, 2H), 8.35-8.2 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.4-3.9 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 96.01 por ciento, m/z = 324.9 (M+1)

HPLC: 96.32 por ciento

Ejemplo 158

Preparación de 1-(benzo-[d]-tiazol-6-il)-3-(4-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (158A):



(158A)

Empleando las mismas condiciones de reacción como se describen en el Ejemplo 14, la 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 150 miligramos, 0.6849 milimoles) se hizo reaccionar con 1-(3-bromo-piridin-4-il)-etanol (137.6 miligramos, 0.6849 milimoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (13.04 miligramos, 0.06849 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (23.52 miligramos, 0.205 milimoles), y fosfato de potasio (435.1 miligramos, 2.05 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 9 miligramos del producto (3.9 por ciento de rendimiento).

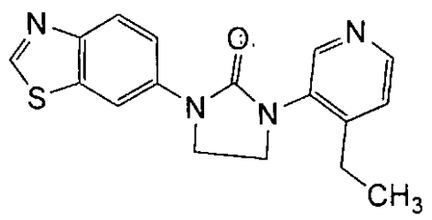
^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.92 (s, 1H), 8.65-8.54 (m, 2H), 8.32 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.70-7.62 (dd, 1H), 7.6 (d, 1H), 5.10-4.96 (m, 1H), 4.30-4.12 (m, 3H), 4.02-3.85 (m, 1H), 3.75-3.66 (br s, 1H), 1.60-1.45 (d, 3H)

Pureza en la LCMS: 98.20 por ciento, m/z = 340.9 (M+1)

HPLC: 91.15 por ciento

Ejemplo 159

Preparación de 1-(benzo-[d]-tiazol-6-il)-3-(4-etil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (159A):



(159A)

Empleando las mismas condiciones de reacción como se describen en el Ejemplo 14, la 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 600 miligramos, 2.739 milimoles) se hizo reaccionar con 3-bromo-4-etil-piridina (512 miligramos, 2.739 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (52 miligramos, 0.2739 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (94.08 miligramos, 0.82 milimoles), y fosfato de potasio (1.74 miligramos, 8.2 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 30 miligramos del producto (3.75 por ciento de rendimiento).

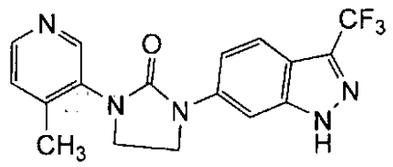
^{1}H RMN (CD_3OD, 300 MHz): δ 9.15 (s, 1H), 8.60-8.35 (m, 3H), 8.15-7.95 (m, 1H), 7.95-7.70 (m, 1H), 7.5 (d, 1H), 4.3-3.9 (m, 4H), 2.85-2.65 (q, 2H), 1.4-1.2 (t, 3H)

Pureza en la LCMS: 99.77 por ciento, m/z = 325.1 (M+1)

HPLC: 95.03 por ciento

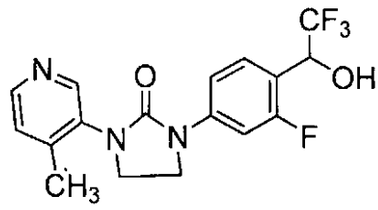
Ejemplo 160

Preparación de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(3-(trifluoro-metil)-1H-indazol-6-il)-imidazolidin-2-ona (160A):



(160A)

Paso 1: Preparación del Intermediario de 1-[3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-160a):



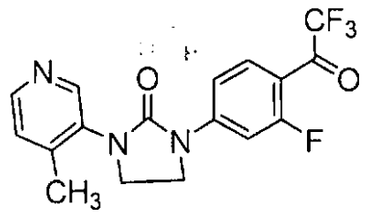
(I-160a)

Una solución 0.5 M de trimetil-trifluoro-metil-silano en tetrahidrofurano (6.68 mililitros, 3.344 milimoles), y K_2CO_3 (250 miligramos, 10.82 milimoles), se agregó al 2-fluoro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzaldehido (I-121a: 400 miligramos, 1.337 milimoles) en dimetil-formamida seca (5 mililitros), bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se monitoreó mediante cromatografía de capa delgada (metanol al 5 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se apagó con una solución de salmuera, y la capa de tetrahidrofurano se concentró. La capa

acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, para obtener el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2.5 por ciento en $CHCl_3$), seguida por lavado con hexano, proporcionó 325 miligramos del producto (65.92 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.56-8.00 (m, 2H), 7.75-7.45 (m, 2H), 7.36-7.08 (m, 2H), 5.38 (q, 1H), 4.55-4.24 (br s, 1H), 4.20-3.76 (m, 4H), 2.32 (s, 3H)

Paso 2: Preparación del Intermediario de 1-[3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-fenil]-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-160b):



(I-160b)

Se agregó MnO_2 (536 miligramos, 6.165 milimoles) a la 1-[3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-160a: 325 miligramos, 0.880 milimoles) en dicloro-metano (20 mililitros), bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 50°C durante la noche. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 5 por ciento en dicloro-metano). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y

se filtró a través de un cojín de Celite. El filtrado se lavó con $CHCl_3$, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El concentrado se lavó con hexano y se secó, para proporcionar 240 miligramos del producto (74.53 por ciento de rendimiento).

^1H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.8-8.2 (m, 2H), 7.98 (t, 1H), 7.86-7.50 (m, 2H), 7.46-7.25 (m, 1H), 4.40-3.75 (m, 4H), 2.28 (s, 3H).

Paso Final: Preparación de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(3-(trifluoro-metil)-1H-indazol-6-il)-imidazolidin-2-ona (160A):

Se agregaron ácido acético (0.1 mililitros, 1.36 milimoles) e hidrazina 1M en tetrahidrofurano (4 mililitros, 2.72 milimoles) a la 1-[3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-fenil]-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-160b: 100 miligramos, 0.272 milimoles) en tetrahidrofurano seco (2 mililitros). La mezcla resultante se agitó a 150°C durante la noche. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 5 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se dividió entre agua y cloroformo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 4 por ciento en $CHCl_3$), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 23 miligramos del producto (23.46 por ciento de rendimiento).

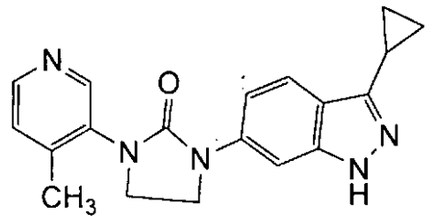
^1H RMN (CD_3OD, 300 MHz): δ 8.57-8.48 (br s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.86-7.70 (m, 2H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 4.34-4.12 (m, 2H), 4.12-3.90 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).

Pureza en la LCMS: 96.14 por ciento, m/z = 362.0 (M+1)

HPLC: 94.33 por ciento

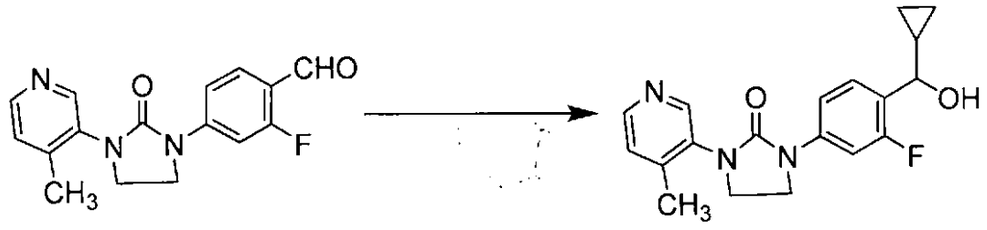
Ejemplo 161

Preparación de 1-(3-ciclopropil-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (161A):



(161A)

Paso 1: Preparación del Intermediario de 1-[4-(ciclopropil-hidroxi-metil)-3-fluoro-fenil]-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-161a):



(I-121a) (I-161a)

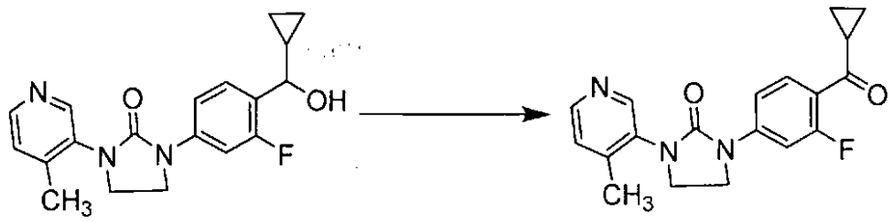
Una solución 0.5 M de bromuro de ciclopropil-magnesio en tetrahidrofurano (2.4 mililitros, 1.170 milimoles) se agregó por goteo al 2-fluoro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzaldehído (I-121a: 175 miligramos, 0.585 milimoles) en tetrahidrofurano seco (10 mililitros) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 5 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se apagó con una solución acuosa de NH_4Cl, y la capa de tetrahidrofurano se

concentró. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 3 por ciento en $CHCl_3$), seguida por lavado con hexano, proporcionó 200 miligramos del producto (99.41 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.72-8.28 (m, 2H), 7.70-7.48 (m, 2H), 7.42-7.25 (m, 2H), 5.30 (d, 1H), 4.48-4.20 (m, 1H), 4.18-3.82 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.2-1.0 (m, 1H), 0.7-0.1 (m, 4H)

Pureza en la LCMS: 97.58 por ciento, m/z = 342.3 (M+1)

Paso 2: Preparación del Intermediario de 1-(4-ciclopropan-carbonil-3-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-161b):



(I-161a) (I-161b)

Se agregó MnO_2 (357 miligramos, 41.055 milimoles) a la 1-[4-(ciclopropil-hidroxi-metil)-3-fluoro-fenil]-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-161a: 200 miligramos, 8.586 milimoles) en dicloro-metano (20 mililitros), bajo una atmósfera de nitrógeno, y se procesó de una manera similar a lo que se ha descrito anteriormente para el Ejemplo 160 (paso 2), para proporcionar 175 miligramos del producto (60.13 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.56 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.76-7.65 (m, 1H), 7.60-7.47 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.22-3.82 (m, 4H), 2.80-2.60 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.18-0.93 (m, 4H)

Pureza en la LCMS: 98.34 por ciento, m/z = 339.7 (M+1)

Paso Final: Preparación de 1-(3-ciclopropil-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (161A):

La 1-(4-ciclopropan-carbonil-3-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-161b: 175 miligramos, 0.516 milimoles) en una solución de hidrato de hidrazina (10 mililitros) se absorbió en un matraz de reacción. El matraz se puso a reflujo a 120°C durante la noche. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 5 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se dividió entre agua helada y cloroformo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 4 por ciento en $CHCl_3$), seguida por lavado con hexano y éter, proporcionó 55 miligramos del producto (31.97 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 12.42 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.85-7.28 (m, 4H), 4.28-3.80 (m, 4H), 2.6-2.1 (m, 4H), 1.04-0.80 (m, 4H)

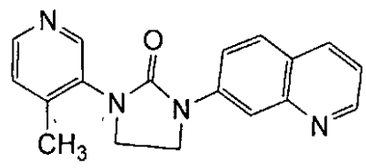
Pureza en la LCMS: 100.00 por ciento, m/z = 333.8 (M+1)

HPLC: 94.27 por ciento

Ejemplo 162

Preparación de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(quinolin-7-il)-imidazolidin-2-

ona (162A):



(162A)

Empleando las mismas condiciones de reacción como se describen en el Ejemplo 14, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 116 miligramos, 0.6554 milimoles) se hizo reaccionar con 7-bromo-quinolina (150 miligramos, 0.72098 milimoles), 1,4-dioxano (50 mililitros), yoduro de cobre (12.4 miligramos, 0.06554 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (22.5 miligramos, 0.19638 milimoles), y fosfato de potasio (347.3 gramos, 1.6365 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 130 miligramos del producto (65.3 por ciento de rendimiento).

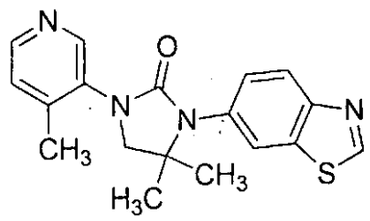
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.95-8.76 (m, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.48-8.22 (m, 3H), 8.06-7.82 (m, 2H), 7.50-7.32 (m, 2H), 4.32-4.12 (m, 2H), 4.10-3.90 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 99.57 por ciento, m/z = 305.0 (M+1)

HPLC: 93.16 por ciento

Ejemplo 163

Preparación de 3-benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (163A):



(163A)

Preparación del material de partida de 1-cloro-2-isocianato-2-metil-propano:

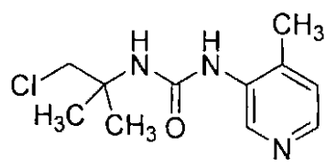
Se agregó por goteo $SOCl_2$ (5.22 gramos, 44.23 milimoles) a una solución agitada de ácido 3-cloro-2,2-dimetil-propiónico (5 gramos, 36.76 milimoles) en dicloro-metano (50 mililitros) a 0°C durante un período de 5 minutos. Esto fue seguido por la adición de dimetil-formamida (0.1 mililitros), y la mezcla resultante se calentó a 60°C durante 3 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 5 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se concentró, y el producto crudo (6 gramos) se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación.

Se agregó azida de sodio (4.64 gramos, 71.38 milimoles) a una solución de cloruro de 3-cloro-2,2-dimetil-propionilo (6 gramos, 35.71 milimoles) en 1,4-dioxano (15 mililitros), y agua (15 mililitros). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (acetato de etilo al 5 por ciento en hexano). La mezcla de reacción se extrajo con dietil-éter, y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 para proporcionar 3.5 gramos del producto (61.40 por ciento de rendimiento).

El 1-cloro-2-isocianato-2-metil-propano (3.5 gramos, 20

milimoles) en tolueno (35 mililitros) se puso en un matraz de reacción, y el matraz se calentó a 85°C durante 1.30 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (acetato de etilo al 5 por ciento en hexano). El producto crudo (3 gramos) se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación.

Preparación del Intermediario de 1-(2-cloro-1,1-dimetil-etil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-urea (I-163a):



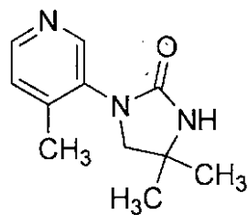
(I-163a)

La 4-metil-piridin-3-il-amina (1.98 gramos, 18.33 milimoles) se agregó a una solución de 1-cloro-2-isocianato-2-metil-propano (3 gramos, 20.40 milimoles) en tolueno (30 mililitros). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 5 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se filtró y el residuo se secó, para proporcionar 4.3 gramos del producto (87.75 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.70 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.9 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.4 (s, 6H)

Pureza en la LCMS: 76.36 por ciento, m/z = 242.0 (M+1)

Preparación del Intermediario de 4,4-dimetil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-163b):



(I-163b)

La 1-(2-cloro-1,1-dimetil-etil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-urea (I-163a: 1 gramo, 4.149 milimoles) en tetrahidrofurano seco (5 mililitros) se agregó por goteo a una mezcla agitada de NaH (298 miligramos, 6.208 milimoles) en tetrahidrofurano seco (10 mililitros), bajo una atmósfera de argón, durante un período de 10 minutos a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 5 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, para proporcionar 800 miligramos del producto (94.33 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (DMSO, 300 MHz): δ 8.4 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.3 (s, 6H)

Pureza en la LCMS: 100 por ciento, m/z = 205.7 (M+1)

Paso Final: Preparación de 3-benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (163A):

Empleando las mismas condiciones de reacción como se describen en el Ejemplo 14, la 4,4-dimetil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-163b: 150 miligramos, 0.731 milimoles) se hizo reaccionar con 6-yodo-benzotiazol (248 miligramos, 0.950 milimoles),

1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (13 miligramos, 0.0682 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (31 miligramos, 0.218 milimoles), y fosfato de potasio (387 miligramos, 1.825 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 30 miligramos del producto (12.14 por ciento de rendimiento).

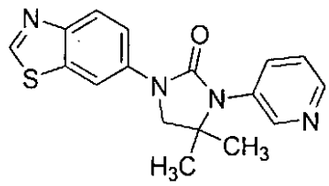
^{1}H RMN (CD_3OD, 300 MHz): δ 9.32 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.0-8.2 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.5 (s, 6H)

Pureza en la LCMS: 94.09 por ciento, m/z = 339.1 (M+1)

HPLC: 89.11 por ciento

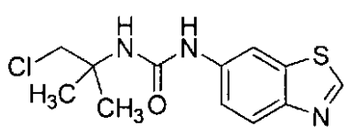
Ejemplo 164

Preparación de 1-benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (164A):



(164A)

Preparación del Intermediario de 1-benzotiazol-6-il-3-(2-cloro-1,1-dimetil-etil)-urea (I-164a):



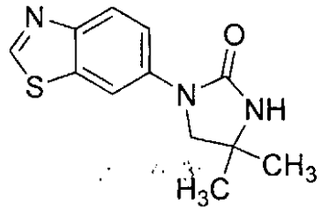
(I-164a)

La benzotiazol-6-il-amina (1.8 gramos, 12.00 milimoles) se agregó en porciones a una solución de 1-cloro-2-isocianato-2-metil-propano (2 gramos, 13.60 milimoles) en tolueno (20 mililitros) durante un período de 5 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 ½ días. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 5 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 630 miligramos del producto (16.57 por ciento de rendimiento).

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.85 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.20-7.15 (dd, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 1.49 (s, 6H)

Pureza en la LCMS: 98.84 por ciento, m/z = 283.9 (M+1)

Preparación del Intermediario de 1-benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (I-64b):



(I-164b)

La 1-benzotiazol-6-il-3-(2-cloro-1,1-dimetil-etil)-urea (I-164a: 620 miligramos, 2.18 milimoles) en tetrahidrofurano seco (5 mililitros) se agregó por goteo a una mezcla agitada de NaH (78 miligramos,

3.25 milimoles) en tetrahidrofurano seco (5 mililitros), bajo una atmósfera de argón durante un período de 10 minutos a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 5 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se dividió entre agua helada y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, para proporcionar 410 miligramos del producto (77.35 por ciento de rendimiento).

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.90 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.69-7.58 (dd, 1H), 5.0 (br s, 1H), 3.73 (s, 2H), 1.49 (s, 6H)

Pureza en la LCMS: 99.16 por ciento, m/z = 247.8 (M+1)

Paso Final: Preparación de 1-benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (164A):

Empleando las mismas condiciones de reacción como se describen en el Ejemplo 14, la 1-benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (I-164b: 100 miligramos, 0.4048 milimoles) se hizo reaccionar con 3-bromo-piridina (83 miligramos, 0.525 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (7 miligramos, 0.036 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (17 miligramos, 0.119 milimoles), y fosfato de potasio (214 miligramos, 1.009 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 15 miligramos del producto (11.45 por ciento de rendimiento).

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.90 (s, 1H), 8.7-8.5 (br s, 2H),

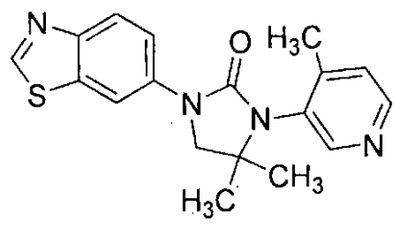
8.35 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.77-7.60 (m, 2H), 7.5-7.4 (m, 1H), 3.9 (s, 2H), 1.49 (s, 6H)

Pureza en la LCMS: 100 por ciento, m/z = 325.1 (M+1)

HPLC: 95.40 por ciento

Ejemplo 165

Preparación de 1-benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (165A):



(165A)

Empleando las mismas condiciones de reacción como se describen en el Ejemplo 14, la 1-benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (I-164b: 100 miligramos, 0.4048 milimoles) se hizo reaccionar con 3-yodo-4-metil-piridina (115 miligramos, 0.525 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (7 miligramos, 0.0368 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (18 miligramos, 0.1197 milimoles), y fosfato de potasio (214 miligramos, 1.0094 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 6 miligramos del producto (4.8 por ciento de rendimiento).

