



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización • 1952-1954

SECRETARÍA DE
INVENTARIOS

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-50827

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO INHIBIDORES DE LA C-FMS CINASA.

61. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A 61 K 31/165
A 61 K 31/417
A 61 K 31/445
A 61 K 31/4439
A 61 P 29/00
A 61 P 35/00

71. SOLICITANTE

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO

BEERSE, BELGICA.

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

38/108/

92/

(FORMA P-10)

SS



No. 07-050827- -00000-0000

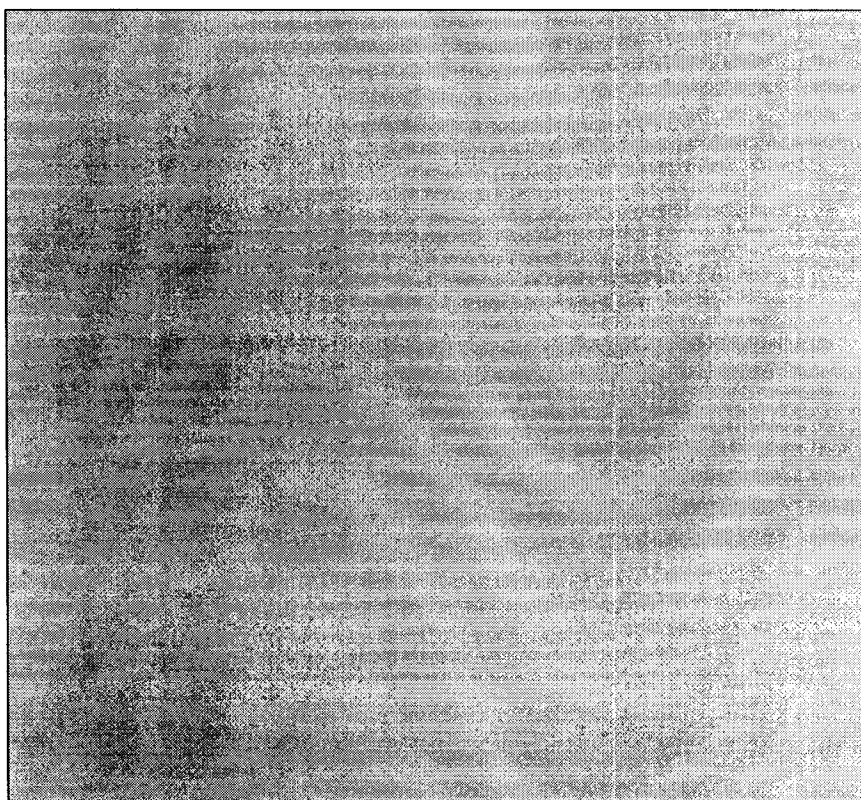
Fecha: 2007-05-22 16:14:43 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 261

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1	SOLICITUD DE:		
☒	Patente de Invención	☐	Patente de Modelo de Utilidad
☒	Capítulo I	☐	Capítulo II
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica. Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica. Lugar de Constitución : Bélgica Teléfono: Fax: E-mail	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número	
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6 Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889 E-mail: tm-patent@escobaruribe.com	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número 39.779.452T.P 68228	
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: VER ANEXOS Dirección: Nacionalidad o domicilio:		
5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2005/037868</u> Fecha <u>20 de octubre de 2005</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2006/047277 A2</u> Fecha <u>04 de mayo de 2006</u>		
6	TÍTULO (54) <u>INHIBIDORES DE LA C-FMS CINASA.</u>		
7	Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/4439</u>		
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>Estados Unidos de América</u>	(32) Fecha <u>22 de octubre de 2004</u>
		(31) Número de Solicitud <u>60/621,211</u>	
9	Comprobante de pago No. <u>07 - 34.001</u> Fecha <u>30 de abril de 2007</u>		

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☒ Poderes si fuere el caso * Protocolo No. 17.154
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de 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 deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros * Notificaciones de cambios en los nombres de los inventores.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 3058/PCT

2

3-58

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-050827- -00000-0000

Fecha: 2007-05-22 16:14:43 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 261

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

BO OFICIAL DE CAJA : 07 - 34,001
Feum : ABRIL 30 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	63907468	27/04/2007	25,484.000.00

***** CONCEPTO *****

CHRI.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			TOTAL : \$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **ILLIG, Carl, R.**
(25 Jonathan Drive, Phoenixville, Pennsylvania 19460, Estados Unidos de América);
- 2.) **BALLENTINE, Shelley, K.**
(35 Meadow Lane, Landsdale, Pennsylvania 19446, Estados Unidos de América);
- 3.) **CHEN, Jinsheng**
(11 Fairwind Lane, Exton, Pennsylvania 19341, Estados Unidos de América);
- 4.) **MEEGALLA, Sanath**
(3822 Highland Drive, Boothwyn, Pennsylvania 19061, Estados Unidos de América);
- 5.) **RUDOLPH, M., Jonathan**
(3820 West Brandon Way, Doylestown, Pennsylvania 18901, Estados Unidos de América);
- 6.) **WALL, Mark, J.**
(221 Green Bank Way, Harleyville, Pennsylvania 19438, Estados Unidos de América);
- 7.) **WILSON, Ken**
(639A S. Orange Street, Media, Pennsylvania 19063, Estados Unidos de América);
- 8.) **DESJARLAIS, Renee**
(11 Cornwall Circle, Saint Davids, Pennsylvania 19087, Estados Unidos de América);
- 9.) **MOLLOY, Christopher**
(409 Sweetwater Ct, Yardley, Pennsylvania 19067, Estados Unidos de América);
- 10.) **MANTHEY, Carl**
(616 Comstock Ave, Downingtown, Pennsylvania 19335, Estados Unidos de América);
- 11.) **FLORES, Christopher**
(107 Veronica Lane, Lansdale, Pennsylvania 19446, Estados Unidos de América).