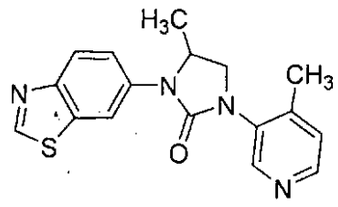
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.30 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.7-7.6 (dd, 1H), 3.8 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.49 (s, 6H)

Pureza en la LCMS: 94.22 por ciento, m/z = 339.1 (M+1)

HPLC: 86.98 por ciento

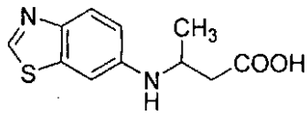
Ejemplo 166

Preparación de 3-benzotiazol-6-il-4-metil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (166A):



(166A)

Preparación del Intermediario de ácido 3-(benzotiazol-6-il-amino)-butírico (I-166a):



(I-166a)

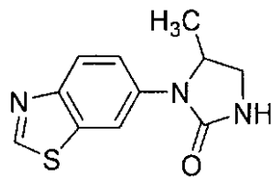
El etil-éster del ácido 3-amino-butírico (2 gramos, 15.27 milimoles), 6-yodo-benzotiazol (3.98 gramos, 15.27 milimoles), y carbonato de potasio (5.27 gramos, 38.18 milimoles) se disolvieron en N,N-dimetil-formamida (50 mililitros), y la mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 minutos. Esto fue seguido por la adición de yoduro de cobre (290 miligramos, 1.527 milimoles), y la mezcla resultante se calentó a 110°C durante la noche. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$), la cual mostró la presencia del material de partida. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 24 horas adicionales. La mezcla de

reacción se concentró, y se ajustó el pH a 5 utilizando ácido acético. La mezcla de reacción se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 800 miligramos del producto (22.22 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (DMSO, 300 MHz): δ 12.2 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 5.90-5.80 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.25-2.35 (m, 1H), 1.20 (d, 3H)

Pureza en la LCMS: 61.65 por ciento, m/z = 237.0 (M+1)

Preparación del Intermediario de 1-benzotiazol-6-il-5-metil-imidazolidin-2-ona (I-166b):



(I-166b)

Se agregó trietil-amina (1.129 gramos, 11.18 milimoles) a una mezcla de ácido 3-(benzotiazol-6-il-amino)-butírico (I-166a: 800 miligramos, 3.39 milimoles) en tolueno (30 mililitros), y la mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 minutos. Esto fue seguido por la adición de DPPA (2.796 gramos, 10.17 milimoles), y la mezcla resultante se calentó a 100°C durante la noche. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$), la cual mostró la presencia del material de partida. La mezcla de reacción

se calentó a 120°C durante las siguientes 24 horas. La mezcla de reacción se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 600 miligramos del producto (75.95 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (DMSO, 300 MHz): δ 9.25 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.0 (s, 1H), 4.6-4.5 (m, 1H), 3.6 (t, 1H), 3.0 (m, 1H), 1.2 (d, 3H)

Pureza en la LCMS: 81.90 por ciento, m/z = 234.0 (M+1)

Paso Final: Preparación de 3-benzotiazol-6-il-4-metil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (166A):

Empleando las mismas condiciones de reacción como se describen en el Ejemplo 14, la 1-benzotiazol-6-il-5-metil-imidazolidin-2-ona (I-166b: 150 miligramos, 0.644 milimoles) se hizo reaccionar con 3-yodo-4-metil-piridina (140.99 miligramos, 0.644 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (12.27 miligramos, 0.0644 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (27.43 miligramos, 0.193 milimoles), y fosfato de potasio (341 miligramos, 1.61 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1.5 por ciento en dicloro-metano) proporcionó 50 miligramos del producto (24.15 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.7-

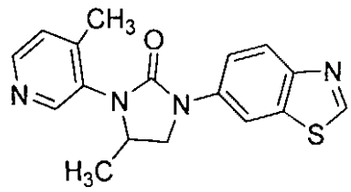
4.6 (m, 1H), 4.2-4.1 (m, 1H), 3.6-3.5 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.5 (d, 3H)

Pureza en la LCMS: 95.66 por ciento, m/z = 325.0 (M+1)

HPLC: 96.32 por ciento

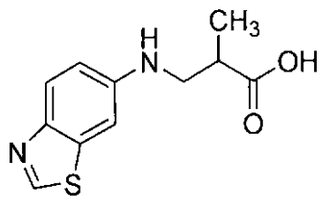
Ejemplo 167

Preparación de 1-benzotiazol-6-il-4-metil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (167A):



(167A)

Paso 1: Síntesis del Intermediario de ácido 3-(benzotiazol-6-il-amino)-2-metil-propiónico (I-167a):



(I-167a)

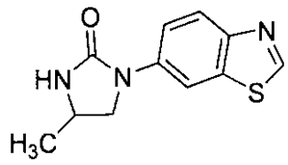
Se agregaron ácido 2-metil-acrílico (0.63 gramos, 0.00732 moles), y benceno-1,4-diol (0.029 gramos, 0.000266 moles) a una solución agitada de benzotiazol-6-il-amina (1 gramo, 0.00665 moles) en tolueno (6 mililitros), bajo una atmósfera de nitrógeno. La masa de reacción resultante se calentó a 70°C durante 72 horas, y adicionalmente a 100°C durante 48 horas. La reacción se monitoreó

mediante TLC (metanol al 5 por ciento en cloroformo). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 0.75 por ciento en cloroformo) proporcionó 0.43 gramos del producto (26.87 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO): δ 12.25 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.20-6.05 (bs, 1H), 3.45-3.3 (m, 1H), 3.15-3.0 (m, 1H), 2.7 (q, 1H), 1.15 (d, 3H)

LCMS: 100 por ciento, m/z = 237.3 (M+1)

Paso 2: Síntesis del Intermediario de 1-benzotiazol-6-il-4-metil-imidazolidin-2-ona (I-167b):



(I-167b)

El ácido 3-(benzotiazol-6-il-amino)-2-metil-propiónico (I-167a: 500 miligramos, 2.118 milimoles) se puso a reflujo con trietil-amina (1 mililitro, 6.989 milimoles), DPPA (1.75 gramos, 6.35 milimoles), y tolueno (10 mililitros) a 120°C en un tubo sellado, para proporcionar el producto crudo. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 5 por ciento en cloroformo). La purificación mediante

cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en cloroformo) proporcionó 350 miligramos del producto (71.42 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO): δ 9.25(s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.9 -7.8 (dd, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.05 (t, 1H), 3.9-3.8 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 1.2 (d, 3H)

LCMS: 100 por ciento, m/z = 233.8 (M+H)

Paso Final: Síntesis de 1-benzotiazol-6-il-4-metil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (167A):

Empleando las mismas condiciones de reacción y procesamiento como se describen en el Ejemplo 1, Paso 3, la 1-benzotiazol-6-il-4-metil-imidazolidin-2-ona (I-167b: 150 miligramos, 0.643 milimoles) se puso a reflujo con 3-yodo-4-metil-piridina (155 miligramos, 0.708 milimoles), yoduro de cobre (12.21 miligramos, 0.0643 milimoles), N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (27.39 miligramos, 0.192 milimoles), fosfato de potasio (341.5 miligramos, 1.607 milimoles), y 1,4-dioxano (5 mililitros) a 120°C durante 12 horas, para proporcionar el producto crudo. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en cloroformo). La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 3 por ciento en cloroformo), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 34 miligramos del producto (16.66 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.9 (s, 1H), 8.5-8.4 (bs, 2H), 8.35(d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.65(dd, 1H) 7.26 (s, 1H), 4.45-4.2 (m, 2H),

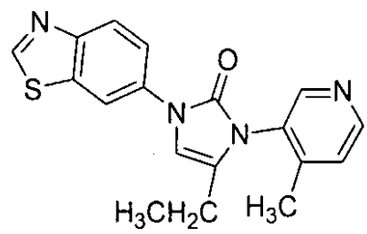
3.75 (t, 1H), 2.35(s, 3H), 1.34(d, 3H).

LCMS: 98.01 por ciento, m/z = 325 (M+1)

HPLC: 96.28 por ciento

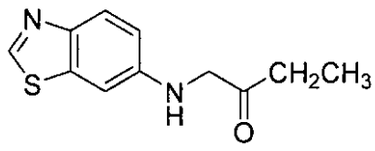
Ejemplo 168

Preparación de 1-benzotiazol-6-il-4-etil-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona (168A):



(168A)

Paso 1: Síntesis del Intermediario de 1-(benzotiazol-6-il-amino)-butan-2-ona (I-168a):



(I-168a)

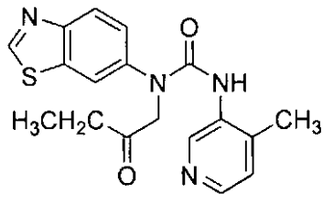
Se agregaron acetato de sodio (300 miligramos, 3.66 milimoles), y 1-bromo-butan-2-ona (0.373 mililitros, 3.66 milimoles), a una solución agitada de benzotiazol-6-il-amina (500 miligramos, 3.328 milimoles) en metanol (10 mililitros), bajo una atmósfera de nitrógeno. La masa de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (acetato de etilo al 20 por ciento en hexano). La mezcla de reacción

se filtró y el sólido recolectado se secó bajo presión reducida, para proporcionar 250 miligramos del producto (32 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 300MHz) δ: 8.9 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 6.9 (m, 1H), 6.3 (t, 1H), 4.1 (d, 2H), 2.5 (q, 2H), 1.0 (t, 3H)

LCMS: 50.40 por ciento, m/z = 221.0 (M+1).

Paso-2: Síntesis del Intermediario de 1-benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-1-(2-oxo-butil)-urea (I-168b):



(I-168b)

El fenil-éster del ácido (4-metil-piridin-3-il)-carbámico (165 miligramos, 0.727 milimoles), y 1-(benzotiazol-6-il-amino)-butan-2-ona (I-168a: 160 miligramos, 0.727 milimoles) en tolueno (10 mililitros) se pusieron a reflujo a 120°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 48 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 5 por ciento en cloroformo). La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se dividió entre agua y cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en cloroformo) proporcionó 185 miligramos del producto (71.98 por ciento de rendimiento).

LCMS: 99.81 por ciento, m/z = 355.2 (M+1)

Paso Final: Síntesis de 1-benzotiazol-6-il-4-etil-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona (168A):

La 1-benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-1-(2-oxo-butil)-urea (I-168b: 185 miligramos, 0.522 milimoles) en tolueno (15 mililitros) se puso a reflujo a 120°C durante 20 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 5 por ciento en cloroformo). La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2.5 por ciento en cloroformo), para proporcionar 50 miligramos del producto (28.57 por ciento de rendimiento).

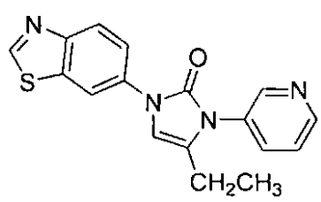
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.0 (s, 1H), 8.58-8.45 (m, 3H), 8.2 (d, 1H) 7.75 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 6.6 (s, 1H), 2.4-2.1 (m, 5H), 1.1 (t, 3H).

LCMS: 100 por ciento, m/z = 337 (M+1)

HPLC: 98.76 por ciento

Ejemplo 169

Preparación de 1-benzotiazol-6-il-4-etil-3-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazol-2-ona (169A):



(169A)

Se agregaron trietil-amina (0.2 mililitros, 1.219 milimoles), y

DPPA (0.3 mililitros, 1.219 milimoles) a una solución de ácido nicotínico (150 miligramos, 1.219 milimoles) en tolueno (12 mililitros), bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agitaron a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se dejó llegar al reflujo a 70°C durante 1.5 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 5 por ciento en dicloro-metano). Esto fue seguido por la adición de 1-(benzotiazol-6-il-amino)-butan-2-ona (I-168a: 241 miligramos, 1.097 milimoles) a temperatura ambiente. La masa de reacción resultante se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida, y el residuo crudo se dividió entre agua y dicloro-metano. La capa orgánica se lavó con agua, una solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1.5 por ciento en cloroformo), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 5 miligramos del producto (1.5 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.0 (s, 1H), 8.7 – 8.6 (m, 2H), 8.44 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.85 – 7.68 (m, 2H), 7.5 – 7.44 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 2.46 – 2.35 (q, 2H), 1.15 (t, 3H).

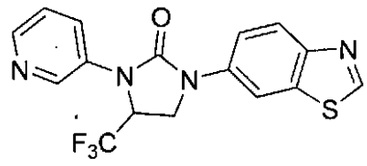
LCMS: 90.98 por ciento, m/z = 323.1 (M+1)

HPLC: 94.09 por ciento

Ejemplo 170

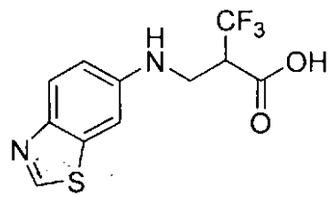
Preparación de 1-benzotiazol-6-il-3-piridin-3-il-4-trifluoro-metil-

imidazolidin-2-ona (170A):



(170A)

Paso-1: Síntesis del Intermediario de ácido 2-(benzotiazol-6-il-amino-metil)-3,3,3-trifluoro-propiónico (I-170a):



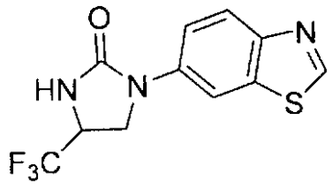
(I-170a)

La benzotiazol-6-il-amina (1 gramos, 6.66 milimoles) se hizo reaccionar con ácido 2-trifluoro-metil-acrílico (1.39 gramos, 9.99 milimoles), benceno-1,4-diol (51.3 miligramos, 0.46 milimoles), y tolueno (10 mililitros), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30 por ciento en hexano) proporcionó 380 miligramos del producto (19.67 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 13.8-13.0 (bs, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.95-6.85 (dd, 1H), 3.75-3.50 (m, 3H)

LCMS: 100 por ciento, m/z = 291.1 (M+1)

Paso-2: Síntesis del Intermediario de 1-benzotiazol-6-il-4-trifluoro-metil-imidazolidin-2-ona (I-170b):



(I-170b)

El ácido 2-(benzotiazol-6-il-amino-metil)-3,3,3-trifluoro-propiónico (I-170a: 380 miligramos, 1.3 milimoles) se puso a reflujo con trietil-amina (433.29 miligramos, 4.29 milimoles), DPPA (1.08 gramos, 3.9 milimoles), y tolueno (8 mililitros) a 110°C durante 72 horas, para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1.5 por ciento en cloroformo) proporcionó 40 miligramos del producto (10.72 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.93 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 5.68-5.58 (bs, 1H), 4.42-4.22 (m, 2H), 4.12-4.04 (m, 1H)

Paso Final: Síntesis de 1-benzotiazol-6-il-3-piridin-3-il-4-trifluoro-metil-imidazolidin-2-ona (170A)

Empleando las mismas condiciones de reacción y procesamiento como se describen en el Ejemplo 1, Paso 3, la 1-benzotiazol-6-il-4-trifluoro-metil-imidazolidin-2-ona (I-170b: 50 miligramos, 0.174 milimoles) se puso a reflujo con 3-bromo-piridina (33 miligramos, 0.209 milimoles), yoduro de cobre (3.3 miligramos, 0.0174 milimoles), ciclohexan-1,2-diamina (6 miligramos, 0.0522 milimoles), fosfato de potasio (110 miligramos, 0.522 milimoles), y

1,4-dioxano (2 mililitros) a 120°C durante 12 horas, para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en cloroformo), seguida por lavado con n-pentano, proporcionó 15 miligramos del producto (23.8 por ciento de rendimiento).

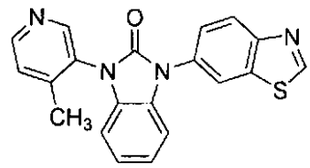
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.95(s, 1H), 8.92-8.4 (m, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.5 – 7.35 (bs, 1H), 5.1 – 4.9 (m, 1H), 4.4 (t, 1H), 4.25 (dd, 1H).

LCMS: 98.0 por ciento, m/z = 364.7 (M+1)

HPLC: 90.04 por ciento

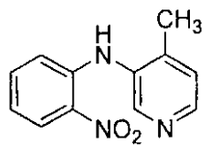
Ejemplo 171

Preparación de 1-benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-benzo-imidazol-2-ona (171A):



(171A)

Paso-1: Síntesis del Intermediario de (4-metil-piridin-3-il)-(2-nitro-fenil)-amina (I-171a):



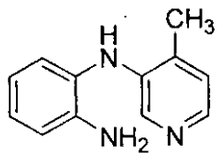
(I-171a)

Una solución de LiHMDS 1M (9.25 mililitros, 9.25 milimoles) en tetrahidrofurano, se agregó por goteo a una solución enfriada de 4-

metil-piridin-3-il-amina (1 gramo, 9.25 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agregó por goteo a una solución de 1-fluoro-2-nitro-benceno (0.98 mililitros, 9.25 milimoles) en tetrahidrofurano a 0°C. La masa de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se monitoreó mediante TLC (acetato de etilo al 50 por ciento en hexano). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50 por ciento en hexano), para proporcionar 600 miligramos del producto (28.32 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.3 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.40-7.25 (m, 2H), 6.85-6.75 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

Paso-2: Síntesis del Intermediario de N-(4-metil-piridin-3-il)-bencen-1,2-diamina (I-171b):



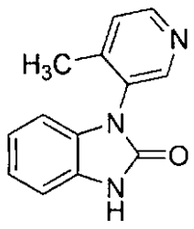
(I-171b)

Se cargó en porciones Pd/C al 10 por ciento (100 miligramos) a una solución de (4-metil-piridin-3-il)-(2-nitro-fenil)-amina (I-171a: 600 miligramos, 2.62 milimoles) en metanol (15 mililitros), bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (acetato de etilo al 80 por

ciento en hexano). La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida, para proporcionar 525 miligramos del producto (98.91 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO): δ 7.82 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.9-6.7 (m, 3H), 6.65-6.50 (m, 2H), 5.0-4.7 (bs, 2H), 2.2 (s, 3H)

Paso-3: Síntesis del Intermediario de 1-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-benzo-imidazol-2-ona (I-171c):



(I-171c)

Se agregó trietil-amina (0.76 mililitros, 5.276 milimoles) a una solución de N-(4-metil-piridin-3-il)-bencen-1,2-diamina (525 miligramos, 2.638 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros), bajo una atmósfera de nitrógeno. Esto fue seguido por la adición por goteo de trifosgeno (313 miligramos, 1.055 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros) a 0°C. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (acetato de etilo al 50 por ciento en hexano). La mezcla de reacción se apagó con hielo, y se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, una solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50 por ciento en hexano) proporcionó 270

miligramos del producto (46.37 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.9 (s, 1H), 8.15-8.05 (m, 2H), 7.80-7.65 (m, 3H), 6.7 (dd, 1H), 5.8 (dd, 1H), 1.9 (s, 3H)

Paso Final: Síntesis de 1-benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-benzo-imidazol-2-ona (171A):

Empleando las mismas condiciones de reacción y procesamiento como se describen en el Ejemplo 1, Paso 3, la 1-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-benzo-imidazol-2-ona (I-171c: 120 miligramos, 0.53 milimoles) se puso a reflujo con 6-yodo-benzotiazol (167 miligramos, 0.639 milimoles), yoduro de cobre (10.13 miligramos, 0.0533 milimoles), N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (22.7 miligramos, 0.159 milimoles), fosfato de potasio (339 miligramos, 0.015 milimoles), y 1,4-dioxano (5 mililitros) a 120°C durante 12 horas, para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en cloroformo), seguida por lavado con hexano proporcionó 20 miligramos del producto (10.5 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO): δ 9.55(s, 1H), 8.7-8.6 (m,2H), 8.54 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.3 – 7.1 (m, 3H), 6.9 – 6.8 (m, 1H), 2.2 (s, 3H).

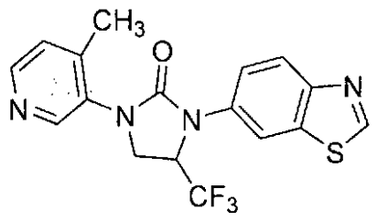
LCMS: 97.32 por ciento, m/z = 359.1(M+1)

HPLC: 95.78 por ciento

Ejemplo 172

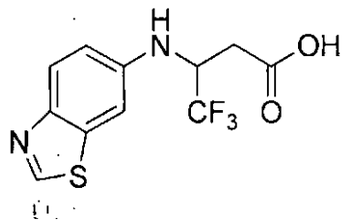
Preparación de 1-benzotiazol-6-il-4-metil-3-(4-metil-piridin-3-il)-

imidazolidin-2-ona (172A):



(172A)

Paso-1: Síntesis del Intermediario de ácido 3-(benzotiazol-6-il-amino)-4,4,4-trifluoro-butírico (I-172a):

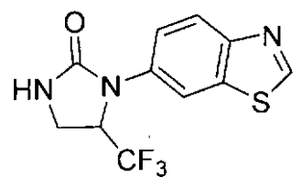


(I-172a)

La benzotiazol-6-il-amina (1 gramo, 0.006 moles) se hizo reaccionar con ácido 4,4,4-trifluoro-but-2-enoico (1.39 gramos, 0.009 moles), benceno-1,4-diol (0.05 gramos, 0.00046 moles), y tolueno (50 mililitros), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 15 por ciento en hexano) proporcionó 1.02 gramos del producto (53.68 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D_6): δ 12.6 (bs, 1H), 9.0 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.0 (dd, 1H), 6.6 (d, 1H), 4.8-4.6 (m, 1H), 2.9 (dd, 1H), 2.7-2.55 (m, 1H)

Paso-2: Síntesis del Intermediario de 1-benzotiazol-6-il-5-trifluoro-metil-imidazolidin-2-ona (I-172b):



(I-172b)

El ácido 3-(benzotiazol-6-il-amino)-4,4,4-trifluoro-butírico (I-172a: 1 gramo, 0.003 moles) se puso a reflujo con trietil-amina (0.4 gramos, 0.0041 moles), DPPA (1.1 gramos, 0.004 moles), y tolueno (510 mililitros) a 120°C, para proporcionar el producto crudo. La reacción se monitoreó mediante TLC (acetato de etilo al 80 por ciento en hexano). La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40 por ciento en hexano) proporcionó 0.62 gramos del producto (63.2 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (300MHz, DMSO-D_6): δ 9.4(s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.5 (s, 1H), 5.65-5.5 (m, 1H), 3.85 (t, 1H), 3.5 (dd, 1H)

LCMS: 100.0 por ciento, (m/z) = 288.2 (M+1)

Paso Final: Síntesis de 1-benzotiazol-6-il-4-metil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (172A)

Empleando las mismas condiciones de reacción y procesamiento como se describen en el Ejemplo 1, Paso 3, la 1-benzotiazol-6-il-5-trifluoro-metil-imidazolidin-2-ona (I-172b: 0.15 gramos, 0.0005 moles) se puso a reflujo con 3-yodo-4-metil-piridina (0.168 gramos, 0.0007 moles), yoduro de cobre (0.01 gramos,

0.00005 moles), N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (0.01 gramos, 0.000015 moles), fosfato de potasio (0.3 gramos, 0.001 moles), y 1,4-dioxano (20 mililitros) a 120°C durante 12 horas, para proporcionar el producto crudo. La reacción se monitoreó mediante TLC (100 por ciento de acetato de etilo). La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en dicloro-metano) proporcionó 75 miligramos del producto (39.47 por ciento de rendimiento).

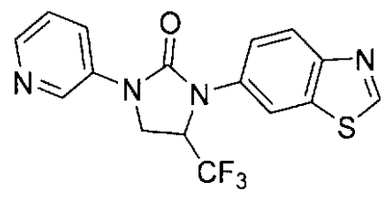
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.04 (s, 1H), 8.82 - 8.6 (bs, 1H), 8.5 – 8.3 (bs, 1H), 8.28 – 8.12 (m, 3H), 7.52 (dd, 1H), 7.4 – 7.28 (bs, 1H), 5.05 – 4.9 (m, 1H), 4.35 (t, 1H), 3.96 (dd, 1H), 2.4 (s, 3H).

LCMS: 98.43 por ciento, m/z = 378.7 (M+1)

HPLC: 96.49 por ciento

Ejemplo 173

Preparación de 3-benzotiazol-6-il-1-piridin-3-il-4-trifluoro-metil-imidazolidin-2-ona (173A):



(173A)

Empleando las mismas condiciones de reacción y procesamiento como se describen en el Ejemplo 1, Paso 3, la 1-benzotiazol-6-il-5-trifluoro-metil-imidazolidin-2-ona (I-172b: 0.1 gramos, 0.0004 moles) se puso a reflujo con 3-bromo-piridina (0.085

gramos, 0.0005 moles), yoduro de cobre (0.0076 gramos, 0.00004 moles), N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (0.017 gramos, 0.00012 moles), fosfato de potasio (0.22 gramos, 0.0012 moles), y 1,4-dioxano (20 mililitros) a 120°C durante 12 horas, para proporcionar el producto crudo. La reacción se monitoreó mediante TLC (100 por ciento de acetato de etilo). La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en dicloro-metano) proporcionó 54 miligramos del producto (45.2 por ciento de rendimiento).

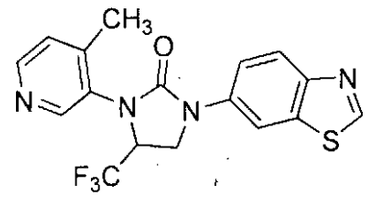
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.04 (s, 1H), 8.82 - 8.6 (bs, 1H), 8.5 – 8.36 (bs, 1H), 8.28 – 8.12 (m, 3H), 7.52 (dd, 1H), 7.4 – 7.28 (bs, 1H), 5.05 – 4.9 (m, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.1 (dd, 1H).

LCMS: 99.42 por ciento, m/z = 364.7 (M+1)

HPLC: 96.05 por ciento

Ejemplo 174

Preparación de 1-benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-4-trifluoro-metil-imidazolidin-2-ona (174A):



(174A)

La 1-benzotiazol-6-il-4-trifluoro-metil-imidazolidin-2-ona (I-170b: 100 miligramos, 0.348 milimoles) se hizo reaccionar con 3-yodo-4-metil-piridina (83.9 miligramos, 0.383 milimoles), $Pd_2(dba)_3$

(15.9 miligramos, 0.0174 milimoles), Xantphos (30.2 miligramos, 0.0528 milimoles), carbonato de cesio (170 miligramos, 0.152 milimoles), y 1,4-dioxano (10 mililitros), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en cloroformo), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 10 miligramos del producto (7.5 por ciento de rendimiento).

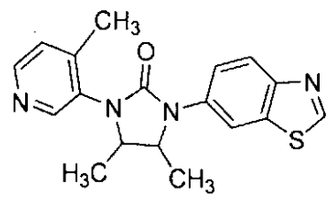
^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 9.2-9.05 (bs, 1H), 8.74-8.58 (bs, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.1-8.03 (m, 1H), 7.96 – 7.7 (m, 2H), 4.65 – 4.1 (m, 3H), 2.86 (s,3H).

LCMS: 95.13 por ciento, m/z = 379 (M+1)

HPLC: 76.33 por ciento

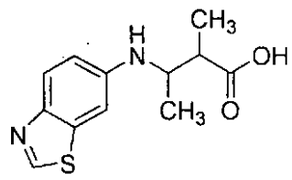
Ejemplo 175

Preparación de 1-benzotiazol-6-il-4,5-dimetil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (175A):



(175A)

Paso-1: Síntesis del Intermediario de ácido 3-(benzotiazol-6-il-amino)-2-metil-butírico (I-175a):

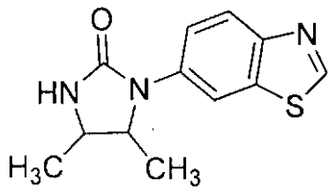


(I-175a)

La benzotiazol-6-il-amina (1 gramo, 6.667 milimoles) se hizo reaccionar con ácido 2-metil-but-2-enoico (1 gramo, 9.99 milimoles), benceno-1,4-diol (51.38 miligramos, 0.467 milimoles), y tolueno (6 mililitros), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50 por ciento en hexano) proporcionó 100 miligramos del producto (6.02 por ciento de rendimiento).

LCMS: 59.05 por ciento, m/z = 251 (M+1)

Paso-2: Síntesis del Intermediario de 1-benzotiazol-6-il-4,5-dimetil-imidazolidin-2-ona (I-175b):



(I-175b)

El ácido 3-(benzotiazol-6-il-amino)-2-metil-butírico (I-175a: 100 miligramos, 0.4 milimoles) se puso a reflujo con trietil-amina (0.067 mililitros, 0.48 milimoles), DPPA (0.107 mililitros, 6.35 milimoles), y tolueno (3 mililitros) a 120°C en un tubo sellado, para proporcionar el producto crudo. La reacción se monitoreó mediante TLC (acetato de etilo al 80 por ciento en hexano). La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40 por ciento en hexano) proporcionó 50 miligramos del producto (50.6 por ciento de rendimiento).

LCMS: 79.64 por ciento, m/z = 248 (M+1)

Paso Final: Síntesis de 1-benzotiazol-6-il-4,5-dimetil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (175A):

Empleando las mismas condiciones de reacción y procesamiento como se describen en el Ejemplo 1, Paso 3, la 1-benzotiazol-6-il-4,5-dimetil-imidazolidin-2-ona (I-175b: 50 miligramos, 0.202 milimoles) se puso a reflujo con 3-yodo-4-metil-piridina (44.33 miligramos, 0.202 milimoles), yoduro de cobre (3.85 miligramos, 0.0202 milimoles), N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (0.0095 mililitros, 0.061 milimoles), fosfato de potasio (107.2 miligramos, 0.506 milimoles), y 1,4-dioxano (5 mililitros) a 120°C durante 16 horas, para proporcionar el producto crudo. La reacción se monitoreó mediante TLC (100 por ciento de acetato de etilo). La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 60 por ciento en hexano), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 6 miligramos del producto (8.76 por ciento de rendimiento).

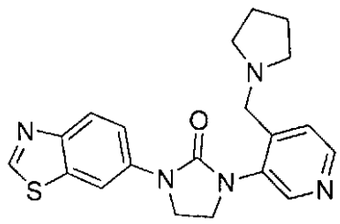
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.95 (s, 1H), 8.5 – 8.4 (m, 2H), 8.16 – 8.1 (m, 2H), 7.59-7.5 (dd, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.2 – 4.1 (m, 1H), 3.92 – 3.82 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.46 (d, 3H), 1.3 (d, 3H).

LCMS: 100.00 por ciento, m/z = 339 (M+1)

HPLC: 95.46 por ciento

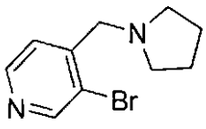
Ejemplo 176

Preparación de 1-benzotiazol-6-il-3-(4-pirrolidin-1-il-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (176A):



(176A)

Paso 1: Síntesis del Intermediario de 3-bromo-4-pirrolidin-1-il-metil-piridina (I-176a):



(I-176a)

Se agregó ácido acético (0.1 mililitros) a una solución agitada de 3-bromo-piridin-4-carbaldehído (220 miligramos, 1.18 milimoles), y pirrolidina (0.11 mililitros, 1.34 milimoles) en dicloro-etano (15 mililitros), bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Esto fue seguido por la adición de $NaBH(OAc)_3$ (342 miligramos, 1.612 milimoles) a 0°C durante un período de 10 minutos. La masa de reacción resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante TLC (acetato de etilo al 30 por ciento en hexano). La mezcla de reacción se lavó con una solución de $NaHCO_3$ y se extrajo utilizando acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, para proporcionar 275 miligramos del producto (98.2 por ciento de rendimiento).

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.63 (s, 1H), 8.46 (dd, 1H), 7.49

(d, 1H), 7.27 (d, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.6 (m, 4H), 1.84 (m, 4H)

Paso Final: Síntesis de 1-benzotiazol-6-il-3-(4-pirrolidin-1-il-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (176A):

Empleando las mismas condiciones de reacción y procesamiento como se describen en el Ejemplo 1, Paso 3, la 3-bromo-4-pirrolidin-1-il-metil-piridina (I-176a: 290 miligramos, 1.205 milimoles) se puso a reflujo con 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 220 miligramos, 1.004 milimoles), yoduro de cobre (19 miligramos, 0.1004 milimoles), N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (42.7 miligramos, 0.301 milimoles), fosfato de potasio (640 miligramos, 3.012 milimoles), y 1,4-dioxano (15 mililitros) a 120°C durante 12 horas, para proporcionar el producto crudo. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 5 por ciento en dicloro-metano). La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 5 por ciento en cloroformo), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 72 miligramos del producto (18.9 por ciento de rendimiento).

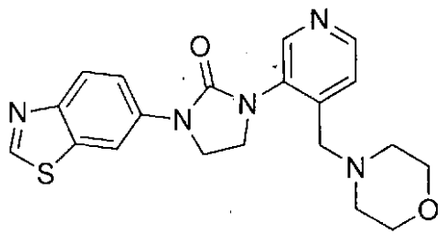
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.9 (s, 1H), 8.6-8.5 (m, 2H), 8.38 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H) 7.54(d, 1H), 4.2-3.95 (m, 4H), 3.7 (s, 2H), 2.5 (bs, 4H), 1.8(m, 4H).

LCMS: 98.39 por ciento, m/z = 380.1 (M+1)

HPLC: 99.11 por ciento

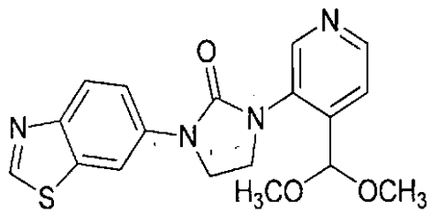
Ejemplo 177

Preparación de 1-benzotiazol-6-il-3-(4-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (177A):



(177A)

Paso 1: Síntesis del Intermediario de 1-benzotiazol-6-il-3-(4-dimetoxi-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-177a):



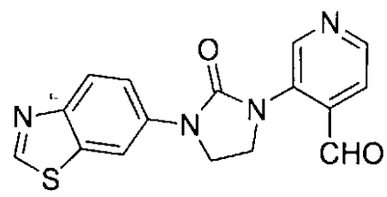
(I-177a)

Empleando las mismas condiciones de reacción y procesamiento como se describen en el Ejemplo 1, Paso 3, la 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 515 miligramos, 2.35 milimoles) se puso a reflujo con 3-bromo-4-dimetoxi-metil-piridina (600 miligramos, 2.584 milimoles), yoduro de cobre (44.7 miligramos, 0.2312 milimoles), N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (80.8 miligramos, 0.7405 milimoles), fosfato de potasio (1.4 gramos, 7.046 milimoles), y 1,4-dioxano (20 mililitros) a 110°C durante 12 horas, para proporcionar el producto crudo. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en cloroformo). La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en cloroformo) proporcionó 460 miligramos

del producto (52.9 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.9 (s, 1H), 8.6 (bs, 2H), 8.4 (d, 1H), 8.14-8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.64-7.6 (bs, 1H), 5.7 (s, 1H), 4.2-4.12 (m, 2H), 4.0-3.95 (m, 2H), 3.35 (s, 6H)

Paso 2: Síntesis de 3-(3-benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-piridin-4-carbaldehído (I-177b):



(I-177b)

Se agregó PTSA (2.2 gramos, 11.672 milimoles) a una solución agitada de 1-benzotiazol-6-il-3-(4-dimetoxi-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-177a: 460 miligramos, 1.2418 milimoles) en acetona (20 mililitros) y agua (20 mililitros). La masa de reacción resultante se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 5 por ciento en cloroformo). La mezcla de reacción se concentró, el residuo se diluyó con agua helada, se basificó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo utilizando acetato de etilo. La capa acuosa se filtró y el sólido recolectado se secó bajo presión reducida. El sólido se disolvió en metanol y cloroformo, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida, para proporcionar 400 miligramos del producto (99.5 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO): δ 9.9 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 8.9 (s,

1H), 8.62 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 4.3-4.15 (m, 4H)

Paso Final: Síntesis de 1-benzotiazol-6-il-3-(4-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (177A):

Se agregó morfolina (0.032 mililitros, 0.3699 milimoles) a una solución agitada de 3-(3-benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-piridin-4-carbaldehído (I-177b: 100 miligramos, 0.3082 milimoles) en ácido acético (2 mililitros), y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Esto fue seguido por la adición de $NaBH(OAc)_3$ (98 miligramos, 0.4624 milimoles). La masa de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en cloroformo). La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se agregó hielo, se basificó utilizando una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo utilizando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, una solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en cloroformo), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 25 miligramos del producto (20.6 por ciento de rendimiento).

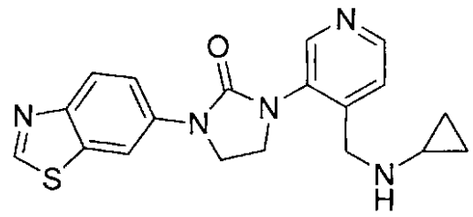
^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.9 (s, 1H), 8.58-8.5 (m, 2H), 8.34(d, 1H), 8.12(d, 1H) 7.7 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 4.2-4.14(m, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.7 (t, 4H), 3.6 (s, 2H), 2.44(t, 4H) .

LCMS: 99.10 por ciento, m/z = 396.1 (M+1)

HPLC: 95.64 por ciento

Ejemplo 178

Preparación de 1-benzotiazol-6-il-3-(4-ciclopropil-amino-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (178A):



(178A)

El 3-(3-benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-piridin-4-carbaldehído (I-177b: 100 miligramos, 0.3083 milimoles) se hizo reaccionar con $NaBH(OAc)_3$ (98 miligramos, 0.4624 milimoles), ciclopropil-amina (0.032 mililitros, 0.462 milimoles), y ácido acético (5 mililitros) a temperatura ambiente durante 12 horas, para proporcionar el producto crudo. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 5 por ciento en cloroformo). La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en cloroformo), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 13 miligramos del producto (11.6 por ciento de rendimiento).

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.9 (s, 1H), 8.6-8.5 (m, 2H), 8.35(s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H) 7.5 (d, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.05(m, 2H), 3.9 (s, 2H), 2.25-2.15 (m, 1H), 0.5-0.3 (m, 4H).

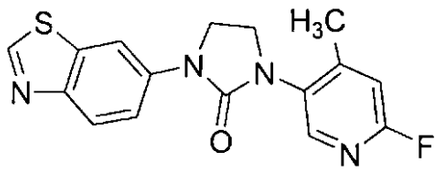
LCMS: 98.17 por ciento, m/z = 366.1 (M+1)

HPLC: 93.36 por ciento

Ejemplo 179

Preparación de 1-benzotiazol-6-il-3-(6-fluoro-4-metil-piridin-3-il)-

imidazolidin-2-ona (179A):



(179A)

La 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 150 miligramos, 0.6849 milimoles) se hizo reaccionar con 5-bromo-2-fluoro-4-metil-piridina (130 miligramos, 0.6849 milimoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (13 miligramos, 0.06849 milimoles), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (32.3 mililitros, 0.2054 milimoles), y fosfato de potasio (362.9 miligramos, 1.7122 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 60 por ciento en hexano) proporcionó 65 miligramos del producto (28.9 por ciento de rendimiento).

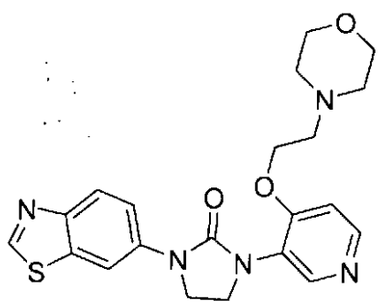
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.9 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.16-8.1 (m, 2H), 7.68 (dd, 1H), 6.9 (d, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 2.4 (s, 3H).

LCMS: 98.93 por ciento, m/z = 328.9 (M+1)

HPLC: 98.02 por ciento

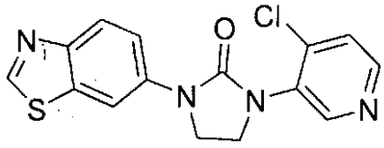
Ejemplo 180

Preparación de 1-benzotiazol-6-il-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona (180A):



(180A)

Paso 1: Preparación del Intermediario de 1-benzotiazol-6-il-3-(4-cloro-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-180a):



(I-180a)

Empleando las mismas condiciones de reacción y procesamiento como se describen en el Ejemplo 1, Paso 3, la 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 800 miligramos, 3.653 milimoles) se puso a reflujo con 3-bromo-4-cloro-piridina (879 miligramos, 4.566 milimoles), yoduro de cobre (70 miligramos, 0.365 milimoles), ciclohexan-1,2-diamina (125 miligramos, 1.0958 milimoles), fosfato de potasio (2.32 gramos, 10.958 milimoles), y 1,4-dioxano (50 mililitros) a 110°C durante 12 horas, para proporcionar el producto crudo. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en cloroformo). La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1.5 por ciento en cloroformo) proporcionó 715 miligramos del producto (60

por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.9 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 4.22 – 4.14 (m, 2H), 4.06 – 4.0 (m, 2H).

LCMS: 96.70 por ciento, m/z = 331 (M+1)

HPLC: 95.64 por ciento.

Paso Final: Síntesis de 1-benzotiazol-6-il-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona (180A):

La 1-benzotiazol-6-il-3-(4-cloro-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-180a: 100 miligramos, 0.3023 milimoles) se puso a reflujo con 2-morfolin-4-il-etanol (60 miligramos, 0.4534 milimoles), hidróxido de potasio (68 miligramos, 1.2092 milimoles), carbonato de potasio (42 miligramos, 0.3023 milimoles), 18-corona-éter (8 miligramos, 0.0302 milimoles), y tolueno (3 mililitros) a 120°C, para proporcionar el producto crudo. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en cloroformo). La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 3.5 por ciento en cloroformo), seguida por lavado con lavado con hexano y éter proporcionó 8.5 miligramos del producto (6.6 por ciento de rendimiento).

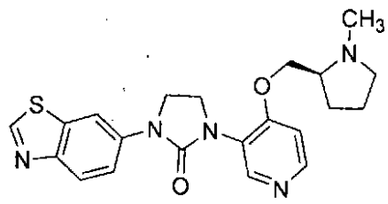
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.9 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.54(d, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.1 (d, 1H) 7.7 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.24(t, 2H), 4.32- 3.94(m, 4H), 3.64 (t, 4H), 2.82(t, 2H), 2.58-2.48 (m, 4H)

LCMS: 94.37 por ciento, m/z = 426 (M+1)

HPLC: 91.83 por ciento

Ejemplo 181

Preparación de 1-benzotiazol-6-il-3-[4-(1-metil-pirrolidin-2-il-metoxi)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona (181A):



(181A)

La 1-benzotiazol-6-il-3-(4-cloro-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-180a: 100 miligramos, 0.3023 milimoles), se agregó a una mezcla agitada de KOH (68 miligramos, 1.2092 milimoles), K_2CO_3 (42 miligramos, 0.3023 milimoles), y tolueno (3 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Esto fue seguido por la adición de (1-metil-pirrolidin-2-il)-metanol (52 miligramos, 0.4534 milimoles), y 18-corona-éter (8 miligramos, 0.0302 milimoles), y la mezcla resultante se puso a reflujo durante 24 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se concentró, y el concentrado se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante HPLC de preparación, proporcionó 6 miligramos del producto (5 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.9 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.1 (d, 1H) 7.7 (dd, 1H), 6.9 (d, 1H), 4.2-3.9 (m, 7H), 3.1 (t, 1H), 2.7 (bs, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.35-2.2 (m, 1H), 2.05-

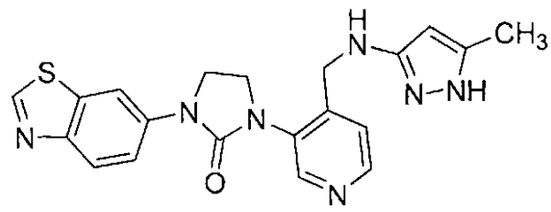
1.95 (m, 1H), 1.85-1.7 (m, 2H).

LCMS: 100 por ciento, m/z = 410 (M+1)

HPLC: 96.12 por ciento

Ejemplo 182

Preparación de 1-benzotiazol-6-il-3-{4-[(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-metil]-piridin-3-il}-imidazolidin-2-ona (182A):



(182A)

El 3-(3-benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-piridin-4-carbaldehído (I-177b: 100 miligramos, 0.308 milimoles) se hizo reaccionar con $NaBH(OAc)_3$ (131 miligramos, 0.616 milimoles), 5-metil-1H-pirazol-3-il-amina (40 miligramos, 0.370 milimoles), y ácido acético (10 mililitros), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 5 por ciento en $CHCl_3$), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 4 miligramos del producto (7.7 por ciento de rendimiento).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 9.18 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.6 (d, 1H), 5.5(s, 1H), 4.5 (s, 2H), 4.3-4.05 (m, 4H), 2.15 (s, 3H).