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., sociedad
constituida de conformidad con las leyes de Bélgica,
domiciliada en Turnhoutseweg 30, B-B2340 Beerse,
Bélgica, el otorgamiento de Patente para la invención
titulada " **INHIBIDORES DE LA C-FMS CINASA**".

Clase: A61K 31/4439

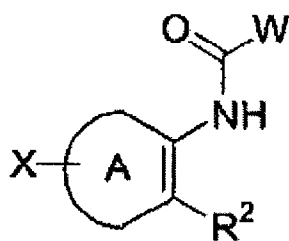

JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

5

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad Estadinense (31) No. Prioridad 60/621,211 32) Fecha 22/10/04 (33) País US		(51) Int Cl: A61K 31/4439 (71) Solicitante(s) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (72) Inventor(es) ILLIG, Carl, R. // BALLENTINE, Shelley, K. // CHEN, Jinsheng // MEEGALLA, Sanath // RUDOLPH, M., Jonathan // WALL, Mark, J. // WILSON, Ken // DESJARLAIS, Renee // MOLLOY, Christopher // MANTHEY, Carl // FLORES, Christopher. (74) Agente: JIMENA ESCOBAR URIBE	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: Fecha 20/10/05 No. de solicitud PCT/US2005/037868		(87) Publicación internacional Fecha: Fecha (dd/mm/aa) 04/05/06 N° publicación: WO 2006/047277 A2	
(54) Título: INHIBIDORES DE LA C-FMS CINASA			

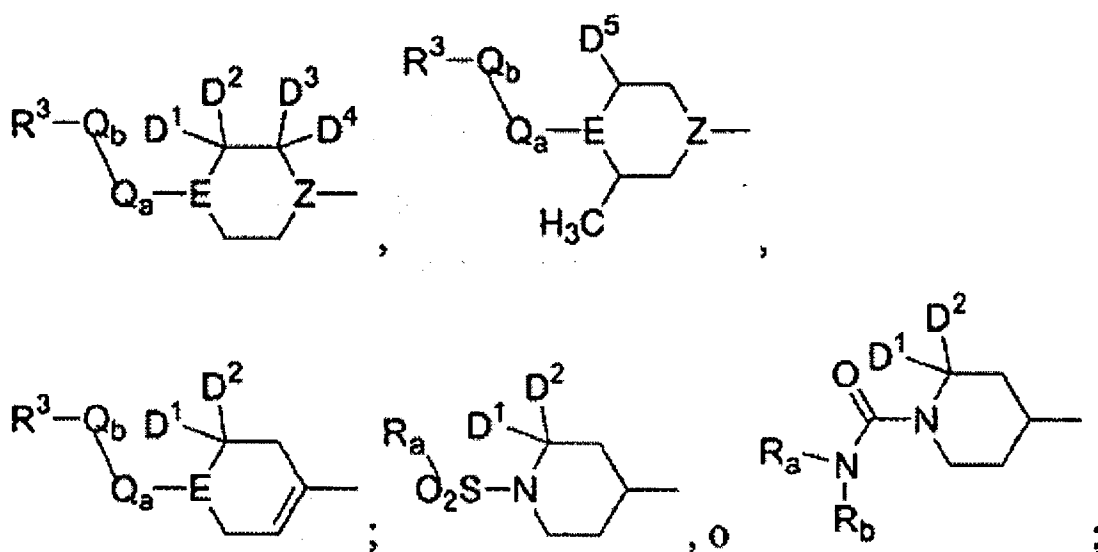
Reivindicación(es):

1.- Los compuestos novedosos de fórmula I:



I

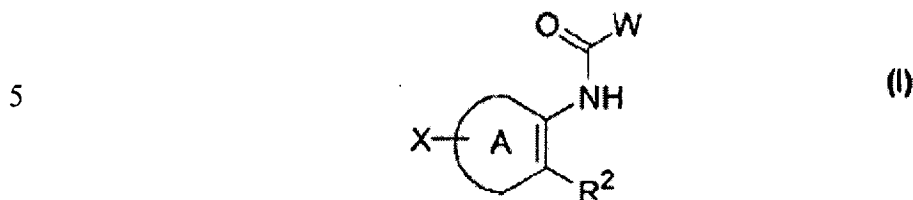
o un solvato, hidrato, tautómeros o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde: A es fenilo o piridilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno de cloro, fluoro, metilo, -N₃, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -S(alquilo), -O(alquilo), o 4-aminofenilo; W es pirrolilo (incluyendo 1H-pirrol-2-il), imidazolilo, (incluyendo 1H-imidazol-2-il), isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4 triazolilo, o furanilo (incluyendo furan-2-il), cualquiera de los cuales puede estar conectado a través de cualquier átomo de carbono, en donde el pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4 triazolilo, o furanilo puede contener una sustitución -Cl, -CN, -NO₂, -OMe, o -CF₃, conectada a cualquier otro carbono; R² es cicloalquilo (incluyendo ciclohexenilo, ciclopentenilo), tiofenilo, dihidrosulfonopiranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo, o dihidropiranilo, cualquiera de los cuales puede estar independientemente sustituido con uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro, y (incluyendo 4,4-dimetil ciclohexenilo, 4-metil ciclohexenilo, 2-metil tiofenilo, 3-metil tiofenil), con la condición de que el tetrahidropiridilo se conecte al anillo A a través de un enlace de carbono-carbono; X es