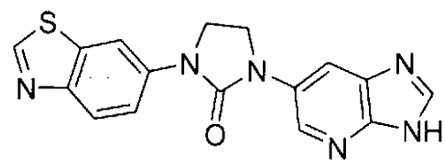
LCMS: 100 por ciento, m/z = 405.9 (M+1)

HPLC: 80.60 por ciento

287

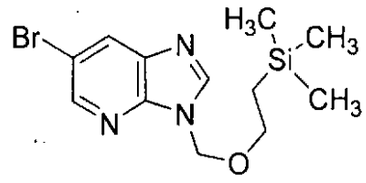
Ejemplo 183

Preparación de 1-benzotiazol-6-il-3-(3H-imidazo-[4,5-b]-piridin-6-il)-imidazolidin-2-ona (183A):



(183A)

Paso 1: Síntesis del Intermediario de 6-bromo-3-(2-trimetil-silanil-etoxi-metil)-3H-imidazo-[4,5-b]-piridina (I-183a):



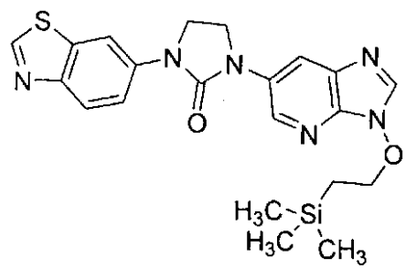
(I-183a)

El (2-cloro-metoxi-etil)-trimetil-silano (508.6 miligramos, 3.0456 milimoles), una cantidad catalítica de cloruro de bencil-trietil-amonio y NaOH (203.04 miligramos, 5.076 milimoles), se agregaron a una solución de 6-bromo-3H-imidazo-[4,5-b]-piridina (500 miligramos, 2.538 milimoles) en dicloro-metano (10 mililitros) a 0°C. La mezcla resultante se agitó temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (acetato de etilo al 80 por ciento en hexano). La mezcla de reacción se dividió entre dicloro-metano y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20

por ciento en hexano) proporcionó 120 miligramos del producto (14.4 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.48 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.7-3.5 (t, 2H), 1.0-0.9 (t, 2H), -0.09-0.00 (m, 9H).

Paso 2: Síntesis del Intermediario de 1-benzotiazol-6-il-3-[3-(2-trimetil-silanil-etoxi)-3H-imidazo-[4,5-b]-piridin-6-il]-imidazolidin-2-ona (I-183b):



(I-183b)

La 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 80.3 miligramos, 0.3669 milimoles) se hizo reaccionar con 6-bromo-3-(2-trimetil-silanil-etoxi-metil)-3H-imidazo-[4,5-b]-piridina (I-183a: 120 miligramos, 0.3669 milimoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (6.9 miligramos, 0.03669 milimoles), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (17.3 mililitros, 0.1100 milimoles), y fosfato de potasio (194.4 miligramos, 0.9172 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en dicloro-metano) proporcionó 100 miligramos del producto (58.4 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.0-8.8 (m, 2H), 8.5-8.1 (m, 4H),

7.7 (d, 1H), 5.7 (bs, 2H), 4.2 (bs, 4H), 3.6 (t, 2H), 0.95 (t, 2H), -0.09-0.00 (m, 9H).

Paso Final: Síntesis de 1-benzotiazol-6-il-3-(3H-imidazo-[4,5-b]-piridin-6-il)-imidazolidin-2-ona (183A):

Se agregó 1,4-dioxano HCl (5 mililitros) a la 1-benzotiazol-6-il-3-[3-(2-trimetil-silanil-etoxi)-3H-imidazo-[4,5-b]-piridin-6-il]-imidazolidin-2-ona (I-183b: 100 miligramos, 0.2145 milimoles), y la mezcla resultante se agitó temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en dicloro-metano). La mezcla de reacción se concentró y se lavó con dietil-éter. La purificación mediante HPLC de preparación, proporcionó 20 miligramos del producto (25.4 por ciento de rendimiento).

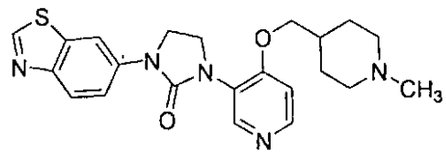
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6): δ 13.2 (s, 0.5H), 12.6 (s, 0.5H), 9.3 (s, 1H), 8.7 (dd, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.3 (dd, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.0 (dd, 1H), 4.2 (s, 4H).

LCMS: 75.25 por ciento, m/z = 337 (M+1)

HPLC: 95.02 por ciento

Ejemplo 184

Síntesis de 1-benzotiazol-6-il-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il-metoxi)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona (184A):



(184)

La 1-benzotiazol-6-il-3-(4-cloro-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-180a: 150 miligramos, 0.4534 milimoles) se hizo reaccionar con (1-metil-piperidin-4-il)-metanol (88 miligramos, 0.6801 milimoles), KOH (101 miligramos, 1.8138 milimoles), K_2CO_3 (63 miligramos, 0.4534 milimoles), y tolueno (6 mililitros), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 10 miligramos del producto (5 por ciento de rendimiento).

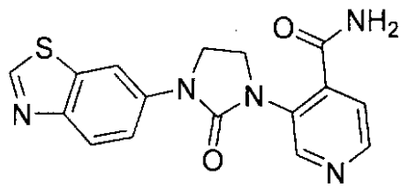
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.9 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 6.9 (d, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.0-3.9 (m, 4H), 2.9 (d, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.0-1.75 (m, 5H), 1.5 (t, 2H).

LCMS: 100 por ciento, m/z = 424.2 (M+1)

HPLC: 98.88 por ciento

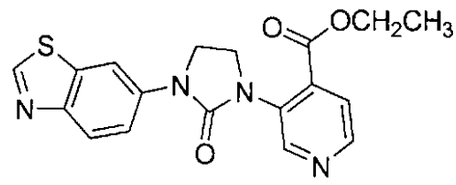
Ejemplo 185

Preparación de 3-(3-benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida (185A):



(185A)

Paso 1: Síntesis de etil-éster del ácido 3-(3-benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotínico (I-185a):



(I-185a)

La 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 0.25 gramos, 1.1 milimoles) se hizo reaccionar con etil-éster del ácido 3-bromo-isonicotínico (0.28 gramos, 1.2 milimoles), 1,4-dioxano (30 mililitros), yoduro de cobre (0.065 gramos, 0.3 milimoles), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (0.048 gramos, 0.3 milimoles), y fosfato de potasio (0.81 gramos, 2.8 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 por ciento de $CHCl_3$) proporcionó 160 miligramos del producto (38.2 por ciento de rendimiento).

LC-MS (m/z), 61.53 por ciento, 369.0 (m+1)

Paso Final: Síntesis de 3-(3-benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida (185A):

El etil-éster del ácido 3-(3-benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotínico (I-185a: 0.16 gramos, 0.4 milimoles) en amoníaco metanólico (20 mililitros) se absorbió en un matraz de reacción, y el matraz se calentó a 40°C durante la noche. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El concentrado se dividió entre dicloro-metano y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se

concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 40 miligramos del producto (28.57 por ciento de rendimiento).

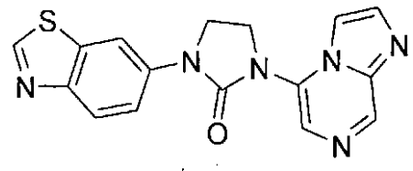
^1H RMN (400 MHz, $DMSOd_6$): δ 9.3 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.1- 7.9 (m, 3H) 7.6 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 4.1 (s, 4H).

LCMS: 100 por ciento, m/z = 339.9 (M+1)

HPLC: 88.41 por ciento

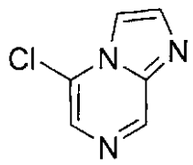
Ejemplo 186

Preparación de 1-benzotiazol-6-il-3-imidazo-[1,2-a]-pirazin-5-il-imidazolidin-2-ona (186A):



(186)

Síntesis del Intermediario de 5-cloro-imidazo-[1,2-a]-pirazina (I-186a):



(I-186a)

Se agregaron $NaHCO_3$ (4.215 gramos, 50.1736 milimoles) y alcohol isopropílico (40 mililitros) a una mezcla de 2-bromo-1,1-dimetoxi-etano (6.37 mililitros, 10.8066 milimoles), HBr al 40 por ciento (475 mililitros, 2.3157 milimoles), y 2 gotas de agua

previamente puesta a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y se filtró. Al filtrado se le agregó 6-cloro-pirazin-2-il-amina (1 gramo, 7.7190 milimoles), y la mezcla resultante se puso a reflujo durante la noche. La reacción se monitoreó mediante TLC (acetato de etilo al 50 por ciento en hexano). La mezcla de reacción se neutralizó con Na_2CO_3 y se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1-2 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 300 miligramos del producto (25.31 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.05 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92-7.85 (m, 2H).

LCMS: 97.85 por ciento, m/z = 154.0 (M+1)

Paso Final: Síntesis de 1-benzotiazol-6-il-3-imidazo-[1,2-a]-pirazin-5-il-imidazolidin-2-ona (186A):

La 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 240 miligramos, 1.0945 milimoles) se hizo reaccionar con 5-cloro-imidazo-[1,2-a]-pirazina (I-186a: 202 miligramos, 1.3135 milimoles), 1,4-dioxano (3 mililitros), yoduro de cobre (24 miligramos), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (48 miligramos), y fosfato de potasio (581 miligramos, 2.7364 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 13 miligramos del producto (3.53 por ciento

de rendimiento).

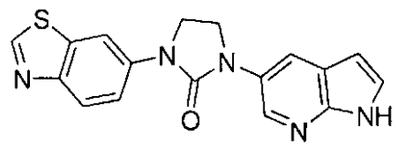
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.9 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85 (d, 1H) 7.75-7.7 (m, 3H), 4.5 (t, 2H), 4.1 (t, 2H).

LCMS: 100 por ciento, m/z = 337 (M+1)

HPLC: 91.78 por ciento

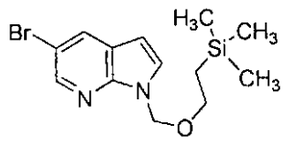
Ejemplo 187

Preparación de 1-benzotiazol-6-il-3-(1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-5-il)-imidazolidin-2-ona (187A):



(187A)

Paso 1: Síntesis de 5-bromo-1-(2-trimetil-silanil-etoxi-metil)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina (I-187a):



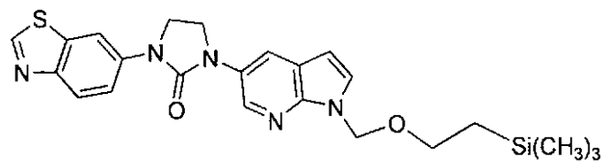
(I-187a)

La 5-bromo-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina (0.3 gramos, 1.6 milimoles) se hizo reaccionar con (2-cloro-metoxi-etil)-trimetil-silano (0.35 gramos, 2.1 milimoles), una cantidad catalítica de cloruro de bencil-trietil-amonio y NaOH (0.2 gramos, 5.2 milimoles), y dicloro-metano (20 mililitros), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice

(acetato de etilo al 20 por ciento en hexano) proporcionó 0.32 gramos del producto (64.2 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.36 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 5.6 (s, 2H), 3.5 (t, 2H), 0.9 (t, 2H), -0.95 (m, 9H)

Paso 2: Síntesis del Intermediario de 1-(benzotiazol-6-il)-3-(1-((2-(trimetil-silil)-etoxi)-metil)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-5-il)-imidazolidin-2-ona (I-187b):



(I-187b)

La 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 0.2 gramos, 0.9 milimoles) se hizo reaccionar con 5-bromo-1-(2-trimetil-silanil-etoxi-metil)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridina (I-187a: 0.32 gramos, 1.0 milimoles), 1,4-dioxano (15 mililitros), yoduro de cobre (0.052 gramos, 0.2 milimoles), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (0.038 gramos, 0.27 milimoles), y fosfato de potasio (0.65 gramos, 2.2 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1.5 por ciento en dicloro-metano) proporcionó 0.22 gramos del producto (52.3 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.9 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.5 (s, 1H), 5.7 (s, 2H), 4.1 (s, 4H), 3.55 (t, 2H), 0.9 (t, 2H), -0.95 (s, 9H)

Paso Final: Síntesis de 1-benzotiazol-6-il-3-(1H-pirrolo-[2,3-b]-

piridin-5-il)-imidazolidin-2-ona (187A):

Se agregó 1,4-dioxano HCl (10 mililitros) a la 1-(benzotiazol-6-il)-3-(1-((2-(trimetil-silil)-etoxi)-metil)-1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-5-il)-imidazolidin-2-ona (I-187b: 0.07 gramos, 0.19 milimoles), y la mezcla resultante se calentó a 110°C durante 2 días. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 20 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se basificó con una solución de Na_2CO_3 (pH de aproximadamente 8), se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, y el concentrado se lavó con dietil-éter. La purificación mediante HPLC de preparación, proporcionó 1.7 miligramos del producto (25.6 por ciento de rendimiento).

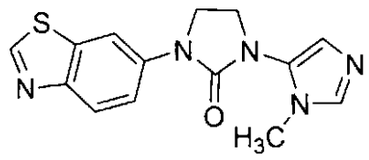
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.9 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.1 (d, 1H) 7.7 (dd, 1H), 7.35 (t, 1H), 6.55 (m, 1H), 4.2 (s, 4H).

LCMS: 97.14 por ciento, m/z = 336 (M+1)

HPLC: 87.78 por ciento

Ejemplo 188

Síntesis de 3-benzotiazol-6-il-3'-metil-4,5-dihidro-3H,3'H-[1,4']-bi-imidazolil-2-ona (179A):



(179A)

La 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 150 miligramos, 0.6849 milimoles) se hizo reaccionar con 5-bromo-1-metil-1H-

imidazol (121.3 miligramos, 0.753 milimoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (12.99 miligramos, 0.0684 milimoles), trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (29.176 miligramos, 0.205 milimoles), y fosfato de potasio (435.01 miligramos, 2.05 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 85 miligramos del producto (41.64 por ciento de rendimiento).

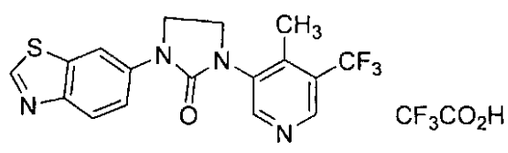
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.9 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.5-7.4 (brs, 1H), 7.0 (brs, 1H), 4.1 (t, 2H), 3.9 (t, 2H), 3.6 (s, 3H).

LCMS: 100 por ciento, m/z = 299.8 (M+1)

HPLC: 98.52 por ciento

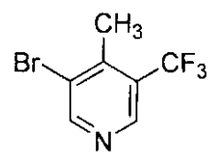
Ejemplo 189

Preparación de 1-benzotiazol-6-il-3-(4-metil-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona, ácido trifluoro-acético (189A):



(189A)

Paso 1: Síntesis de 3-bromo-4-metil-5-trifluoro-metil-piridina (I-189a):



(I-189a)

Se agregó n-butil-litio (1.9 mililitros, 3.044 milimoles) a una solución de DIPA (335.7 miligramos, 3.318 milimoles) en tetrahidrofurano (6 mililitros) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 10 minutos. Esto fue seguido por la adición de 3-bromo-5-trifluoro-metil-piridina (500 miligramos, 2.212 milimoles) en tetrahidrofurano (3 mililitros) a -100°C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos adicionales a -90°C, y esto fue seguido por la adición de yoduro de metilo (557.0 miligramos, 3.924 milimoles) en tetrahidrofurano (2 mililitros) a -78°C con agitación durante un período de 30 minutos. La reacción se monitoreó mediante TLC (acetato de etilo al 5 por ciento en hexano). La mezcla de reacción se apagó con una solución acuosa de $NaHCO_3$, y se extrajo con acetato de etilo (100 mililitros). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 2 por ciento en hexano) proporcionó 95 miligramos del producto (17.92 por ciento de rendimiento). LCMS: m/z = 239.8 (M+1)

Paso Final: Síntesis de 1-benzotiazol-6-il-3-(4-metil-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona, ácido trifluoro-acético (189A):

La 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 80 miligramos, 0.365 milimoles) se hizo reaccionar con 3-bromo-4-metil-5-trifluoro-metil-piridina (I-189a: 90 miligramos, 0.365 milimoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (6.95 miligramos, 0.0365 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (12.5 miligramos, 0.1095 milimoles), y fosfato de potasio (232.4 miligramos, 1.095 milimoles), para

proporcionar el producto crudo. La purificación mediante HPLC de preparación, proporcionó 5 miligramos del producto (3.6 por ciento de rendimiento).

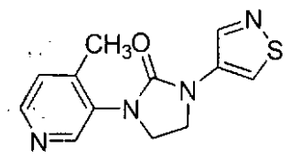
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 9.05-8.65 (m, 3H), 8.35 (s, 1H), 8.25-8.05 (m, 1H), 7.78-7.58 (m, 1H), 4.32-4.12 (m, 2H), 4.12-3.91 (m, 2H), 2.49 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 100 por ciento, m/z = 378.9 (M+1)

HPLC: 93.5 por ciento

Ejemplo 190

Preparación de 1-isotiazol-4-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (190A):



(190A)

La 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 150 miligramos, 0.847 milimoles) se hizo reaccionar con 4-bromo-isotiazol (166 miligramos, 1.016 milimoles), 1,4-dioxano (15 mililitros), yoduro de cobre (16.09 miligramos, 0.0847 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (29 miligramos, 0.254 milimoles), y fosfato de potasio (540 miligramos, 2.541 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 120 miligramos del producto (54.54 por ciento de rendimiento).

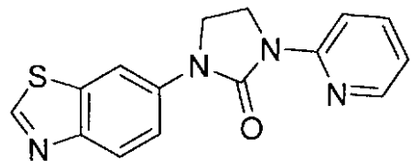
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.82 (s, 1H), 8.65-8.25 (m, 3H), 7.4-7.1 (m, 1H), 4.20-3.95 (m, 4H), 2.19 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 97.95 por ciento, m/z = 261.0 (M+1)

HPLC: 96.08 por ciento

Ejemplo 191

Preparación de 1-benzotiazol-6-il-3-piridin-2-il-imidazolidin-2-ona (191A):



(191A)

La 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 150 miligramos, 0.6904 milimoles) se hizo reaccionar con 2-bromo-piridina (99 mililitros, 1.0356 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (16 miligramos), trans-1,2-diamino-ciclohexano (32 miligramos), y fosfato de potasio (440 miligramos, 2.0713 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10 por ciento en hexano), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 37 miligramos del producto (18.13 por ciento de rendimiento).

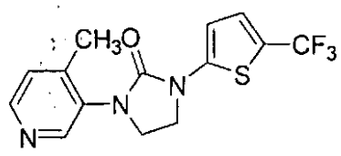
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 9.3 (s, 1H), 8.5-8.3 (m, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.18-8.02 (m, 1H), 8.02-7.9 (m, 1H), 7.88-7.70 (m, 1H), 7.18-7.00 (m, 1H), 4.2-4.0 (m, 4H)

Pureza en la LCMS: 97.44 por ciento, m/z = 297.1 (M+1)

HPLC: 95.28 por ciento

Ejemplo 192

Preparación de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(5-trifluoro-metil-tiofen-2-il)-imidazolidin-2-ona (192A):



(192A)

La 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 100 miligramos, 0.5643 milimoles) se hizo reaccionar con 2-bromo-5-trifluoro-metil-tiofeno (136.9 miligramos, 0.5925 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (10.75 miligramos, 0.0564 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (20.4 mililitros, 0.1693 milimoles), y fosfato de potasio (360 miligramos, 1.693 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 120 miligramos del producto (65 por ciento de rendimiento).

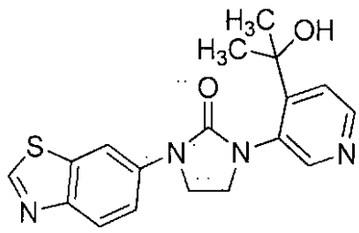
^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.66-8.3 (m, 2H), 7.65-7.23 (m, 2H), 6.55 (d, 1H), 4.24-3.90 (m, 4H), 2.26 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 96.35 por ciento, m/z = 327.9 (M+1)

HPLC: 95.04 por ciento

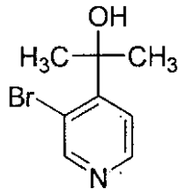
Ejemplo 193

Preparación de 1-benzotiazol-6-il-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona (193A):



(193A)

Paso 1: Síntesis del Intermediario de 2-(3-bromo-piridin-4-il)-propan-2-ol (I-193a):



(I-193a)

Se agregó n-butil-litio (10.28 mililitros, 16.455 milimoles) a una solución de DIPA (2.66 mililitros, 18.98 milimoles) en tetrahidrofurano (25 mililitros) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 10 minutos, seguido por la adición de 3-bromo-piridina (500 miligramos, 2.212 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros) a -100°C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos adicionales a -90°C, y esto fue seguido por la adición de acetona (1.675 mililitros, 22.78 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros) a -78°C con agitación durante un período de 1 hora. La reacción se monitoreó mediante TLC (acetato de etilo al 5 por ciento en hexano). La mezcla de reacción se apagó con una solución acuosa de $NaHCO_3$, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación

mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 15 por ciento en hexano) proporcionó 200 miligramos del producto (11 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.7 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 1.7 (s, 6H)

Pureza en la LCMS: 89.57 por ciento, m/z = 215.9 (M+1)

Paso Final: Síntesis de 1-benzotiazol-6-il-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona (193A):

La 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 125 miligramos, 0.57 milimoles) se hizo reaccionar con 2-(3-bromo-piridin-4-il)-propan-2-ol (122.7 miligramos, 0.57 milimoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (10.85 miligramos, 0.057 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (19.57 miligramos, 0.171 milimoles), y fosfato de potasio (362.9 miligramos, 1.71 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante HPLC de preparación, proporcionó 38 miligramos del producto (19 por ciento de rendimiento).

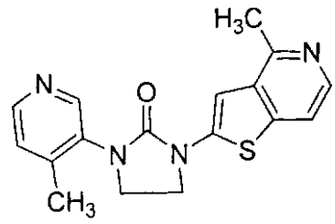
^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.68 (s, 1H), 8.50-8.32 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.18-7.02 (m, 2H), 6.82 (dd, 1H), 4.55-4.42 (m, 1H), 4.32 (t, 2H), 3.7-3.6 (m, 2H), 1.74-1.58 (m, 6H)

Pureza en la LCMS: 97.84 por ciento, m/z = 354.9 (M+1)

HPLC: 95.61 por ciento

Ejemplo 194

Preparación de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(4-metil-tieno-[3,2-c]-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona (194A):



(194A)

Se agregó tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio (33 miligramos, 0.0288 milimoles) a carbonato de potasio (120 miligramos, 0.8649 milimoles) previamente purgado con argón (30 minutos). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 15 minutos, seguido por la adición de 1-(4-cloro-tieno-[3,2-c]-piridin-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (98A: 100 miligramos, 0.2883 milimoles), y ácido metil-borónico (21 miligramos, 0.3459 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 3-4 por ciento en $CHCl_3$), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 10 miligramos del producto (16.39 por ciento de rendimiento).

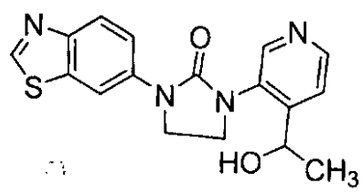
^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.7-8.35 (m, 2H), 8.35-8.2 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.4-3.9 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 96.01 por ciento, m/z = 324.9 (M+1)

HPLC: 96.32 por ciento

Ejemplo 195

Preparación de 1-benzotiazol-6-il-3-[4-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona (195A):



(195A)

La 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 150 miligramos, 0.6849 milimoles) se hizo reaccionar con 1-(3-bromo-piridin-4-il)-etanol (137.6 miligramos, 0.6849 milimoles), 1,4-dioxano (5 mililitros), yoduro de cobre (13.04 miligramos, 0.06849 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (23.52 miligramos, 0.205 milimoles), y fosfato de potasio (435.1 miligramos, 2.05 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 9 miligramos del producto (3.9 por ciento de rendimiento).

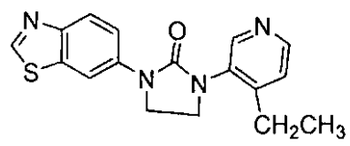
^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.92 (s, 1H), 8.65-8.54 (m, 2H), 8.32 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.70-7.62 (dd, 1H), 7.6 (d, 1H), 5.10-4.96 (m, 1H), 4.30-4.12 (m, 3H), 4.02-3.85 (m, 1H), 3.75-3.66 (br s, 1H), 1.60-1.45 (d, 3H)

Pureza en la LCMS: 98.20 por ciento, m/z = 340.9 (M+1)

HPLC: 91.15 por ciento

Ejemplo 196

Síntesis de 1-benzotiazol-6-il-3-(4-etil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (196A):



(196A)

La 1-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona (I-84b: 600 miligramos, 2.739 milimoles) se hizo reaccionar con 3-bromo-4-etil-piridina (512 miligramos, 2.739 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (52 miligramos, 0.2739 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (94.08 miligramos, 0.82 milimoles), y fosfato de potasio (1.74 miligramos, 8.2 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 30 miligramos del producto (3.75 por ciento de rendimiento).

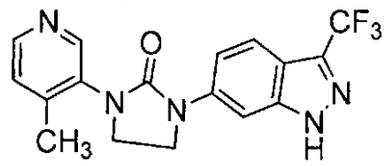
^{1}H RMN (CD_3OD, 300 MHz): δ 9.15 (s, 1H), 8.60-8.35 (m, 3H), 8.15-7.95 (m, 1H), 7.95-7.70 (m, 1H), 7.5 (d, 1H), 4.3-3.9 (m, 4H), 2.85-2.65 (q, 2H), 1.4-1.2 (t, 3H)

Pureza en la LCMS: 99.77 por ciento, m/z = 325.1 (M+1)

HPLC: 95.03 por ciento

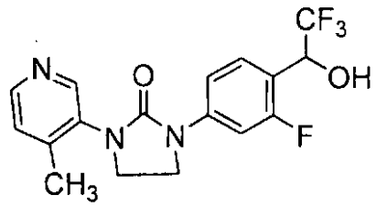
Ejemplo 197

Preparación de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(3-trifluoro-metil-1H-indazol-6-il)-imidazolidin-2-ona (197A):



(197A)

Paso 1: Síntesis de 1-[3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-197a):



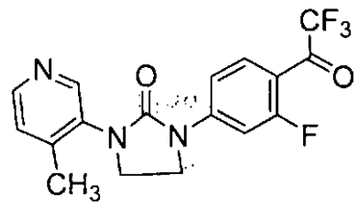
(I-197a)

Una solución 0.5M de trimetil-trifluoro-metil-silano en tetrahidrofurano (6.68 mililitros, 3.344 milimoles), y K_2CO_3 (250 miligramos, 10.82 milimoles), se agregó al 2-fluoro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzaldehído (I-121a: 400 miligramos, 1.337 milimoles) en dimetil-formamida seca (5 mililitros), bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 5 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se apagó con una solución de salmuera, y la capa de tetrahidrofurano se concentró. La capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2.5 por

ciento en $CHCl_3$), seguida por lavado con hexano, proporcionó 325 miligramos del producto (65.92 por ciento de rendimiento).

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.56-8.00 (m, 2H), 7.75-7.45 (m, 2H), 7.36-7.08 (m, 2H), 5.38 (q, 1H), 4.55-4.24 (br s, 1H), 4.20-3.76 (m, 4H), 2.32 (s, 3H)

Paso 2: Síntesis de 1-[3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-fenil]-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-197b):



(I-197b)

Se agregó MnO_2 (536 miligramos, 6.165 milimoles) a la 1-[3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-fenil]-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-197a: 325 miligramos, 0.880 milimoles) en dicloro-metano (20 mililitros), bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a 50°C durante la noche. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 5 por ciento en dicloro-metano). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró a través de un cojín de Celite. El filtrado se lavó con $CHCl_3$, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El concentrado se lavó con hexano y se secó, para proporcionar 240 miligramos del producto (74.53 por ciento de rendimiento).

^1H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.8-8.2 (m, 2H), 7.98 (t, 1H), 7.86-7.50 (m, 2H), 7.46-7.25 (m, 1H), 4.40-3.75 (m, 4H), 2.28 (s, 3H)

Paso Final: Síntesis de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(3-trifluoro-metil-1H-indazol-6-il)-imidazolidin-2-ona (197A):

Se agregaron ácido acético (0.1 mililitros, 1.36 milimoles) e hidrazina 1M en tetrahidrofurano (4 mililitros, 2.72 milimoles) a la 1-[3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-fenil]-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-197b: 100 miligramos, 0.272 milimoles) en tetrahidrofurano seco (2 mililitros). La mezcla resultante se agitó a 150°C durante la noche. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 5 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se dividió entre agua y cloroformo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 4 por ciento en $CHCl_3$), seguida por HPLC de preparación, proporcionó 23 miligramos del producto (23.46 por ciento de rendimiento).

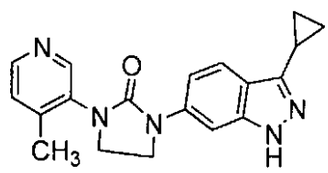
^1H RMN (CD_3OD, 300 MHz): δ 8.57-8.48 (br s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.86-7.70 (m, 2H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 4.34-4.12 (m, 2H), 4.12-3.90 (m, 2H), 2.41 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 96.14 por ciento, m/z = 362.0 (M+1)

HPLC: 94.33 por ciento

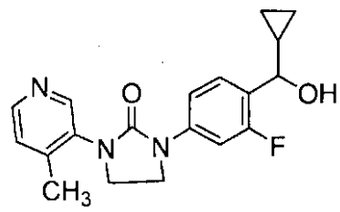
Ejemplo 198

Preparación de 1-(3-ciclopropil-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (198A):



(198A)

Paso 1: Síntesis de 1-[4-(ciclopropil-hidroxi-metil)-3-fluoro-fenil]-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-198a):



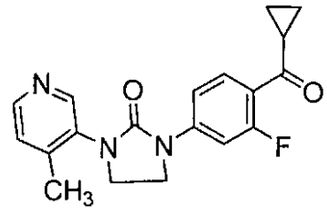
(I-198a)

Una solución 0.5M de bromuro de ciclopropil-magnesio en tetrahidrofurano (2.4 mililitros, 1.170 milimoles) se agregó por goteo al 2-fluoro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzaldehído (I-121a: 175 miligramos, 0.585 milimoles) en tetrahidrofurano seco (10 mililitros) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 5 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se apagó con una solución acuosa de NH_4Cl y la capa de tetrahidrofurano se concentró. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 3 por ciento en $CHCl_3$), seguida por lavado con hexano, proporcionó 200 miligramos del producto (99.41 por ciento de rendimiento).

^1H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.72-8.28 (m, 2H), 7.70-7.48 (m, 2H), 7.42-7.25 (m, 2H), 5.30 (d, 1H), 4.48-4.20 (m, 1H), 4.18-3.82 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.2-1.0 (m, 1H), 0.7-0.1 (m, 4H)

Pureza en la LCMS: 97.58 por ciento, m/z = 342.3 (M+1)

Paso 2: Síntesis de 1-(4-ciclopropan-carbonil-3-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-198b):



(I-198b)

Se agregó MnO_2 (357 miligramos, 41.055 milimoles) a la 1-[4-(ciclopropil-hidroxi-metil)-3-fluoro-fenil]-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-198a: 200 miligramos, 8.586 milimoles) en dicloro-metano (20 mililitros), bajo una atmósfera de nitrógeno, y se procesó de una manera similar a lo que se describió para el Ejemplo 197, para proporcionar 175 miligramos del producto (60.13 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.56 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.76-7.65 (m, 1H), 7.60-7.47 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.22-3.82 (m, 4H), 2.80-2.60 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.18-0.93 (m, 4H)

Pureza en la LCMS: 98.34 por ciento, m/z = 339.7 (M+1)

Paso Final: Síntesis de 1-(3-ciclopropil-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (198A):

La 1-(4-ciclopropan-carbonil-3-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-198b: 175 miligramos, 0.516 milimoles) en una solución de hidrato de hidrazina (10 mililitros) se absorbió en un matraz de reacción. El matraz se puso a reflujo a 120°C durante la

noche. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 5 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se dividió entre agua helada y cloroformo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 4 por ciento en $CHCl_3$), seguida por lavado con hexano y éter, proporcionó 55 miligramos del producto (31.97 por ciento de rendimiento).

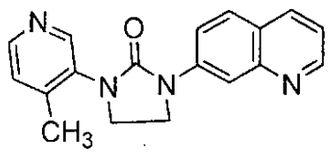
^1H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 12.42 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.85-7.28 (m, 4H), 4.28-3.80 (m, 4H), 2.6-2.1 (m, 4H), 1.04-0.80 (m, 4H)

Pureza en la LCMS: 100.00 por ciento, m/z = 333.8 (M+1)

HPLC: 94.27 por ciento

Ejemplo 199

Preparación de 1-(4-metil-piridin-3-il)-3-quinolin-7-il-imidazolidin-2-ona (199A):



(199A)

La 1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-14b: 116 miligramos, 0.6554 milimoles) se hizo reaccionar con 7-bromo-quinolina (150 miligramos, 0.72098 milimoles), 1,4-dioxano (50 mililitros), yoduro de cobre (12.4 miligramos, 0.06554 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (22.5 miligramos, 0.19638 milimoles), y fosfato

de potasio (347.3 gramos, 1.6365 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 130 miligramos del producto (65.3 por ciento de rendimiento).

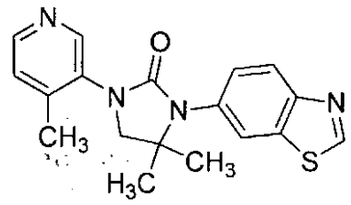
^1H RMN (DMSO-D_6, 300 MHz): δ 8.95-8.76 (m, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.48-8.22 (m, 3H), 8.06-7.82 (m, 2H), 7.50-7.32 (m, 2H), 4.32-4.12 (m, 2H), 4.10-3.90 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)

Pureza en la LCMS: 99.57 por ciento, m/z = 305.0 (M+1)

HPLC: 93.16 por ciento

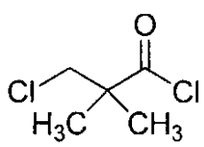
Ejemplo 200

Síntesis de 3-benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (200A):



(200A)

Paso 1: Síntesis del Intermediario de cloruro de 3-cloro-2,2-dimetil-propionilo (I-200a):

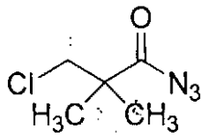


(I-200a)

Se agregó por goteo $SOCl_2$ (5.22 gramos, 44.23 milimoles) a una solución agitada de ácido 3-cloro-2,2-dimetil-propiónico (5

gramos, 36.76 milimoles) en dicloro-metano (50 mililitros) a 0°C durante un período de 5 minutos. Esto fue seguido por la adición de dimetil-formamida (0.1 mililitros), y la mezcla resultante se calentó a 60°C durante 3 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 5 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se concentró, y el producto crudo (6 gramos) se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación.

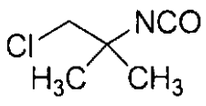
Paso 2: Síntesis del Intermediario de 3-cloro-2,2-dimetil-propionil-azida (I-200b):



(I-200b)

Se agregó azida de sodio (4.64 gramos, 71.38 milimoles) a una solución de cloruro de 3-cloro-2,2-dimetil-propionilo (I-200a: 6 gramos, 35.71 milimoles) en 1,4-dioxano (15 mililitros), y agua (15 mililitros). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (acetato de etilo al 5 por ciento en hexano). La mezcla de reacción se extrajo con dietil-éter, y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, para proporcionar 3.5 gramos del producto (61.40 por ciento de rendimiento).

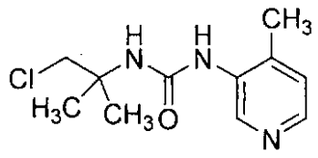
Paso 3: Síntesis de 1-cloro-2-isocianato-2-metil-propano (I-200c):



(I-200c)

El 1-cloro-2-isocianato-2-metil-propano (I-200b: 3.5 gramos, 20 milimoles) en tolueno (35 mililitros) se puso en un matraz de reacción, y el matraz se calentó a 85°C durante 1.30 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (acetato de etilo al 5 por ciento en hexano). El producto crudo (3 gramos) se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación.

Paso 4: Síntesis de 1-(2-cloro-1,1-dimetil-etil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-urea (I-200d):



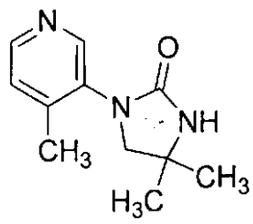
(I-200d)

La 4-metil-piridin-3-il-amina (1.98 gramos, 18.33 milimoles) se agregó a una solución de 1-cloro-2-isocianato-2-metil-propano (I-200c: 3 gramos, 20.40 milimoles) en tolueno (30 mililitros). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 5 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se filtró, y el residuo se secó, para proporcionar 4.3 gramos del producto (87.75 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.70 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.9 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.4 (s, 6H)

Pureza en la LCMS: 76.36 por ciento, m/z = 242.0 (M+1)

Paso 5: Síntesis del Intermediario de 4,4-dimetil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-200e):



(I-200e)

La 1-(2-cloro-1,1-dimetil-etil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-urea (I-200d: 1 gramo, 4.149 milimoles) en tetrahidrofurano seco (5 mililitros) se agregó por goteo a una mezcla agitada de NaH (298 miligramos, 6.208 milimoles) en tetrahidrofurano seco (10 mililitros), bajo una atmósfera de argón durante un período de 10 minutos a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 horas. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 5 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, para proporcionar 800 miligramos del producto (94.33 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN (DMSO, 300 MHz): δ 8.4 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.3 (s, 6H)

Pureza en la LCMS: 100 por ciento, m/z = 205.7 (M+1)

Paso Final: Síntesis de 3-benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (200A):

La 4,4-dimetil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (I-163b: 150 miligramos, 0.731 milimoles) se hizo reaccionar con 6-yodo-benzotiazol (I-200e: 248 miligramos, 0.950 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (13 miligramos, 0.0682 milimoles),

trans-1,2-diamino-ciclohexano (31 miligramos, 0.218 milimoles), y fosfato de potasio (387 miligramos, 1.825 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 30 miligramos del producto (12.14 por ciento de rendimiento).

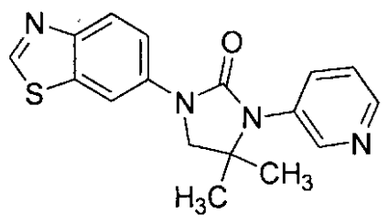
^{1}H RMN (CD_3OD, 300 MHz): δ 9.32 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.0-8.2 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.5 (s, 6H)

Pureza en la LCMS: 94.09 por ciento, m/z = 339.1 (M+1)

HPLC: 89.11 por ciento

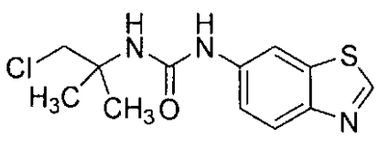
Ejemplo 201

Preparación de 1-benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (201A):



(201A)

Paso 1: Síntesis del Intermediario de 1-benzotiazol-6-il-3-(2-cloro-1,1-dimetil-etil)-urea (I-201a):



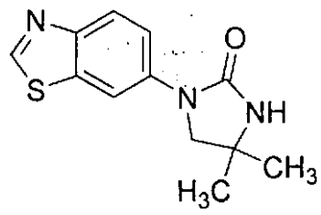
(I-201a)

La benzotiazol-6-il-amina (1.8 gramos, 12.00 milimoles) se agregó en porciones a una solución de 1-cloro-2-isocianato-2-metil-propano (2 gramos, 13.60 milimoles) en tolueno (20 mililitros) durante un período de 5 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 ½ días. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 5 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 630 miligramos del producto (16.57 por ciento de rendimiento).

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.85 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.20-7.15 (dd, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 1.49 (s, 6H)

Pureza en la LCMS: 98.84 por ciento, m/z = 283.9 (M+1)

Paso 2: Síntesis del Intermediario de 1-benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (I-201b):



(I-201b)

La 1-benzotiazol-6-il-3-(2-cloro-1,1-dimetil-etil)-urea (I-201a: 620 miligramos, 2.18 milimoles) en tetrahidrofurano seco (5 mililitros) se agregó por goteo a una mezcla agitada de NaH (78 miligramos,

3.25 milimoles) en tetrahidrofurano seco (5 mililitros), bajo una atmósfera de argón durante un período de 10 minutos a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 5 por ciento en $CHCl_3$). La mezcla de reacción se dividió entre agua helada y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, para proporcionar 410 miligramos del producto (77.35 por ciento de rendimiento).

^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.90 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.69-7.58 (dd, 1H), 5.0 (br s, 1H), 3.73 (s, 2H), 1.49 (s, 6H)

Pureza en la LCMS: 99.16 por ciento, m/z = 247.8 (M+1)

Paso Final: Síntesis de 1-benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona (201A):

La 1-benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (I-201b: 100 miligramos, 0.4048 milimoles) se hizo reaccionar con 3-bromo-piridina (83 miligramos, 0.525 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (7 miligramos, 0.036 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (17 miligramos, 0.119 milimoles), y fosfato de potasio (214 miligramos, 1.009 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 15 miligramos del producto (11.45 por ciento de rendimiento).

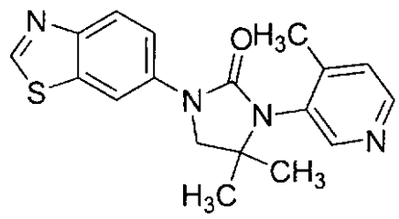
^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.90 (s, 1H), 8.7-8.5 (br s, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.77-7.60 (m, 2H), 7.5-7.4 (m, 1H), 3.9 (s, 2H), 1.49 (s, 6H)

Pureza en la LCMS: 100 por ciento, m/z = 325.1 (M+1)

HPLC: 95.40 por ciento

Ejemplo 202

Preparación de 1-benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (202A):



(202A)

La 1-benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-imidazolidin-2-ona (I-201b: 100 miligramos, 0.4048 milimoles) se hizo reaccionar con 3-yodo-4-metil-piridina (115 miligramos, 0.525 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (7 miligramos, 0.0368 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (18 miligramos, 0.1197 milimoles), y fosfato de potasio (214 miligramos, 1.0094 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 6 miligramos del producto (4.8 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.30 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.7-7.6 (dd, 1H), 3.8 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.49 (s, 6H)

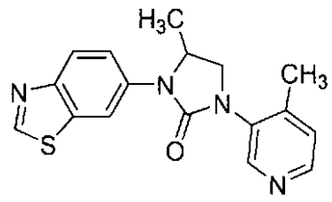
Pureza en la LCMS: 94.22 por ciento, m/z = 339.1 (M+1)

HPLC: 86.98 por ciento

Ejemplo 203

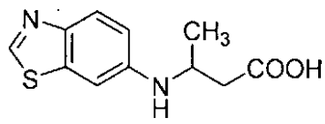
Síntesis de 3-benzotiazol-6-il-4-metil-1-(4-metil-piridin-3-il)-

imidazolidin-2-ona (203A):



(203A)

Paso 1: Síntesis del Intermediario de ácido 3-(benzotiazol-6-il-amino)-butírico (I-203a):



(I-203a)

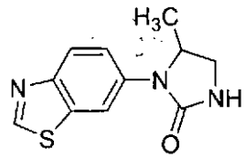
El etil-éster del ácido 3-amino-butírico (2 gramos, 15.27 milimoles), 6-yodo-benzotiazol (3.98 gramos, 15.27 milimoles), y carbonato de potasio (5.27 gramos, 38.18 milimoles) se disolvieron en N,N-dimetil-formamida (50 mililitros), y la mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 minutos. Esto fue seguido por la adición de yoduro de cobre (290 miligramos, 1.527 milimoles), y la mezcla resultante se calentó a 110°C durante la noche. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$), la cual mostró la presencia del material de partida. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 24 horas adicionales. La mezcla de reacción se concentró y se ajustó el pH a 5 utilizando ácido acético. La mezcla de reacción se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1

por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 800 miligramos del producto (22.22 por ciento de rendimiento).