Z es CH o N; D¹ y D² son cada uno hidrógeno o tomados juntos forman un enlace doble a un oxígeno; D³ y D⁴ son cada uno hidrógeno o tomados juntos forman un enlace doble a un oxígeno; D⁵ es hidrógeno o -CH₃, en donde dicho -CH₃ puede estar relativamente orientado syn o anti; Rₐ y Rᵇ son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo; E es N, S, O, SO o SO₂, con la condición de que E puede no ser N si las siguientes tres condiciones son simultáneamente met: Qₐ está ausente, Qᵇ está ausente, y R³ es un grupo amino o un radical amino cíclico en donde el punto de unión a E es N; Qₐ está ausente, -CH₂-, -CH₂CH₂-, o C(O); Qᵇ está ausente, -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, o C(O), con la condición de que Qᵇ puede no ser C(O) si Qₐ es C(O), y con la condición adicional de que Qᵇ puede no ser -NH- si E es N y Qₐ está ausente, con la condición adicional de que Qᵇ puede no ser -NH- si R³ es un grupo amino o un radical amino cíclico en donde el punto de unión a Qᵇ es N; R³ es hidrógeno, fenilo, hidroxialquilamino (incluyendo 2-hidroxi etilamino), (hidroxialquil)₂amino, hidroxialquil(alquil)amino (incluyendo 1-hidroxiet-2-il(metil)amino), alquilamino (incluyendo metilamino), aminoalquilo (incluyendo 2-amino isopropil), dihidroxialquilo (incluyendo 1,3-dihidroxi isopropilo, 1,2-dihidroxi etil), alcoxi (incluyendo metoxi), dialquilamino (incluyendo dimetilamino), hidroxialquilo (incluyendo 1-hidroxi et-2-il), -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂-alquil-R₄ (incluyendo -SO₂CH₃), -NH₂, o un anillo de 5 o seis miembros el cual contiene al menos un heteroátomo N y opcionalmente puede contener una porción hetero adicional seleccionada a partir de S, SO₂, N, y O, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar saturado, parcialmente insaturado o aromático (incluyendo piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, y piridilo) en donde el nitrógeno aromático en el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar presente como un N-óxido (incluyendo piridil N-óxido), y el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con metilo, halógeno, alquilamino, o alcoxi (incluyendo 1 metil imidazolilo); R³ también puede estar ausente, con la condición de que R³ no está ausente cuando E es nitrógeno; R₄ es hidrógeno, -OH, alcoxi, carboxi, carboxamido, o carbamoilo.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se dirige a compuestos de fórmula (I):



en donde A, X, R² y W se establecen en la especificación, así como solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que inhiben a las proteínas tirosina cinasas, especialmente a la c-fms cinasa; métodos para el tratamiento de enfermedades autoinmunes; y enfermedades con un componente inflamatorio; tratamiento de metástasis a partir de cáncer ovárico, cáncer uterino, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de estómago, leucemia de célula pilosa y carcinoma de pulmón no de célula pequeña; y tratamiento del dolor, incluyendo dolor esquelético ocasionado por metástasis tumoral u osteoartritis, o dolor visceral, inflamatorio, y neurogénico; así como osteoporosis, enfermedad de Paget, y otras enfermedades en las cuales la reabsorción ósea media la morbilidad incluyendo artritis, falla de la prótesis, sarcoma osteolítico, mieloma, y metástasis tumoral al hueso, también se proveen los compuestos de fórmula (I).

10

15

20

MA

P07/663F

INHIBIDORES DE LA C-FMS CINASA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5

La invención se refiere a compuestos novedosos que funcionan como inhibidores de la proteína tirosina cinasa. Más particularmente, la invención se refiere a compuestos novedosos que funcionan como inhibidores de la c-fms cinasa.

10

Las proteínas cinasas son enzimas que sirven como componentes clave de las rutas para transducción de la señal mediante la catalización de la transferencia del fosfato terminal a partir de la adenosina 5'-trifosfato (ATP) al grupo hidroxilo de los residuos tirosina, serina y treonina de las proteínas. Como una consecuencia, los inhibidores de la proteína cinasa y los sustratos son herramientas valiosas para la evaluación de las consecuencias fisiológicas de la activación de la proteína cinasa. Se ha demostrado que la sobre-expresión o expresión inapropiada de proteínas cinasas normales o mutantes en mamíferos desempeña papeles significativos en el desarrollo de muchas enfermedades, incluyendo cáncer y diabetes.

15

Las proteínas cinasas se pueden dividir en dos clases: aquella que preferiblemente fosforila los residuos de tirosina (proteínas tirosina cinasas) y aquella que preferiblemente fosforila los residuos de serina y/o treonina (proteínas es serina/treonina cinasas). Las proteínas tirosina cinasas

llevan a cabo diversas funciones que tienen un intervalo de estimulación de crecimiento celular y diferenciación hasta detención de la proliferación celular. Estas pueden clasificar como receptores de las proteínas tirosina cinasas o proteínas tirosina cinasas intracelulares. Los receptores de las proteínas

5 tirosina cinasas, que poseen un dominio de unión al ligando extracelular y un dominio catalítico intracelular con actividad intrínseca de tirosina cinasa, se distribuyen entre 20 subfamilias.

La familia de los receptores de las tirosina cinasas del factor de crecimiento epidémico ("EGF"), la cual incluye los receptores HER-1, HER-

10 2/neu y HER-3, contiene un dominio de unión extracelular, un dominio transmembranal y un dominio catalítico citoplásmico intracelular. La unión al receptor lleva al inicio de múltiples procesos de fosforilación intracelular dependiente de tirosina cinasa, que finalmente resulta en la transcripción del oncogén. Los cáncer de mama, colorectal y de próstata han sido asociados a

15 esta familia de receptores.

El receptor de insulina ("IR") y el receptor al factor de crecimiento semejante insulina I ("IGF-IR") están estructuralmente y funcionalmente relacionados pero ejercen distintos efectos biológicos. La sobre-expresión de IGF-1R se ha asociado con el cáncer de mama.

20 Los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas ("PDGF") median respuestas celulares que incluyen la proliferación, migración y supervivencia e incluyen PDGFR, el receptor del factor de célula madre (c-

kit) y c-fms. Estos receptores sean asociados a enfermedades tales como aterosclerosis, fibrosis y vitreoretinopatía proliferativa.

El receptor del factor de crecimiento fibroblástico ("FGR") consiste de cuatro receptores que son responsables para la producción de vasos sanguíneos, del exocrecimiento de la extremidad, y para el crecimiento y diferenciación de numerosos tipos celulares.

El factor de crecimiento endotelial vascular ("VEGF"), un mitógeno potente de las células endoteliales, se produce en cantidades elevadas por muchos tumores, incluyendo carcinomas de ovario. Los receptores conocidos para VEGF se designan como VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR), VEGFR-3 (Flt-4). Un grupo relacionado de receptores, tie-1 y tie-2 cinasas, se ha identificado en las células del endotelio vascular y en las células hematopoiéticas. Los receptores VEGF se han asociado a la vasculogénesis y angiogénesis.

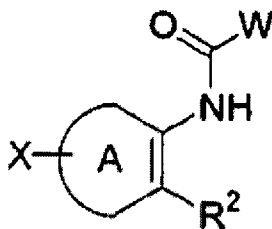
Las proteínas tirosina cinasas intracelulares también se conocen como proteínas tirosina cinasas no receptores. Se han identificado más de 24 de dichas cinasas y se han clasificado en 11 subfamilias. Las serina/treonina proteína cinasas, como las proteínas tirosina cinasas celulares, son predominantemente intracelulares.

La diabetes, angiogénesis, psoriasis, restenosis, enfermedades oculares, esquizofrenia, artritis reumatoide, enfermedad cardiovascular y cáncer son ejemplos de condiciones patogénicas que han sido asociadas con la actividad anormal de la proteína tirosina cinasa. Por lo tanto, existe una

necesidad de inhibidores de la proteína tirosina cinasa selectivos y potentes de moléculas pequeña. Las Patentes de E.U.A. Nos. 6,383,790; 6,346,625; 6,235,746; 6,100,254 y Solicitudes Internacionales PCT WO 01/47897, WO 00/27820 y WO 02/068406 son indicativos de intentos recientes para sintetizar dichos inhibidores.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La invención se dirige la necesidad actual por inhibidores electivos y potentes de la proteína tirosina cinasa al proveer inhibidores potentes de la c-fms cinasa. La invención se dirige a los compuestos novedosos de fórmula I:



I

o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

20

A es

fenilo o piridilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno de cloro, fluoro, metilo, -N₃, -NH₂, -NH(alquil), -N(alquil)₂, -S(alquil), -O(alquil), o 4-aminofenilo;

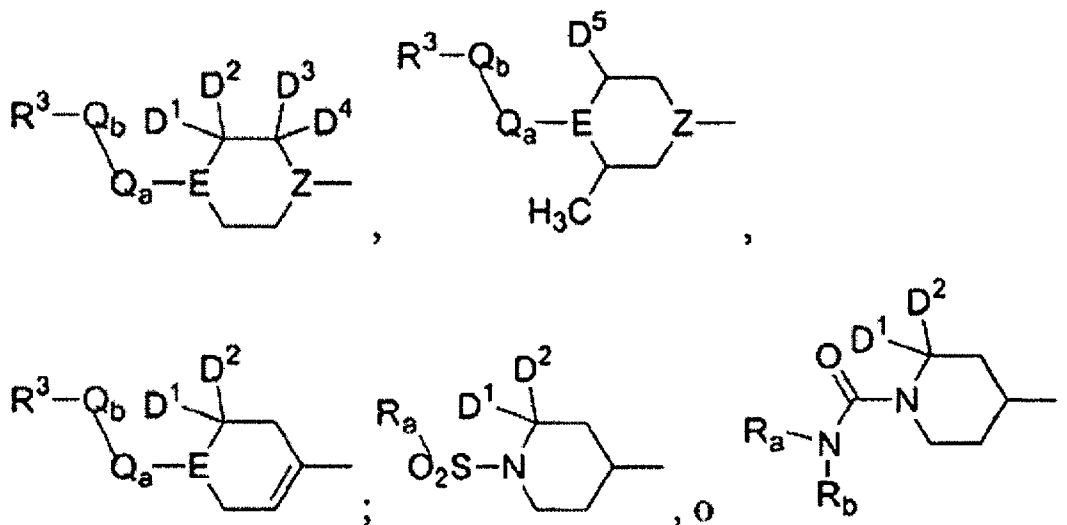
W es

pirrolilo (incluyendo 1H-pirrol-2-il), imidazolilo, (incluyendo 1H-imidazol-2-il), isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4 triazolilo, o furanilo (incluyendo furan-2-il), cualquiera de los cuales puede estar conectado a través de
 5 cualquier átomo de carbono, en donde el pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4 triazolilo, o furanilo puede contener una sustitución -Cl, -CN, -NO₂, -OMe, o -CF₃, conectada a cualquier otro carbono;