^1H RMN (DMSO, 300 MHz): δ 12.2 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 5.90-5.80 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.25-2.35 (m, 1H), 1.20 (d, 3H)

Pureza en la LCMS: 61.65 por ciento, m/z = 237.0 (M+1)

Paso 2: Síntesis de 1-benzotiazol-6-il-5-metil-imidazolidin-2-ona (I-203b):



(I-203b)

Se agregó trietil-amina (1.129 gramos, 11.18 milimoles) a una mezcla de ácido 3-(benzotiazol-6-il-amino)-butírico (I-203a: 800 miligramos, 3.39 milimoles) en tolueno (30 mililitros), y la mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 minutos. Esto fue seguido por la adición de DPPA (2.796 gramos, 10.17 milimoles), y la mezcla resultante se calentó a 100°C durante la noche. La reacción se monitoreó mediante TLC (metanol al 10 por ciento en $CHCl_3$), la cual mostró la presencia del material de partida. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante las siguientes 24 horas. La mezcla de reacción se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2 por ciento en $CHCl_3$) proporcionó 600 miligramos del producto (75.95 por ciento

de rendimiento).

^{1}H RMN (DMSO, 300 MHz): δ 9.25 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.0 (s, 1H), 4.6-4.5 (m, 1H), 3.6 (t, 1H), 3.0 (m, 1H), 1.2 (d, 3H)

Pureza en la LCMS: 81.90 por ciento, m/z = 234.0 (M+1)

Paso Final: Síntesis de 3-benzotiazol-6-il-4-metil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona (203A):

La 1-benzotiazol-6-il-5-metil-imidazolidin-2-ona (I-203b: 150 miligramos, 0.644 milimoles) se hizo reaccionar con 3-yodo-4-metil-piridina (140.99 miligramos, 0.644 milimoles), 1,4-dioxano (10 mililitros), yoduro de cobre (12.27 miligramos, 0.0644 milimoles), trans-1,2-diamino-ciclohexano (27.43 miligramos, 0.193 milimoles), y fosfato de potasio (341 miligramos, 1.61 milimoles), para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 1.5 por ciento en dicloro-metano) proporcionó 50 miligramos del producto (24.15 por ciento de rendimiento).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.7-4.6 (m, 1H), 4.2-4.1 (m, 1H), 3.6-3.5 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.5 (d, 3H)

Pureza en la LCMS: 95.66 por ciento, m/z = 325.0 (M+1)

HPLC: 96.32 por ciento

PRUEBA FARMACOLÓGICA

Las abreviaturas enlistadas en seguida y utilizadas en la preparaciones más adelante, tienen los significados

correspondientes.

CYP	Citocromo P450
CPM	Conteos por minuto
Cyt b5	Citocromo b5
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
DHEA	Deshidroepiandrosterona
NADPH	Fosfato de dinucleótido de nicotinamida-adenina

Citocromo P450 humano y de rata, liasa 17-20

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

Citocromo P450, 17-α-hidroxilasa, liasa 17-20 (CYP17) es una enzima multi-funcional que tiene una función clave en la biosíntesis de las hormonas esteroideas. Cataliza tanto la hidroxilación convencional como también las reacciones de disociación del enlace de carbono-carbono (Peter Lee-Robichaud y colaboradores, *Biochem. J*, (1997) 321, 857-63). En la reacción de hidroxilación, convierte la progesterona y la pregnenolona hasta los productos hidroxilados correspondientes de 17-α-hidroxi-progesterona y 17-α-hidroxi-pregnenolona. En la reacción de liasa, cataliza la conversión de estos sustratos hidroxilados hasta Androstenodiona y Deshidroepiandrosterona (DHEA), respectivamente. En el ensayo de liasa Cyp17 descrito en la presente, se está monitoreando la conversión de la 17-α-hidroxi-pregnenolona hasta la deshidro-

epiandrosterona y ácido acético.

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

Se adoptó un método de ensayo a partir de un protocolo publicado con algunas modificaciones para adaptarse a nuestros requerimientos (Dmitry N Grigoryev y colaboradores, *Analytical Biochemistry,* (1999) 267, 319-330). La conversión de 17-α-hidroxi-pregnenolona hasta la deshidroepiandrosterona está acompañada por la liberación de ácido acético. En el ensayo de liasa Cyp17, se utiliza como el sustrato la 17-α-[1]hidroxi-pregnenolona marcada con tritio (3H) en la posición 21. La extracción de cloroformo remueve los esteroides radioactivos, y se lleva el ácido acético a la capa acuosa. Por consiguiente, el ácido acético tritiado liberado en el ensayo

extraído se cuantificó para determinar la actividad enzimática.

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

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

K_m (constante de Michaelis Menton) es una medida de la afinidad de enlace del sustrato a la enzima. La 17-α-hidroxi-

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

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

La radioactividad se midió en un contador de centelleo 1450

MicroBeta TriLux[MR] a partir de Wallac-Perkin Elmer®, EUA. Las mediciones se llevaron a cabo en tubos Eppendorf[MR] de 2.0 mililitros. Cada tubo se contó durante 1 minuto. La cantidad de ácido acético tritiado liberado es proporcional a la actividad de liasa. El porcentaje de actividad de liasa en la presencia del inhibidor se calculó utilizando la fórmula que se da en seguida.

$$\% \text{ Actividad de Liasa} = \frac{CPM_{muestra} - CPM_{Ref}}{CPM_{Pos.\ Ctrl} - CPM_{Ref}} \times 100$$

Muestra: Reacción enzimática en la presencia del inhibidor.

Control positivo: Reacción enzimática sin inhibidor pero que contiene sulfóxido de dimetilo a una concentración final del 1 por ciento.

Ref: Contiene todos los reactivos excepto la enzima.

% Inhibición = 100 por ciento – % Actividad de liasa

Para la determinación de la IC_{50}, se graficó el porcentaje de inhibición como una función de la concentración del inhibidor. Los datos se adaptaron a la ecuación sigmoidal utilizando el software Graphpad Prism® IV para generar los valores IC_{50}.

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

Para el modelo de liasa CYP 17 de rata:

Se utilizó el mismo procedimiento descrito anteriormente, pero utilizando microsomas de testículos de rata como la fuente, y con

una concentración del sustrato de 0.5 micras.

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

Tabla 1

Ej. No.	Compuestos finales	IC_{50} de Liasa nM Humana /de Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
1A	1-naftalen-2-il-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona	34 nM/35 nM	84%
2A	1-(1-etil-1H-indol-5-il)-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona	--/--	23%
3A	1-(6-metoxi-naftalen-2-il)-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona	--/--	31%
4A	1-benzotiazol-6-il-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona	77 nM/--	59%
5A	1-etil-6-(2-oxo-3-piridin-3-il-imidazolidin-1-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona	--/--	51%

Ej. No.	Compuestos finales	IC_{50} de Liasa nM Humana /de Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
6A	1-(5-fluoro-3-metil-benzo-[b]-tiofen-2-il)-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona	--/157 nM	51%
7A	1-benzo-[b]-tiofen-5-il-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona	--/16 nM	87%
8A	1-piridin-3-il-3-quinolin-6-il-imidazolidin-2-ona	--/--	48%
9A	1-benzotiazol-5-il-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona	--/--	18%
10A	1-naftalen-2-il-3-piridin-3-il-tetrahidro-pirimidin-2-ona	--/--	11%
11A	1-(2-cloro-4-metil-quinolin-6-il)-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona	--/97 nM	59%
12A	1-(1-hidroxi-imino-indan-5-il)-3-piridin-3-il-	--/--	17%

Ej. No.	Compuestos finales	IC_{50} de Liasa nM Humana /de Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
	imidazolidin-2-ona		
13A	1-benzo-[b]-tiofen-5-il-3-piridin-3-il-tetrahidro-pirimidin-2-ona	--/--	9%
14A	1-(4-metil-piridin-3-il)-3-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona	17 nM/2 nM	102%
15A	1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(5-metil-tiofen-2-il)-imidazolidin-2-ona	10 nM/--	--
16A	1-benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	6 nM/5 nM	94%
17A	1-etil-6-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona	--/21 nM	83%
18A	1-(4-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-	76 nM/12 nM	88%

Ej. No.	Compuestos finales	IC_{50} de Liasa nM Humana /de Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
	imidazolidin-2-ona		
19A	1-bifenil-4-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	--/11 nM	91%
20A	1-etil-4-metil-6-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1H-quinolin-2-ona	--/56 nM	69%
21A	1-(2-cloro-4-metil-quinolin-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	--/5 nM	98%
22A	4-metil-6-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1H-quinolin-2-ona	--/24 nM	85%
23A	1-(4-metil-piridin-3-il)-3-quinolin-2-il-imidazolidin-2-ona	--/20 nM	85%

Ej. No.	Compuestos finales	IC_{50} de Liasa nM Humana /de Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
24A	1-(4-metil-piridin-3-il)-3-quinolin-3-il-imidazolidin-2-ona	72 nM/--	98%
25A	1-(6-metoxi-naftalen-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	--/--	89%
26A	1-benzo-[b]-tiofen-2-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	15 nM/--	100%
27A	1-benzo-[b]-tiofen-5-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	24 nM/--	101%
28A	1-(1H-indazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	4 nM/52 nM	61%
29A	1-(3-metil-benzo-furan-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	3 nM/--	98%
30A	1-(6-fluoro-piridin-3-il)-3-	--/--	76%

Ej. No.	Compuestos finales	IC_{50} de Liasa nM Humana /de Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
	(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona		
31A	1-(4-metil-piridin-3-il)-3-tiofen-3-il-imidazolidin-2-ona	108 nM/--	74%
32A	1-(5-metoxi-piridin-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	--/--	73%
33A	1-(5-fluoro-3-metil-benzo-[b]-tiofen-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	--/--	--
34A	1-(2-cloro-pirimidin-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	--/--	--
35A	1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(1H-pirazol-4-il)-imidazolidin-2-ona	--/--	--
36A	1-(4-metil-piridin-3-il)-3-	--/--	--

Ej. No.	Compuestos finales	IC_{50} de Liasa nM Humana /de Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
	tiazol-2-il-imidazolidin-2-ona		
37A	1-(4-metoxi-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	--/--	--
38A	1-(4-cloro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	70 nM/--	--
39A	4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo	--/--	--
40A	1-benzo-oxazol-2-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	--/--	--
41A	1-(5-cloro-tiofen-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	10 nM/3 nM	--
42A	1-(4-metil-piridin-3-il)-3-tiofen-2-il-imidazolidin-2-	--/--	--

Ej. No.	Compuestos finales	IC_{50} de Liasa nM Humana /de Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
	ona		
43A	1-(6-hidroxi-piridin-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	--/--	--
44A	N-metil-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzamida	--/--	--
45A	1-(3,4-difluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	27 nM/--	--
46A	1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	10 nM/--	--
47A	1-benzotiazol-2-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	--/--	--
48A	1-(1H-Indol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-	--/--	--

Ej. No.	Compuestos finales	IC_{50} de Liasa nM Humana /de Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
	imidazolidin-2-ona		
49A	1-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	30 nM/--	--
50A	1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(4-trifluoro-metil-fenil)-imidazolidin-2-ona	51 nM/--	--
51A	1-(2,3-dihidro-benzo-furan-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	14 nM/--	--
52A	1-(4-metil-piridin-3-il)-3-quinolin-6-il-imidazolidin-2-ona	96 nM/5 nM	97%
53A	1-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	136 nM/--	--
54A	1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-	15 nM/--	--

Ej. No.	Compuestos finales	IC_{50} de Liasa nM Humana /de Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
	3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona		
55A	1-(4-metil-piridin-3-il)-3-m-tolil-imidazolidin-2-ona	9 nM/7 nM	--
56A	1-(3-metoxi-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	25 nM/--	--
57A	1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(4,5,6,7-tetrahidro-tieno-[2,3-c]-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona	--/--	--
58A	1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	27 nM/--	--
59A	1-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	17 nM/--	--
60A	1-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-	--/--	--

Ej. No.	Compuestos finales	IC_{50} de Liasa nM Humana /de Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
	imidazolidin-2-ona		
61A	1-(2,4-difluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	--/--	--
62A	1-benzotiazol-5-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	426 nM/--	--
63A	6-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona	--/--	--
64A	1-(2,2-difluoro-benzo-[1,3]-dioxol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	35 nM/--	--
65A	7-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona	--/--	--

Ej. No.	Compuestos finales	IC_{50} de Liasa nM Humana /de Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
66A	N-{3-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-fenil}-acetamida	--/--	--
67A	1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(3-metil-tiofen-2-il)-imidazolidin-2-ona	--/--	--
68A	1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(2-metil-quinolin-6-il)-imidazolidin-2-ona	--/--	--
69A	1-(4-metil-piridin-3-il)-3-fenil-imidazolidin-2-ona	34 nM/--	--
70A	1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(3-trifluoro-metil-fenil)-imidazolidin-2-ona	6.5 nM/2 nM	--
71A	1-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	--/--	--
72A	1-(2-metoxi-piridin-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-	9.4 nM/10 nM	--

Ej. No.	Compuestos finales	IC_{50} de Liasa nM Humana /de Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
	imidazolidin-2-ona		
73A	1-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	109 nM/--	--
74A	1-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	76 nM/--	--
75A	N-{5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-piridin-2-il}-acetamida	> 10 µM	--
76A	1-(2-amino-piridin-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	192 nM/--	--
77A	1-(4-metil-piridin-3-il)-3-quinoxalin-6-il-imidazolidin-2-ona	195 nM/--	--
78A	1-(5-difluoro-metil-tiofen-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona,	9.3 nM/--	--

Ej. No.	Compuestos finales	IC_{50} de Liasa nM Humana /de Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
	ácido trifluoro-acético		
79A	1-naftalen-2-il-3-(5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	--/--	3.6%
80A	1-(5-cloro-piridin-3-il)-3-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona	--/--	57%
81A	1-(5-fluoro-piridin-3-il)-3-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona	--/--	82%
82A	1-(5-metoxi-piridin-3-il)-3-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona	--/--	--
83A	metil-éster del ácido 5-(3-naftalen-2-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-nicotínico	--/--	--
84A	1-benzotiazol-6-il-3-(4-cloro-piridin-3-il)-	85 nM/--	--

Ej. No.	Compuestos finales	IC_{50} de Liasa nM Humana /de Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
	imidazolidin-2-ona		
85A	1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona	1,263 nM/--	--
86A	1-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	1,200 nM/ --	--
87A	1-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	255 nM/ --	--
88A	1-(3-cloro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	12 nM/ --	--
89A	1-(4-cloro-2-metil-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	326 nM/ --	--
90A	1-(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-	5 nM / --	--

Ej. No.	Compuestos finales	IC_{50} de Liasa nM Humana /de Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
	2-ona		
91A	1-(3-difluoro-metil-4-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	4.3 nM / --	--
91B	1-(3-difluoro-metil-4-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona	22 nM / --	--
92A	1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(5-metil-tiofen-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona	21 nM/ --	--
92B	1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(5-metil-tiofen-3-il)-imidazolidin-2-ona	12 nM / --	--
93A	1-(2-metil-benzo-oxazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	> 10 µM/--	--
94A	1-imidazo-[1,2-a]-piridin-	110 nM /--	--

Ej. No.	Compuestos finales	IC_{50} de Liasa nM Humana /de Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
	6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona		
95A	1-(3-metil-1H-indazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	119 nM /--	--
96A	N-{4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-piridin-2-il}-acetamida	> 10 µM/--	--
97A	1-(4-metoxi-tieno-[3,2-c]-piridin-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	356 nM /--	--
98A	1-(4-cloro-tieno-[3,2-c]-piridin-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	18 nM /--	--
99A	1-(4-cloro-tieno-[3,2-c]-piridin-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-	22 nM/--	--

Ej. No.	Compuestos finales	IC_{50} de Liasa nM Humana /de Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
	2-ona		
100A	1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(2-metil-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona	46 nM /--	--
101A	1-(3-metil-benzo-[d]-isoxazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	46 nM /--	--
102A	1-(3-metil-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona, ácido trifluoro-acético	7.5 nM/5 nM	--
103A	2-fluoro-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo	19 nM/--	--
104A	1-(2-metil-imidazo-[1,2-a]-piridin-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-	1,991 nM /--	--

Ej. No.	Compuestos finales	IC_{50} de Liasa nM Humana /de Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
	2-ona		
105A	1-(2-metil-benzotiazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	1,469 nM /--	--
106A	3-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo, ácido trifluoro-acético	35 nM /--	--
107A	1-(1H-Indol-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	334 nM/--	--
108A	1-(1H-benzo-imidazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	363 nM /--	--
109A	1-benzo-[b]-tiofen-3-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	158 nM /--	--
110A	1-(4-metoxi-tieno-[3,2-c]-piridin-3-il)-3-(4-metil-	> 10 µM/--	--

Ej. No.	Compuestos finales	IC_{50} de Liasa nM Humana /de Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
	piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona		
111A	1-(3-metil-benzo-[d]-isoxazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	106 nM/ --	--
112A	2-cloro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo	28 nM / --	--
113A	1-benzo-[d]-isoxazol-5-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	230 nM/ --	--
114A	1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	24 nM / --	--
115A	1-(1-metil-1H-indol-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona, ácido	173 nM / --	--

Ej. No.	Compuestos finales	IC_{50} de Liasa nM Humana /de Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
	trifluoro-acético		
116A	1-(1-metil-1H-benzo-imidazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona, ácido trifluoro-acético	> 10 µM/--	--
117A	5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1,2-dihidro-indazol-3-ona	94 nM / --	--
118A	1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	17 nM/ --	--
119A	1-imidazo-[1,2-a]-piridin-3-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	3,198 nM / --	--
120A	1-(4-metil-piridin-3-il)-3-tieno-[3,2-c]-piridin-2-il-imidazolidin-2-ona	4 µM/--	--
121A	1-(1H-indazol-6-il)-3-(4-	2.5 nM / --	--

Ej. No.	Compuestos finales	IC_{50} de Liasa nM Humana /de Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
	metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona		
122A	1-(3H-imidazo-[4,5-b]-piridin-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona, ácido trifluoro-acético	383 nM/ --	--
123A	1-(3-amino-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	10 nM / --	--
124A	1-benzotiazol-6-il-3-(4-metoxi-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	23 nM/12 nM	--
125A	1-benzotiazol-6-il-3-(4-difluoro-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	17 nM / --	--
126A	1-benzotiazol-6-il-3-(4-hidroxi-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	25 nM / --	--

Ej. No.	Compuestos finales	IC_{50} de Liasa nM Humana /de Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
127A	1-benzotiazol-6-il-3-(6-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	> 10 µM /--	--
128A	1-benzotiazol-6-il-3-(4-trifluoro-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	44 nM/ --	--
129A	3-(3-benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinonitrilo	202 nM/--	--
130A	1-(4-metil-piridin-3-il)-3-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona	> 10 µM/--	--
131A	1-m-tolil-3-(4-trifluoro-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	103 nM / --	--
132A	1-(2-metil-2H-indazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	> 10 µM	--
133A	1-(4-metil-piridin-3-il)-3-	1,970 nM/--	--

Ej. No.	Compuestos finales	IC_{50} de Liasa nM Humana /de Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
	naftalen-1-il-imidazolidin-2-ona		
134A	1-(1-metil-1H-indol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	950 nM / --	--
135A	6-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1,2-dihidro-indazol-3-ona	15.9 nM /--	--
136A	1-(4-metil-piridin-3-il)-3-tieno-[3,2-c]-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona	500 nM/ --	--
137A	1-(5-cloro-1-metil-1H-indol-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	1,554 nM / --	--
138A	1-Indan-5-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	13 nM/ --	--
139A	1-benzo-[b]-tiofen-5-il-3-	83 nM/--	--

Ej. No.	Compuestos finales	IC_{50} de Liasa nM Humana /de Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
	(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona		
140A	2-fluoro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo	97 nM/--	--
141A	clorhidrato de 1-(1H-benzotriazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	13 nM/--	--
142A	1-benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona	21 nM/--	--
143A	1-(3-amino-1-metil-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	116 nM/--	--
144A	1-(1H-Indol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-	174 nM/--	--

Ej. No.	Compuestos finales	IC_{50} de Liasa nM Humana /de Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
	imidazolidin-2-ona		
145A	1-(3-cloro-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	31 nM/--	--
146A	1-metil-3-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1H-indol-4-carbonitrilo	> 10 µM	--
147A	1-hidroxi-metil-3,3-dimetil-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona	346 nM/--	--
148A	1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(2-trifluoro-metil-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona	25 nM/--	--
149A	1-benzotiazol-6-il-3-(4-dimetoxi-metil-piridin-3-	37 nM/--	--