R² es

cicloalquilo (incluyendo ciclohexenilo, ciclopentenilo), tiofenilo,
 10 dihidrosulfonopiraniilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo, o dihidropiraniilo, cualquiera de los cuales puede estar independientemente sustituido con uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro, y (incluyendo 4,4-dimetil ciclohexenilo, 4-metil ciclohexenilo, 2-metil tiofenilo, 3-metil tiofenil), con la condición de que el tetrahidropiridilo se conecte al anillo A a través de un
 15 enlace de carbono-carbono;

X es



- Z es
CH o N;
D¹ y D² son
5 cada uno hidrógeno o tomados juntos forman un enlace doble a
un oxígeno;
D³ y D⁴
son cada uno hidrógeno o tomados juntos forman un enlace
doble a un oxígeno;
10 D⁵
es hidrógeno o -CH₃, en donde dicho -CH₃ puede estar
relativamente orientado syn o anti;
R_a y R_b son independientemente
hidrógeno, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o
15 heteroaralquilo;
E es
N, S, O, SO o SO₂, con la condición de que E puede no ser N si
las siguientes tres condiciones son simultáneamente met: Q_a está ausente, Q_b
está ausente, y R³ es un grupo amino o un radical amino cíclico en donde el
20 punto de unión a E es N;
Q_a está
ausente, -CH₂-, -CH₂CH₂-, o C(O);
Q_b está

ausente, -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, o C(O), con la condición de que Q_b puede no ser C(O) si Q_a es C(O), y con la condición adicional de que Q_b puede no ser -NH- si E es N y Q_a está ausente, con la condición adicional de que Q_b puede no ser -NH- si R₃ es un grupo amino o un radical amino cíclico en donde el punto de unión a Q_b es N;

R₃ es

hidrógeno, fenilo, hidroxialquilamino (incluyendo 2-hidroxi etilamino), (hidroxialquil)2amino, hidroxialquil(alquil)amino (incluyendo 1-hidroxiet- 2-il(metil)amino), alquilamino (incluyendo metilamino), aminoalquilo (incluyendo 2-amino isopropil), dihidroxialquilo (incluyendo 1,3-dihidroxi isopropilo, 1,2-dihidroxi etil), alcoxi (incluyendo metoxi), dialquilamino (incluyendo dimetilamino), hidroxialquilo (incluyendo 1-hidroxi et-2-il), -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂-alquil-R₄ (incluyendo -SO₂CH₃), -NH₂, o un anillo de 5 o seis miembros el cual contiene al menos un heteroátomo N y opcionalmente puede contener una porción hetero adicional seleccionada a partir de S, SO₂, N, y O, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar saturado, parcialmente insaturado o aromático (incluyendo piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, y piridilo) en donde el nitrógeno aromático en el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar presente como un N-óxido (incluyendo piridil N-óxido), y el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con metilo, halógeno, alquilamino, o alcoxi (incluyendo 1 metil imidazolilo); R³ también puede estar ausente, con la condición de que R³ no está ausente cuando E es nitrógeno;

R⁴ es

hidrógeno, -OH, alcoxi, carboxi, carboxamido, o carbamoilo.

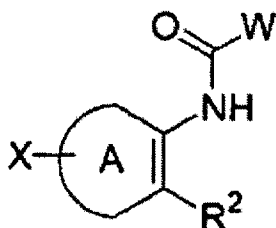
Los compuestos de fórmula I son inhibidores especialmente potentes de la c-fms proteína tirosina cinasa.

La invención también se refiere a los métodos para la inhibición de la actividad de la proteína tirosina cinasa en un mamífero mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de fórmula I.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

10

La invención se dirige a los compuestos novedosos de fórmula I:



15

I

o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

A es

fenilo o piridilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno de cloro, fluoro, metilo, -N₃, -NH₂, -NH(alquil), -N(alquil)₂, -S(alquil), -O(alquil), o 4-aminofenilo;

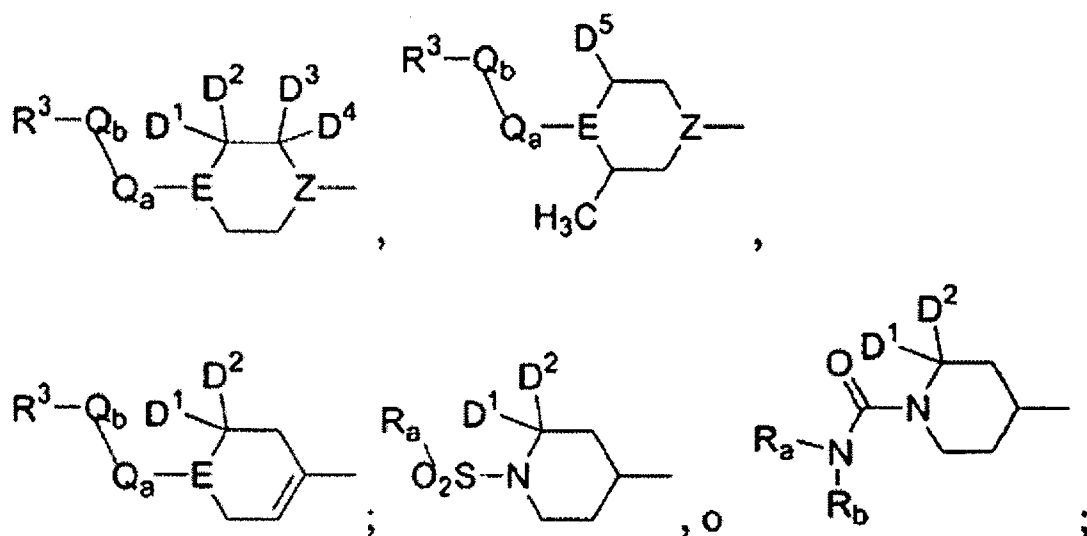
W es

pirrolilo (incluyendo 1H-pirrol-2-il), imidazolilo, (incluyendo 1H-imidazol-2-il), isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4 triazolilo, o furanilo (incluyendo furan-2-il), cualquiera de los cuales puede estar conectado a través de cualquier átomo de carbono, en donde la sustitución pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4 triazolilo, o furanilo puede contener un -Cl, -CN, -NO₂, -OMe, o -CF₃, conectada a cualquier otro carbono;

R² es

cicloalquilo (incluyendo ciclohexenilo, ciclopentenilo), tiofenilo, dihidrosulfonopiraniilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo, o dihidropiraniilo, cualquiera de los cuales puede estar independientemente sustituido con uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro, y alquilo de C₍₁₋₃₎ (incluyendo 4,4-dimetil ciclohexenilo, 4-metil ciclohexenilo, 2-metil tiofenilo, 3-metil tiofenilo), con la condición de que el tetrahidropiridilo se conecte al anillo A a través de un enlace de carbono-carbono;

X es



Z es

CH o N;

D¹ y D² son

cada uno hidrógeno o tomados juntos forman un enlace doble a

5 un oxígeno;

D³ y D⁴

son cada uno hidrógeno o tomados juntos forman un enlace

doble a un oxígeno;

D⁵ es

10 hidrógeno o -CH₃, en donde dicho -CH₃ puede estar
relativamente orientado syn o anti;

R_a y R_b son independientemente

hidrógeno, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o
heteroaralquilo;

15 E es

N, S, O, SO o SO₂, con la condición de que E puede no ser N si
las siguientes tres condiciones son simultáneamente met: Q_a está ausente, Q_b
está ausente, y R³ es un grupo amino o un radical amino cíclico en donde el
punto de unión a E es N;

20 Q_a está

ausente, -CH₂-, -CH₂CH₂-, o C(O);

Q_b está

ausente, -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, o C(O), con la condición de que Q_b puede no ser C(O) si Q_a es C(O), y con la condición adicional de que Q_b puede no ser -NH- si E es N y Q_a está ausente, con la condición adicional de que Q_b puede no ser -NH- si R³ es un grupo amino o un radical amino cíclico
5 en donde el punto de unión a Q_b es N;

R³ es

hidrógeno, fenilo, hidroxialquilamino (incluyendo 2-hidroxi etilamino), (hidroxialquil)2amino, hidroxialquil(alquil)amino (incluyendo 1-hidroxiet- 2-il(metil)amino), alquilamino (incluyendo metilamino), aminoalquilo
10 (incluyendo 2-amino isopropilo), dihidroxialquilo (incluyendo 1,3-dihidroxi isopropilo, 1,2-dihidroxi etilo), alcoxi (incluyendo metoxi), dialquilamino (incluyendo dimetilamino), hidroxialquilo (incluyendo 1-hidroxi et-2-ilo), -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂-alquil-R⁴ (incluyendo -SO₂CH₃), -NH₂, o un anillo de 5 o seis miembros el cual contiene al menos un heteroátomo N y
15 opcionalmente puede contener una porción hetero adicional seleccionada a partir de S, SO₂, N, y O, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar saturado, parcialmente insaturado o aromático (incluyendo piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, y piridilo) en donde el nitrógeno aromático en el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar presente como un N-óxido (incluyendo piridil N-óxido),
20 y el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con metilo, halógeno, alquilamino, o alcoxi (incluyendo 1 metil imidazolilo); R³ también puede estar ausente, con la condición de que R³ no está ausente cuando E es nitrógeno;

R⁴ es

hidrógeno, -OH, alcoxi, carboxi, carboxamido, o carbamoilo.

Las modalidades de la presente invención incluyen un compuesto de fórmula I en donde:

5 a) A es

fenilo o piridilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno de cloro, fluoro, metilo, -N₃, -NH₂, -NH(alquil), -N(alquil)₂, -S(alquil), -O(alquil), o 4-aminofenilo;

b) A es

10 fenilo ;

c) W es

pirrolilo (incluyendo 1H-pirrol-2-il), imidazolilo, (incluyendo 1H-imidazol-2-il), isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4 triazolilo, o furanilo (incluyendo furan-2-il), cualquiera de los cuales puede estar conectado a través de cualquier átomo de carbono, en donde el pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4 triazolilo, o furanilo puede contener una sustitución-Cl, -CN, -NO₂, -OMe, o -CF₃, conectada a cualquier otro carbono;

d) W es

20 furan-2-ilo, 1H-pirrol-2-ilo, o 1'H-imidazol-2-ilo, cualesquiera de los cuales puede estar sustituido en los 4 ó 5 carbonos con -CN;

e) W es

3H-2-imidazolil-4-carbonitrilo o 5-ciano-1H-pirrol-2-ilo;

f) W es

3H-2-imidazolil-4-carbonitrilo;

g) R^2 es

cicloalquilo (incluyendo ciclohexenilo, ciclopentenilo), tiofenilo, dihidrosulfonopiraniilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo, o dihidropiraniilo, 5 cualquiera de los cuales puede estar independientemente sustituido con uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro, y alquilo de $C_{(1-3)}$ (incluyendo 4,4-dimetil ciclohexenilo, 4-metil ciclohexenilo, 2-metil tiofenilo, 3-metil tiofenilo), con la condición de que el tetrahidropiridilo se conecte al anillo A a través de un enlace de carbono-carbono;