Ej. No.	Compuestos finales	IC_{50} de Liasa nM Humana /de Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
	il)-imidazolidin-2-ona		
150A	N-[3-(3-benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-piridin-4-il]-acetamida	496 nM/--	--
151A	1-benzotiazol-6-il-3-(5-cloro-4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	13.3 nM/--	--
152A	clorhidrato de 1-(4-amino-piridin-3-il)-3-benzotiazol-6-il-imidazolidin-2-ona	7 nM /--	--
153A	1-(benzo-[d]-tiazol-6-il)-3-(4-metil-5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona, sal de ácido trifluoro-acético	280 nM	--
154A	1-(isotiazol-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	89 nM	--
155A	1-(4-metil-piridin-3-il)-3-	2.7 nM	--

Ej. No.	Compuestos finales	IC_{50} de Liasa nM Humana /de Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
	(5-(trifluoro-metil)-tiofen-2-il)-imidazolidin-2-ona		
156A	1-(benzo-[d]-tiazol-6-il)-3-(4-(2-hidroxi-propan-2-il)-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	> 10 μM	--
157A	1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(4-metiltieno-[3,2-c]-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona	21 nM	--
158A	1-(benzo-[d]-tiazol-6-il)-3-(4-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	38 nM	--
159A	1-(benzo-[d]-tiazol-6-il)-3-(4-etil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	3.4 nM	--
160A	1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(3-(trifluoro-metil)-1H-indazol-6-il)-imidazolidin-	34 nM	--

Ej. No.	Compuestos finales	IC_{50} de Liasa nM Humana /de Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
	2-ona		
161A	1-(3-ciclopropil-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	82 nM	--
162A	1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(quinolin-7-il)-imidazolidin-2-ona	317 nM	--
163A	3-benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	> 10 µM	--
164A	1-benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona	70 nM/--	--
165A	1-benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	1,153 nM/--	--
166A	3-benzotiazol-6-il-4-metil-1-(4-metil-piridin-3-il)-	32 nM/--	--

Ej. No.	Compuestos finales	IC_{50} de Liasa nM Humana /de Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
	imidazolidin-2-ona		
167A	1-benzotiazol-6-il-4-metil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	38 nM/--	--
168A	1-benzotiazol-6-il-4-etil-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona	384 nM/--	--
169A	1-benzotiazol-6-il-4-etil-3-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazol-2-ona	--/--	--
170A	1-benzotiazol-6-il-3-piridin-3-il-4-trifluoro-metil-imidazolidin-2-ona	--/--	--
171A	1-benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-benzo-imidazol-2-ona	--/--	--
172A	1-benzotiazol-6-il-4-metil-3-(4-metil-piridin-3-il)-	326 nM/--	--

Ej. No.	Compuestos finales	IC_{50} de Liasa nM Humana /de Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
	imidazolidin-2-ona		
173A	3-benzotiazol-6-il-1-piridin-3-il-4-trifluoro-metil-imidazolidin-2-ona	--/--	--
174A	1-benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-4-trifluoro-metil-imidazolidin-2-ona	--/--	--
175A	1-benzotiazol-6-il-4,5-dimetil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	85 nM/--	--
176A	1-benzotiazol-6-il-3-(4-pirrolidin-1-il-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	39 nM/--	--
177A	1-benzotiazol-6-il-3-(4-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	32 nM/--	--
178A	1-benzotiazol-6-il-3-(4-ciclopropil-amino-metil-	19 nM/--	--

Ej. No.	Compuestos finales	IC_{50} de Liasa nM Humana /de Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
	piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona		
179A	1-benzotiazol-6-il-3-(6-fluoro-4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	--/--	--
180A	1-benzotiazol-6-il-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona	--/--	--
181A	1-benzotiazol-6-il-3-[4-(1-metil-pirrolidin-2-il-metoxi)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona	3064 nM/--	--
182A	1-benzotiazol-6-il-3-{4-[(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-metil]-piridin-3-il}-imidazolidin-2-ona	27 nM/--	--
183A	1-benzotiazol-6-il-3-(3H-imidazo-[4,5-b]-piridin-6-	> 10 µM /--	--

Ej. No.	Compuestos finales	IC_{50} de Liasa nM Humana /de Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
	il)-imidazolidin-2-ona		
184A	1-benzotiazol-6-il-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il-metoxi)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona	> 10 µM /--	--
185A	3-(3-benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida	> 10 µM /--	--
186A	1-benzotiazol-6-il-3-imidazo-[1,2-a]-pirazin-5-il-imidazolidin-2-ona	> 10 µM /--	--
187A	1-benzotiazol-6-il-3-(1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-5-il)-imidazolidin-2-ona	> 10 µM /--	--
188A	3-benzotiazol-6-il-3'-metil-4,5-dihidro-3H,3'H-[1,4']-bi-imidazolil-2-ona	195 nM/--	--
189A	1-benzotiazol-6-il-3-(4-metil-5-trifluoro-metil-	280 nM/--	--

Ej. No.	Compuestos finales	IC_{50} de Liasa nM Humana /de Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
	piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona, ácido trifluoro-acético		
190A	1-isotiazol-4-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	89 nM/--	--
191A	1-benzotiazol-6-il-3-piridin-2-il-imidazolidin-2-ona	>10 µM /--	--
192A	1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(5-trifluoro-metil-tiofen-2-il)-imidazolidin-2-ona	2.7 nM/--	--
193A	1-benzotiazol-6-il-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona	>10 µM /--	--
194A	1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(4-metil-tieno-[3,2-c]-piridin-2-il)-imidazolidin-	21 nM/--	--

Ej. No.	Compuestos finales	IC_{50} de Liasa nM Humana /de Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
	2-ona		
195A	1-benzotiazol-6-il-3-[4-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona	38 nM/--	8%
196A	1-benzotiazol-6-il-3-(4-etil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	3.4 nM/--	--
197A	1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(3-trifluoro-metil-1H-indazol-6-il)-imidazolidin-2-ona	34 nM/--	--
198A	1-(3-ciclopropil-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	82 nM/--	--
199A	1-(4-metil-piridin-3-il)-3-quinolin-7-il-imidazolidin-2-ona	317 nM/--	--
200A	3-benzotiazol-6-il-4,4-	>10 µM /--	--

Ej. No.	Compuestos finales	IC_{50} de Liasa nM Humana /de Rata	rCYP17 Liasa %Inh @ 100 nM
	dimetil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona		
201A	1-benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona	70 nM/--	--
202A	1-benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	1153 nM/--	--
203A	3-benzotiazol-6-il-4-metil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona	32 nM/--	--

Los compuestos de la presente invención en forma libre o en forma de sal, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, la inhibición de la liasa CYP17, por ejemplo, como se indica en las pruebas *in vitro* proporcionadas anteriormente y, por consiguiente, son útiles para la terapia mediada por esta inhibición. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de inflamación y cáncer (en particular, cáncer de próstata) en un mamífero (de preferencia, un ser humano).

Por consiguiente, como una modalidad adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención en terapia. En una modalidad adicional, la terapia se selecciona a partir de una enfermedad mediada por la regulación de 17α-hidroxilasa/liasa-$C_{17,20}$.

En otra modalidad, la invención proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad, la cual se trata mediante la regulación de 17α-hidroxilasa/liasa-$C_{17,20}$, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención. En una modalidad adicional, la enfermedad es cáncer de próstata.

Referencias Adicionales:

Tsuneo Imai y colaboradores, "Expression and purification of Functional Human 17α-Hydroxylase/17,20-Lyase (P450c17) in *Escherichia coli*" Journal of biological chemistry, (1993) **268**, No. 26,19681-9.

Peter Lee-Robichaud y colaboradores, "Interaction of human Cyp17 (P-$450_{17\alpha}$, 17α-hydroxylase-17,20-lyase) with cytochrome b_5: importance of the orientation of the hydrophobic domain of cytochrome b_5." Biochem.J, (1997) **321**, 857-63.

Zuber y colaboradores, "Expression of Bovine 17-a-hydroxylase Cytochrome P-450 c-DNA in nonsteroidogenic (COS1) cells" Science (1986a) **234**, 1258-1261.

Sakaki T, "Expression of Bovine Cytochrome P-450c17 in *Saccharomyces cerevisiae*" DNA (1989) **8**, 409-418.

Barnes y colaboradores, "Expression and enzymatic activity of recombinant cytochrome P-450 17 alpha hydroxylase in *Escherichia coli*" Proc.Natl.Acad.Sci. E.U.A., (1991) **88**, 5597-5601.

M.K Akhtar y colaboradores, "Cytochrome b5 modulationof 17α-hydroxylaseand 17-20 lyase (Cyp17) activities in Steroidogenesis" Journal of Endocrinology (2005) **187**, 267-274.

Vincent C.O. Nijar y colaboradores, "Novel 17-Azolys Steroids, Potent Inhibitors of Human Cytochrome 17α-Hydroxylase-C_{17-20}- lyase ($P450_{17\alpha}$): Potestial agents for the treatment of Prostate cancer" J Med Chem (1998) **41**, 902-912.

Katagiri M y colaboradores, "Role of Cytochrome b5 in the Cytochrome P-450 mediated C21-Steroid 17,20-lyase activity" Biophysical Research Communications (1982) **108**, 379-384.

US Patent: US 2004/0198773 A1.

Dmitry N. Grigoryev y colaboradores, "Cytochrome P450c17-expressing Escherichia coli as a first-step screening system for 17 alpha-hydroxylase-C17,20-lyase inhibitors" Analytical Biochemistry, (1999) **267**, 319-330.

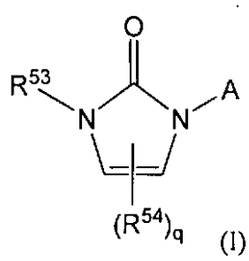
Venkatesh D. Handratta y colaboradores, "Novel C-17-heteroaryl steroidal Cyp17 inhibitors/antiandrogens: synthesis, invitro biological activity, pharmacokinetics and antitumor activity in the LAP C4 human prostate cancer xenograft model" J. Med. Chem. (2005) **48**, 2972-2984.

Ravi A Madan y colaboradores, "Abiraterone, Cougar biotechnology" IDrugs. (2006) **9**(1), 49 – 55.

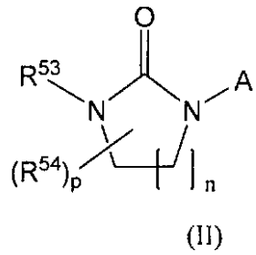
3D

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I) o (II):



(I)



(II)

en donde:

n es 1, 2, ó 3;

R^{53} es:

(i) fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, -CN, -OH, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono) sustituido por halógeno, alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-NH_2$, -NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -N-(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))$_2$, -NHC(O)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), $-C(O)NH_2$, -C(O)-NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -C(O)-N-(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))$_2$, o un heterociclo de 5 a 6 miembros,

(ii) bifenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) o halógeno,

(iii) fenilo fusionado con un fenilo adicional, un

heteroarilo de 5 a 6 miembros, un cicloalquilo de 5 a 6 miembros parcialmente o completamente saturado, o un heterociclo de 5 a 6 miembros parcialmente o completamente saturado, en donde el fenilo fusionado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de halógeno, -CN, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por hidroxilo, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por halógeno, ciclopropilo, oxo, $-NH_2$, -NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -N-(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))$_2$, -NHC(O)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o =N-OH,

(iv) heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, -CN, -OH, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono) sustituido por halógeno, alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-NH_2$, -NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -N-(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))$_2$, -NHC(O)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), $-C(O)NH_2$, -C(O)-NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -C(O)-N-(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))$_2$, o un heterociclo de 5 a 6 miembros,

(v) heteroarilo de 5 a 6 miembros fusionado con otro heteroarilo de 5 a 6 miembros, fenilo, cicloalquilo de 5 a 6 miembros parcialmente o completamente saturado, o un heterociclo de 5 a 6 miembros parcialmente o completamente saturado, en donde el heteroarilo fusionado está opcionalmente sustituido con 1 a 4

sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de halógeno, -CN, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por hidroxilo, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por halógeno, ciclopropilo, oxo, $-NH_2$, -NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -N-(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))$_2$, -NHC(O)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o =N-OH;

R^{54} es alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por halógeno, o $-CH_2OH$, o dos R^{54} tomados junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros completamente o parcialmente saturado, o dos R^{54} unidos a los átomos de carbono adyacentes tomados junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un fenilo fusionado;

p es 0, 1, 2, ó 3;

q es 0, 1 ó 2;

A es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de halógeno, -OH, -CN, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por halógeno, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por hidroxilo, -$(CH_2)_r$O-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -$(CH_2)_r$CH(O-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))$_2$, -NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -$(CH_2)_s$NH-alquilo (de 1 a

4 átomos de carbono), -$(CH_2)_r$N-(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))$_2$, -$(CH_2)_r$NH-cicloalquilo (de 3 a 6 átomos de carbono)), -NH_2, -NHC(O)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -$C(O)NH_2$, -C(O)-NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -C(O)-N-(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))$_2$, o -C(O)-O-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), en donde el alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), el -$(CH_2)_r$O-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), y el -$(CH_2)_s$NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) están opcionalmente sustituidos con un heterociclo o heteroarilo de 4 a 6 miembros parcialmente o completamente saturado que contiene de 1 a 3 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado a partir de O, S o N, en donde el heterociclo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono);

r es 0, 1 ó 2;

s es 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

con la condición de que: (i) cuando A es una piridina insustituida y R^{53} es fenilo, R^{53} no está insustituido o mono-sustituido con halógeno, CH_3, NH_2, -$NHC(O)CH_3$, o CF_3; (ii) A y R^{53} no son ambos un piridin-2-ilo insustituido; y (iii) el compuesto mencionado no es 1-(3,4-dicloro-fenil)-3-[6-(2-piperidin-1-il-etoxi)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona, 1-(3,5-dicloro-piridin-2-il)-3-fenil-tetrahidro-pirimidin-2(1H)-ona, 1,3-bis-(6-cloro-piridin-2-il)-tetrahidro-pirimidin-2(1H)-ona, 1,3-bis-(4-metil-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona, 1-(5-cloro-1H-benzo-[d]-imidazol-2-il)-3-fenil-imidazolidin-2-ona, o 2-(2-oxo-3-

fenil-imidazolidin-1-il)-1H-benzo-[d]-imidazol-5-carbonitrilo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde A es un heteroarilo de 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde A es una piridina, en donde esta piridina está opcionalmente sustituida con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de halógeno,

-CN, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por halógeno, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por hidroxilo,

$-(CH_2)_rO$-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), $-(CH_2)_rCH(O$-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono$))_2$, $-(CH_2)_rNH$-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono),

$-(CH_2)_rN$-(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono$))_2$, $-(CH_2)_rNH$-cicloalquilo (de 3 a 6 átomos de carbono)), $-NH_2$, -NHC(O)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono),

$-C(O)NH_2$, -C(O)-NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -C(O)-N-(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono$))_2$, o -C(O)-O-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), en donde el alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), el $-(CH_2)_rO$-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), y el $-(CH_2)_rNH$-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) están opcionalmente sustituidos con un heterociclo de 5 a 6 miembros

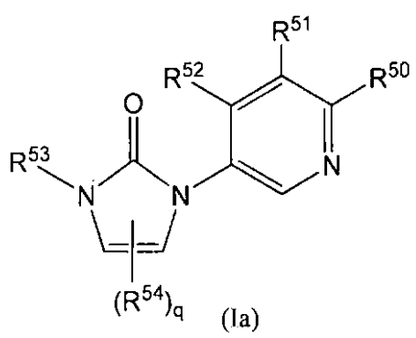
parcialmente o completamente saturado, o heteroarilo que contiene de 1 a 2 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado a partir de O, S o N, en donde el heterociclo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono);

r es 1 ó 2;

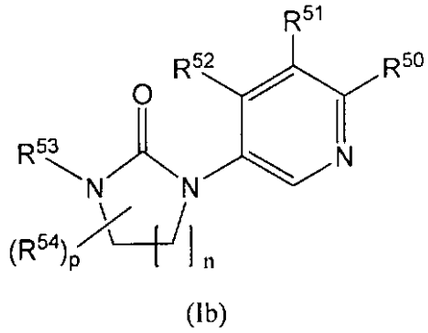
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde la piridina opcionalmente sustituida mencionada es un piridin-3-ilo opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, el cual tiene la fórmula (Ia) o (Ib):



(Ia)

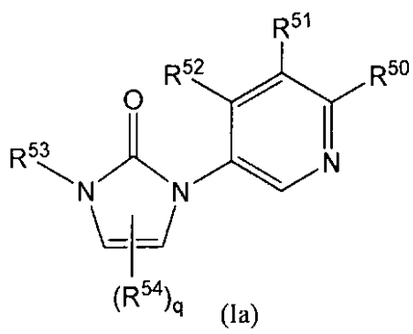


(Ib)

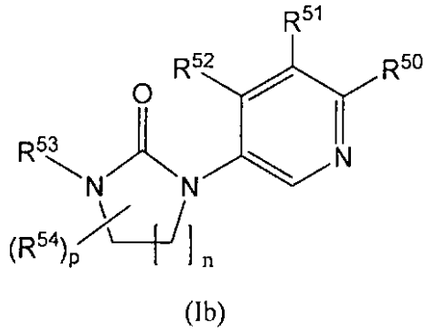
en donde n, R^{50}, R^{51}, R^{52}, R^{53}, R^{54} y q son como se definen en la reivindicación 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de la fórmula (Ia) o (Ib):



(Ia)



(Ib)

en donde:

n es 1, 2, ó 3;

R^{53} es:

(i) fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, -CN, -OH, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono) sustituido por halógeno, alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-NH_2$, -NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono),

-N-(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))$_2$, -NHC(O)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), $-C(O)NH_2$, -C(O)-NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono),

-C(O)-N-(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))$_2$, o un heterociclo de 5 a 6 miembros,

(ii) bifenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) o halógeno,

(iii) fenilo fusionado con un fenilo adicional, un heteroarilo de 5 a 6 miembros, un cicloalquilo de 5 a 6 miembros parcialmente o completamente saturado, o un heterociclo de 5 a 6

miembros parcialmente o completamente saturado, en donde el fenilo fusionado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de halógeno, -CN, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por hidroxilo, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por halógeno, ciclopropilo, oxo, $-NH_2$, -NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -N-(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))$_2$, -NHC(O)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o =N-OH,

(iv) heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, -CN, -OH, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono) sustituido por halógeno, alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono),

$-NH_2$, -NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -N-(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))$_2$, -NHC(O)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), $-C(O)NH_2$, -C(O)-NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -C(O)-N-(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))$_2$, o un heterociclo de 5 a 6 miembros,

(v) heteroarilo de 5 a 6 miembros fusionado con otro heteroarilo de 5 a 6 miembros, fenilo, cicloalquilo de 5 a 6 miembros parcialmente o completamente saturado, o un heterociclo de 5 a 6 miembros parcialmente o completamente saturado, en donde el heteroarilo fusionado está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de

halógeno, -CN, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por hidroxilo, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por halógeno, ciclopropilo, oxo, $-NH_2$, -NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -N-(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))$_2$, -NHC(O)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o =N-OH;

R^{54} es alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por halógeno, o $-CH_2OH$, o dos R^{54} tomados junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros completamente o parcialmente saturado;

p es 0, 1, 2, ó 3;

q es 0, 1 ó 2;

R^{50}, R^{51} y R^{52} son cada uno independientemente H, halógeno, -OH, -CN, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por halógeno, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono) sustituido por hidroxilo, -$(CH_2)_r$ -O-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -$(CH_2)_r$ -CH(O-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))$_2$, $-NH_2$, -NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -N-(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))$_2$, -NHC(O)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), $-C(O)NH_2$, -C(O)-NH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -C(O)-N-(alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono))$_2$, o -C(O)-O-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono);

r es 0, 1 ó 2;

con la condición de que, cuando R^{50}, R^{51}, y R^{52} son H y

R^{53} es fenilo, R^{53} no está insustituido o sustituido con halógeno o CF_3;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde el compuesto mencionado es un compuesto de la fórmula (Ia); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde q es 0; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de la reivindicación 6, en donde el compuesto mencionado es un compuesto de la fórmula (Ib); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde R^{54} es $-CH_3$ o CF_3; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 9 ó 10, en donde n es 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 6, 7, 8, 9, 10 u 11, en donde R^{50} es H o metilo; R^{51} es H, halógeno, metilo, trifluoro-metilo, metoxilo, o $-C(O)OCH_3$; y R^{52} es halógeno, -CN, metilo, etilo, metoxilo, hidroxi-metilo, 1-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, dimetoxi-metilo, $-NH_2$, o $-NHC(O)CH_3$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de la reivindicación 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12, en donde R^{53} es

(i) un fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de

flúor, cloro, ciano, metilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, metoxilo, o $-C(O)NHCH_3$;

(ii) un bifenilo opcionalmente sustituido con flúor;

(iii) un fenilo fusionado seleccionado a partir de naftalen-2-ilo, naftalen-1-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, benzotiazol-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-ilo, benzo-[b]-tiofen-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo, indan-5-ilo, 1,2-dihidro-quinolin-6-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, benzo-furan-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-benzo-furan-5-ilo, benzo-[1,3]-dioxol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilo, quinoxalin-6-ilo, benzo-oxazol-5-ilo, benzo-[d]-isoxazol-5-ilo, benzo-[d]-isoxazol-6-ilo, 1H-benzo-imidazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-indazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, indolin-5-ilo, o 1H-benzotriazol-5-ilo, en donde el fenilo fusionado está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de flúor, cloro, metilo, etilo, trifluoro-metilo, metoxilo, oxo, $-NH_2$, =N-OH o ciclopropilo;