10 h) R^2 es

cicloalquilo (incluyendo ciclohexenilo, ciclopentenilo), el cual puede estar sustituido con uno o dos alquilo de $C_{(1-3)}$ (incluyendo 4,4-dimetil ciclohexenilo, 4-metil ciclohexenilo);

i) R^2 es

15 ciclohexenilo, el cual puede estar sustituido con uno o dos alquilo de $C_{(1-3)}$:

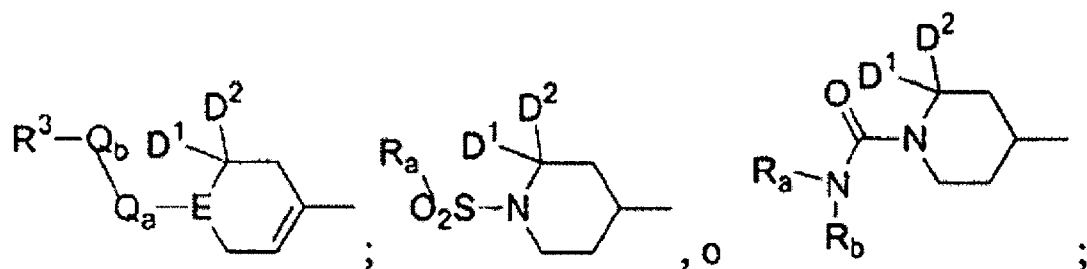
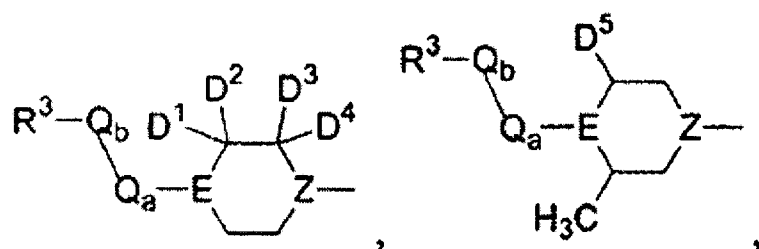
j) R^2 es

ciclohexenilo, 4,4-dimetil ciclohexenilo, o 4-metil ciclohexenilo;

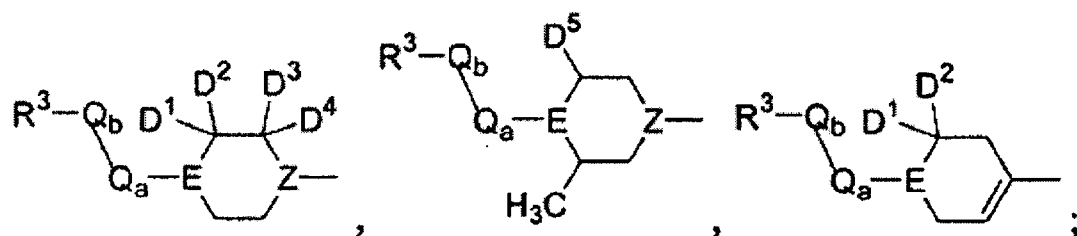
k) R^2 es

20 ciclohexenilo;

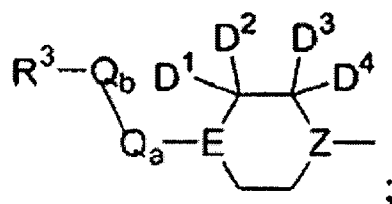
l) X es



m) X es



n) X es



o) Z es

$$\text{CH} \circ \text{N};$$

p) Z es

CH;

q) D^1 y D^2 son

cada uno hidrógeno o tomados juntos forman un enlace doble a un oxígeno;

r) D^1 y D^2 son

cada uno hidrógeno;

5 s) D^3 y D^4 son

cada uno hidrógeno o tomados juntos forman un enlace doble a un oxígeno;

t) D^3 y D^4 son

cada uno hidrógeno;

10 u) D^5 es

hidrógeno o $-CH_3$, en donde dicho $-CH_3$ puede estar relativamente orientado syn o anti;

v) R_a y R_b son independientemente

hidrógeno, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o

15 heteroaralquilo;

w) E es

N, S, O, SO o SO_2 , con la condición de que E puede no ser N si las siguientes tres condiciones son simultáneamente met: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R^3 es un grupo amino o un radical amino cíclico en donde el punto de unión a E es N;

20

x) E es

N, con la condición de que E puede no ser N si las siguientes tres condiciones son simultáneamente met: Q_a está ausente, Q_b está ausente,

y R^3 es un grupo amino o un radical amino cíclico en donde el punto de unión a E es N;

y) Q_a está

ausente, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, o $C(O)$;

5

z) Q_a está

ausente, $-CH_2CH_2-$, o $C(O)$;

aa) Q_a está

ausente, o $C(O)$;

bb) Q_a es

10

$C(O)$;

cc) Q_b está

ausente, $-NH-$, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, o $C(O)$, con la condición de que

Q_b puede no ser $C(O)$ si Q_a es $C(O)$, y con la condición adicional de que Q_b

puede no ser $-NH-$ si E es N y Q_a está ausente, con la condición adicional de

15

que Q_b puede no ser $-NH-$ si R^3 es un grupo amino o un radical amino cíclico en donde el punto de unión a Q_b es N;

dd) Q_b está

ausente, $-CH_2CH_2-$, o $C(O)$, con la condición de que Q_b puede no ser $C(O)$ si Q_a es $C(O)$;