(iv) un heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado a partir de tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, tiazol-2-ilo, o isotiazol-4-ilo, en donde el heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado a partir de flúor, cloro, metilo, etilo, isopropilo, hidroxilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, metoxilo, $-NH_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-C(O)NHCH_3$, o pirrolidin-1-ilo; o

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

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de la reivindicación 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13, en donde R^{53} es:

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

(ii) un bifenilo;

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

ciano, o amino;

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

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

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto de la reivindicación 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14, en donde R^{53} es fenilo, 4-cloro-3-fluoro-fenilo, m-tolilo, 3-metoxi-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, 3-trifluoro-metil-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenilo, 3-difluoro-metil-4-fluoro-fenilo, 3-ciano-4-fluoro-fenilo, 3-ciano-fenilo, 3-cloro-4-ciano-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 4-trifluoro-metil-fenilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El compuesto de la reivindicación 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14, en donde R^{53} es naftalen-2-ilo, benzo-[b]-tiofen-5-ilo, 3-metil-benzo-[d]-isoxazol-5-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 3-amino-1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 3-amino-1H-indazol-6-

ilo, 3-metil-1H-indazol-6-ilo, 3-trifluoro-metil-1H-indazol-6-ilo, benzotiazol-6-ilo, 1,2-dihidro-3-oxo-indazol-6-ilo, indan-5-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 3-metil-benzo-furan-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-benzo-furan-5-ilo, o 2,2-difluoro-benzo-[1,3]-dioxol-5-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. El compuesto de la reivindicación 16, en donde R^{53} es benzotiazol-6-ilo, 3-metil-benzo-furan-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 3-metil-1H-indazol-6-ilo, ó 3-trifluoro-metil-1H-indazol-6-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. El compuesto de la reivindicación 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14, en donde R^{53} es 5-metil-tiofen-2-ilo, 5-cloro-tiofen-2-ilo, 5-trifluoro-metil-tiofen-2-ilo, 5-difluoro-metil-tiofen-3-ilo, 5-metil-tiofen-3-ilo, 2-metil-piridin-4-ilo, 2-trifluoro-metil-piridin-4-ilo, 2-cloro-piridin-4-ilo, o 2-metoxi-piridin-4-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. El compuesto de la reivindicación 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14, en donde R^{53} es 4-cloro-tieno-[3,2-c]-piridin-2-ilo, 4-cloro-tieno-[3,2-c]-piridin-3-ilo, tieno-[3,2-c]-piridin-2-ilo, 3-cloro-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-ilo, benzo-[b]-tiofen-2-ilo, o 4-metiltieno-[3,2-c]-piridin-2-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

1-benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-

ona;

1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(4-cloro-tieno-[3,2-c]-piridin-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(3-difluoro-metil-4-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona;

1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(5-metil-tiofen-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona;

1-(3-metil-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-4-metil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-benzo-[b]-tiofen-5-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona; y

1-benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

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

1-naftalen-2-il-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona;

1-benzo-[b]-tiofen-5-il-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona;

1-(4-metil-piridin-3-il)-3-naftalen-2-il-imidazolidin-2-ona;

1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(5-metil-tiofen-2-il)-imidazolidin-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-benzo-[b]-tiofen-2-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-benzo-[b]-tiofen-5-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(1H-indazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(3-metil-benzo-furan-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(5-cloro-tiofen-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(3,4-difluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxin-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(2,3-dihidro-benzo-furan-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(4-metil-piridin-3-il)-3-m-tolil-imidazolidin-2-ona;

1-(3-metoxi-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(2-cloro-piridin-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(2,2-difluoro-benzo-[1,3]-dioxol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(4-metil-piridin-3-il)-3-fenil-imidazolidin-2-ona;

1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(3-trifluoro-metil-fenil)-imidazolidin-2-ona;

1-(2-metoxi-piridin-4-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(5-difluoro-metil-tiofen-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(3-cloro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(4-fluoro-3-trifluoro-metil-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(3-difluoro-metil-4-fluoro-fenil)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(5-metil-tiofen-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(4-cloro-tieno-[3,2-c]-piridin-2-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(4-cloro-tieno-[3,2-c]-piridin-3-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-

imidazolidin-2-ona;

1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(2-metil-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(3-metil-benzo-[d]-isoxazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(3-metil-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

2-fluoro-5-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo;

3-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo;

2-cloro-4-[3-(4-metil-piridin-3-il)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-benzonitrilo;

1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(4-metil-piridin-3-il)-3-tieno-[3,2-c]-piridin-2-il-imidazolidin-2-ona;

1-(1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(3-amino-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-3-(4-metoxi-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-3-(4-difluoro-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-3-(4-hidroxi-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-3-(4-trifluoro-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-Indan-5-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(1H-benzotriazol-5-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(3-cloro-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(2-trifluoro-metil-piridin-4-il)-imidazolidin-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-3-(4-dimetoxi-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-3-(5-cloro-4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(5-(trifluoro-metil)-tiofen-2-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(4-metiltieno-[3,2-c]-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(benzo-[d]-tiazol-6-il)-3-(4-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(benzo-[d]-tiazol-6-il)-3-(4-etil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(3-(trifluoro-metil)-1H-indazol-6-il)-imidazolidin-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-4-metil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-4-etil-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-imidazol-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-4-etil-3-piridin-3-il-1,3-dihidro-imidazol-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-3-piridin-3-il-4-trifluoro-metil-imidazolidin-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-1,3-dihidro-benzo-imidazol-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-4-metil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

3-benzotiazol-6-il-1-piridin-3-il-4-trifluoro-metil-imidazolidin-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-4-trifluoro-metil-imidazolidin-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-4,5-dimetil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-3-(4-pirrolidin-1-il-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-3-(4-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-3-(4-ciclopropil-amino-metil-piridin-3-

il)-imidazolidin-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-3-(6-fluoro-4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-3-[4-(1-metil-pirrolidin-2-il-metoxi)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-3-{4-[(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-metil]-piridin-3-il}-imidazolidin-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-3-(3H-imidazo-[4,5-b]-piridin-6-il)-imidazolidin-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il-metoxi)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona;

3-(3-benzotiazol-6-il-2-oxo-imidazolidin-1-il)-isonicotinamida;

1-benzotiazol-6-il-3-imidazo-[1,2-a]-pirazin-5-il-imidazolidin-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-3-(1H-pirrolo-[2,3-b]-piridin-5-il)-imidazolidin-2-ona;

3-benzotiazol-6-il-3'-metil-4,5-dihidro-3H,3'H-[1,4']-bi-imidazolil-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-3-(4-metil-5-trifluoro-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-isotiazol-4-il-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-3-piridin-2-il-imidazolidin-2-ona;

1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(5-trifluoro-metil-tiofen-2-il)-imidazolidin-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona;

1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(4-metil-tieno-[3,2-c]-piridin-2-il)-imidazolidin-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-3-[4-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-imidazolidin-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-3-(4-etil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(4-metil-piridin-3-il)-3-(3-trifluoro-metil-1H-indazol-6-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(3-ciclopropil-1H-indazol-6-il)-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-(4-metil-piridin-3-il)-3-quinolin-7-il-imidazolidin-2-ona;

3-benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona; y

3-benzotiazol-6-il-4-metil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-4-metil-3-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-4,5-dimetil-3-(4-metil-piridin-3-il)-

imidazolidin-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-3-(4-pirrolidin-1-il-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-3-(4-morfolin-4-il-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-3-(4-ciclopropil-amino-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-3-{4-[(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-metil]-piridin-3-il}-imidazolidin-2-ona;

1-benzotiazol-6-il-4,4-dimetil-3-piridin-3-il-imidazolidin-2-ona; y

3-benzotiazol-6-il-4-metil-1-(4-metil-piridin-3-il)-imidazolidin-2-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

22. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehiculo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

23. La composición farmacéutica de la reivindicación 22, la cual comprende además cuando menos un agente farmacéutico adicional, en donde el cuando menos un agente farmacéutico adicional es un agente contra el cáncer, un agente de quimioterapia, o un compuesto anti-proliferativo.

24. Un método para el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o síndrome mediado por la inhibición de Cyp17, el cual

comprende el paso de administrar un compuesto de las reivindicaciones 1 a 21 a un sujeto que necesite dicho tratamiento.

25. Un método para el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o síndrome mediado por la inhibición de Cyp17, el cual comprende el paso de administrar una composición farmacéutica de la reivindicación 22 a un sujeto que necesite dicho tratamiento.

26. Un método para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o síndrome mediado por la inhibición de Cyp17, el cual comprende el paso de administrar:

(i) una primera composición, la cual comprende un compuesto de la reivindicación 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable; y

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

en donde el cuando menos un agente farmacéutico adicional es un agente contra el cáncer, un agente de quimioterapia, o un compuesto anti-proliferativo.

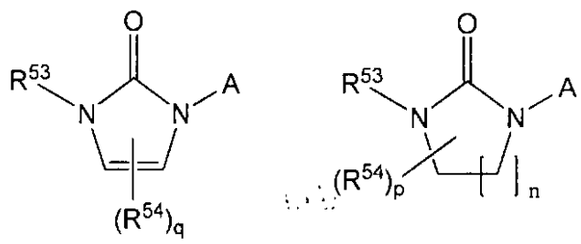
27. El método de la reivindicación 26, en donde la primera composición y la segunda composición mencionadas se administran de una manera simultánea.

28. El método de la reivindicación 26, en donde la primera composición y la segunda composición mencionadas se administran en secuencia en cualquier orden.

29. El uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 21, para el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o síndrome mediado por la inhibición de Cyp17.

RESUMEN

La presente invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), y (II), o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(I) (II)

en donde R^{53}, R^{54}, p, q, y n son como se definen en la presente. Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de 17α-hidroxilasa/liasa-$C_{17,20}$.

* * * * *

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2010/059029

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on

   ☒ 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 (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
   ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b))

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-236	as originally filed	

Claims, Numbers

1(part 1), 2-29	as originally filed	
1(part 2)	filed with the letter of	24-03-2011

   ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

   ☐ the description, pages
   ☐ the claims, Nos.
   ☐ the drawings, sheets/figs
   ☐ the sequence listing *(specify)*:
   ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):

   ☐ the description, pages
   ☐ the claims, Nos.
   ☐ the drawings, sheets/figs
   ☐ the sequence listing *(specify)*:

5. ☐ This report has been established:

   ☐ taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).

   ☐ without taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91(Rules 66.4bis and 70.2(e)).

6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2010/059029

Box No. II Priority

1. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the failure to furnish within the prescribed time limit the requested:
   - ☐ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(a)).
   - ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(b)).

2. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rule 64.1). Thus for the purposes of this report, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

   see separate sheet

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

   ☐ the entire international application,

   ☒ claims Nos. 1

   because:

   ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination *(specify)*:

   ☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

   ☒ the claims, or said claims Nos. 1 are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed *(specify)*.

   see separate sheet

   ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

   ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

   - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
   - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
   - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b) and 13*ter*.2.

   ☐ See separate sheet for further details

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-29
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	6-29
	No:	Claims	1-5
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-29
	No:	Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item I

The amendment of claim 1 filed under Article 34 PCT on 24.03.11 concerns the limitation of the definition of the ring A to 5- to 6- membered heteroaryl. This amendment finds support on p.6, l.1 and l.4 of the description as originally filed. The amendment does not go beyond the disclosure of the application as originally filed and is therefore allowable and taken into account into the present report.

Re Item II

It seems that the claimed priority date of 26.06.2009 is validly claimed and therefore D6 and D7, cited in the search report as P-documents are only taken into account to assess novelty of the present application.

Re Item III

Non- establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claim 1 relates to an extremely large number of possible compounds whereas support and disclosure in the sense of Article 5 PCT is to be found however for only a specific proportion of the compounds claimed, see the examples.

Claim 1 can in no way be considered to be a reasonable generalisation of the actual examples provided in the description since all compounds in the description are imidazolidin-2-one or 1,3-dihydro-imidazol-2-one whereas in the scope of claim 1 also includes hexahydro-2H-1,3- diazepin-2- one and rings that can further be fused to carbocyclic ring formed by two R^{54} substituents. The subject-matter of claim 1 lacks therefore support and does not satisfy the requirements of Article 5 PCT.

Consequently the search was carried out for those parts of the application which appear to be clear (concise and supported by the tested examples), namely the compounds of claim 1, limited to imidazolidin-2-one and 1,3-dihydro-imidazol-2-one compounds **not fused** to a further ring formed by two R^{54}.

Any statements made in this communication with respect to novelty and inventive step are thus made in the light of the subject-matter searched.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. industrial applicability.

Claims 24-29 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions 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 recognize as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a known compound for first or further medical treatment.

2. Reference is made to the following documents:

Reference is made to the following documents:

D1 US 5 519 036 A (HIMMELSBACH F [DE] ET AL) 21 May 1996

D2 WO 2004/009558 A2 (PTC THERAPEUTICS INC [US]) 29 January 2004

D3 F. SACZEWSKI: "2-chloro-4,5-dihydroimidazole", SYNTHESIS, 1 February 1984, pages 170-172, XP002595042,

D4 NJAR V C O ET AL: "INHIBITORS OF 17ALPHA-HYDROXYLASE/17,20-LYASE (CYP17): POTENTIAL AGENTS FOR THE TREATMENT OF PROSTATE CANCER", CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN, vol. 5, no. 3, 1 March 1999, pages 163-180, XP001120335, ISSN: 1381-6128 cited in the application

D5 WO 2009/078992 A1 (AMGEN INC [US]) 25 June 2009

D6 WO 2009/097567 A1 (CEPHALON INC [US]; PHARMACOPEIA INC [US]) 6 August 2009

D7 WO 2009/143039 A2 (SCHERING CORP [US]) 26 November 2009

3. novelty:

The specific examples 1-5 of D1 and compounds 8a and 8b of D3 do no longer fall under the scope of current claim 1 because of the amended definition of A to 5- to 6-membered heteroaryl.

Claim 61 of D2 discloses compounds which differ from those currently claimed on account of the substituents on the phenyl ring (which does not correspond to the list of possible substituents on the group R^{53} option i) of current claim 1).

3 I

D6 discloses examples 178, 210 and 242 which differ form the claimed compounds on account of the cyclobutyl substituent not encompassed within the definition of possible substituents for R^{53} option iii) of current claim 1.

Examples 83-91 of D7 are no longer considered to anticipate the claimed subject-matter because of amended claim 1 wherein A is limited to 5- to 6- membered heteroaryl groups.

Hence the subject-matter of claims 1-29 meets the requirements of Art.33(2) PCT.

4. Inventive step:

The present invention is directed to imidazolidin-2-one or 1,3-dihydro-imidazol-2-one compounds as inhibitors of 17α-hydroxylase/C17-20-lyase (CYP17) useful for the treatment of prostate cancer.

D4, considered to be the closest prior art document, discloses CYP17 inhibitors. These compounds have a complete different structure when compared to those currently claimed. The current application addresses the problem of providing CYP17 inhibitors. Due to the structural differences re the active compounds in D4, it cannot be said with any degree of accuracy that the skilled person, faced with the problem of providing further novel compounds with CYP17 inhibitory activity, would have been unambiguously led to prepare the compounds of the present application- even by combination of D4 with D2 or D5, which also disclose compounds useful -among other diseases- for the treatment of prostate cancer. Accordingly an inventive step can be acknowledged for those claimed compounds which actually solve the given problem.

It must, however, be made credible that essentially all of the claimed matter solves the given problem. With the present scope of claim 1 this is not the case. Claim 1 also includes compounds wherein two R^{54} can be taken together to form a ring fused to the imidazolidinone or 1,3-dihydro-imidazolone ring. Such modification is not regarded as an obvious modification or equivalent of the examples given in the description. Accordingly, an inventive step in the sense of Art. 33(3) PCT can only be acknowledged for those claimed compounds for which it was shown that they are indeed solution to the above mentioned technical problem, ie compounds of claim 1 limited to imidazolidin-2-one (I) or 1,3-dihydro-imidazol-2-one (II) derivatives which are not fused to a ring formed by two substituents R^{54}. In this respect, it should be noticed that the subject-matter of claim 6 appears to be a reasonable generalisation of the examples of the description and therefore an inventive step could be recognized for the subject-matter of claims 6-21 and claims 22-29 as far as they are dependent on claim 6.

Re Item VI

Certain documents cited

Application No Patent No	Publication date *(day/month/year)*	Filing date *(day/month/year)*	Priority date *(valid claim)* *(day/month/year)*
WO2009/097567 WO2009/143039	06-08-2009 26-11-2009	30-01-2009 18-05-2009	30-01-2008 19-05-2008

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The above cited documents, apparently do not disclose all compounds which fall under the scope of the provisos in claim 1. If, however, the provisos are introduced in order to render the subject-matter of the present application novel over certain prior art, the Applicant is invited to identify this prior art or to state the reasons for introducing the provisos.

Claim 6 is a preferred embodiment of claim 5 wherein the imidazolidin-2-one (Ia) or 1,3-dihydro-imidazol-2-one (Ib) derivatives cannot be fused to a phenyl ring formed by two substituents R^{54}. Hence claim 6 must be formulated as dependent claim to claim 5.

Claims 20 and 21 are directed to preferred embodiments of claim 1 and should therefore be formulated as dependent claims to claim 1.

307

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
53663-WO-PCT		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/EP2010/059029	24/06/2010	26/06/2009
Applicant		
NOVARTIS AG		

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 4 sheets.

[X] 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:
      [X] 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 43.6*bis*(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
   [X] the text has been established by this Authority to read as follows:

   1,3-DISUBSTITUTED IMIDAZOLIDIN-2-ONE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF CYP 17

5. With regard to the **abstract**,
   [X] 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

348

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/059029

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D403/04 C07D403/14 C07D407/14 C07D409/14 C07D417/14
A61K31/4178 A61P35/00
ADD.
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

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)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 519 036 A (HIMMELSBACH F [DE] ET AL) 21 May 1996 (1996-05-21) examples	1
X	WO 2004/009558 A2 (PTC THERAPEUTICS INC [US]; WILDE RICHARD G [US]; TAKASUGI JAMES J [US]) 29 January 2004 (2004-01-29) claims 28,39,61	1-5
X	F. SACZEWSKI: "2-chloro-4,5-dihydroimidazole" SYNTHESIS, 1 February 1984 (1984-02-01), pages 170-172, XP002595042 compounds 8a, 8b	1

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
30 August 2010	13/09/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Schuemacher, Anne

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/059029

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NJAR V C O ET AL: "INHIBITORS OF 17ALPHA-HYDROXYLASE/17,20-LYASE (CYP17): POTENTIAL AGENTS FOR THE TREATMENT OF PROSTATE CANCER" CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, NL, vol. 5, no. 3, 1 March 1999 (1999-03-01), pages 163-180, XP001120335 ISSN: 1381-6128 cited in the application the whole document	1-29
A	WO 2009/078992 A1 (AMGEN INC [US]; HONG FANG-TSAO [US]; TASKER ANDREW [US]) 25 June 2009 (2009-06-25) examples; ; page 4, line 33 - page 5, line 7; table 1	1-29
X,P	WO 2009/097567 A1 (CEPHALON INC [US]; PHARMACOPEIA INC [US]; BACON EDWARD R [US]; DANDU R) 6 August 2009 (2009-08-06) compounds 178,210,242	1-6
X,P	WO 2009/143039 A2 (SCHERING CORP [US]; CLASBY MARTIN C [US]; GREENLEE WILLIAM J [US]; CHA) 26 November 2009 (2009-11-26) page 92 - page 94; claim 89; examples 83-91	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2010/059029

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5519036 A	21-05-1996	AT 167185 T	15-06-1998
		AU 673875 B2	28-11-1996
		AU 5632494 A	25-08-1994
		CA 2116068 A1	23-08-1994
		CN 1099755 A	08-03-1995
		CZ 9400374 A3	15-12-1994
		DE 4332168 A1	23-03-1995
		DK 612741 T3	29-03-1999
		EP 0612741 A1	31-08-1994
		ES 2118992 T3	01-10-1998
		FI 940806 A	23-08-1994
		HU 70768 A2	30-10-1995
		IL 108733 A	04-01-1998
		JP 3545446 B2	21-07-2004
		JP 6256343 A	13-09-1994
		NO 940595 A	23-08-1994
		NZ 250944 A	27-02-1996
		PH 30602 A	31-07-1997
		PL 178215 B1	31-03-2000
		SG 52300 A1	28-09-1998
WO 2004009558 A2	29-01-2004	AU 2003256755 A1	09-02-2004
		CA 2493458 A1	29-01-2004
		EP 1542667 A2	22-06-2005
WO 2009078992 A1	25-06-2009	NONE	
WO 2009097567 A1	06-08-2009	NONE	
WO 2009143039 A2	26-11-2009	AR 071823 A1	14-07-2010
		PE 19722009 A1	15-01-2010

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-177195- -00000-0000

Fecha: 2011-12-22 17:23:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 349

PATENTE DE INVENCIÓN [ ] MODELO DE UTILIDAD [ ] Art.33 Decisión 486/00

- [ ] Indicación que se solicita 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 (De ser el caso formato de descuento)

Completa [ ] Incompleta [ ]

PATENTE DE INVENCIÓN PCT [X] MODELO DE UTILIDAD PCT [ ] Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- [X] Indicación que se solicita una PCT
- [X] Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- [ ] Dibujos de ser estos pertinentes
- [X] Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa [X] Incompleta [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ] (Art. 119 Decisión 486/00)

- [ ] Indicación que se solicita 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 [ ] (Art. 92 Decisión 486/00)

- [ ] Indicación que se solicita un esquema de trazado
- [ ] Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- [ ] Representación gráfica de un esquema de trazado
- [ ] Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa [ ] Incompleta [ ]