20

ee) Q_b está

ausente, o $C(O)$, con la condición de que Q_b puede no ser $C(O)$ si Q_a es $C(O)$;

ff) R^3 es

hidrógeno, fenilo, hidroxialquilamino (incluyendo 2-hidroxi etilamino), (hidroxialquil)₂amino, hidroxialquil(alquil)amino (incluyendo 1-hidroxiet-2-il(metil)amino), alquilamino (incluyendo metilamino), aminoalquilo (incluyendo 2-amino isopropilo), dihidroxialquilo (incluyendo 1,3-dihidroxi isopropilo, 1,2-dihidroxi etil), alcoxi (incluyendo metoxi), dialquilamino (incluyendo dimetilamino), hidroxialquilo (incluyendo 1-hidroxi et-2-il), -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂-alquil-R⁴ (incluyendo -SO₂CH₃), -NH₂, o un anillo de 5 o seis miembros el cual contiene al menos un heteroátomo N y opcionalmente puede contener una porción hetero adicional seleccionada a partir de S, SO₂, N, y O, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar saturado, parcialmente insaturado o aromático (incluyendo piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, y piridilo) en donde el nitrógeno aromático en el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar presente como un N-óxido (incluyendo piridil N-óxido), y el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con metilo, halógeno, alquilamino, o alcoxi (incluyendo 1 metil imidazolil); R³ también puede estar ausente, con la condición de que R³ no está ausente cuando E es nitrógeno;

gg) R³ es

hidrógeno, fenilo, 2-hidroxi etilamino, 1-hidroxiet-2-il(metil)amino, metilamino, 2-amino isopropilo, 1,3-dihidroxi isopropilo, 1,2-dihidroxi etilo, metoxi, dimetilamino, 1-hidroxi et-2-ilo, -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂-, -SO₂CH₃), -NH₂, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, piridilo, piridil N-óxido), o 1 metil imidazolilo;

hh) R³ es

alquilamino (incluyendo metilamino), dialquilamino (incluyendo dimetilamino), o $-\text{SO}_2\text{-alquil-R}^4$ (incluyendo $-\text{SO}_2\text{CH}_3$);

ii) R^3 es

metilamino, dimetilamino, o $-\text{SO}_2\text{CH}_3$;

5 jj) R^3 es

dimetilamino;

kk) R^4 es

hidrógeno, $-\text{OH}$, alcoxi, carboxi, carboxamido, o carbamoilo; y

11) R^4 es

10 hidrógeno; y todas las combinaciones de a) a 11), inclusivas, en la presente invención anteriormente mencionadas.

Los compuestos preferidos de fórmula I serán aquellos en donde W está sustituido con un $-\text{CN}$.

Otros compuestos preferidos de fórmula I son aquellos en
15 donde:

A es

piridilo, el cual puede estar sustituido con uno de cloro, fluoro, metilo, $-\text{N}_3$, $-\text{NH}_2$, $\text{NH}(\text{alquil})$, $-\text{N}(\text{alquil})_2$, $-\text{S}(\text{alquil})$, $-\text{O}(\text{alquil})$, o 4-aminofenilo;

W es

20 imidazolilo, (incluyendo 1H-imidazol-2-il), el cual puede contener un $-\text{CN}$; y

R^2 es

cicloalquilo.

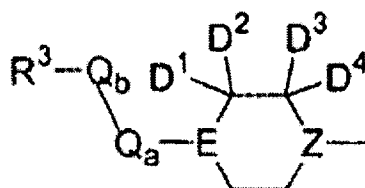
Incluso otros compuestos preferidos de fórmula I son aquellos en donde:

A es

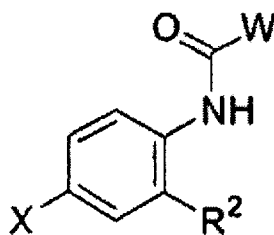
fenilo el cual puede estar sustituido con uno de cloro, fluoro, o

5 metilo;

X es



10 y está unido al anillo *para* de fenilo A al sustituyente nitrógeno como como se ilustra en la fórmula



15

II

D³ y D⁴ son hidrógeno;

E es

N o SO₂, con la condición de que E puede no ser N si las
20 siguientes tres condiciones son simultáneamente met: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R³ es un grupo amino o un radical amino cíclico en donde el punto de unión a E es N; y

R³ es

7X

hidrógeno, piperidinilo, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilamino, (hidroxialquil)₂amino, imidazolilo, 1-metil imidazolilo, piridilo, piridil N-óxido, hidroxialquilo, -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂CH₃, -NH₂, morfolinilo; R³ también puede estar ausente, con la condición de que R³ no
5 está ausente cuando E es nitrógeno.

Los compuestos más preferidos de fórmula I son aquéllos en donde:

A es

fenilo;

10

W es

furan-2-ilo, 1H-pirrol-2-ilo, o 1H-imidazol-2-ilo, cualesquiera de los cuales puede estar sustituido en los 4 ó 5 carbonos con -CN;

R² es

15

cicloalquilo, dihidrosulfonopiranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo, o dihidropiranilo, cualquiera de los cuales puede estar independientemente sustituido con uno o dos de cada uno de los sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste de cloro, fluoro, y alquilo de C₍₁₋₃₎, con la condición de que tetrahidropiridilo debe estar conectado al anillo A a través de un enlace de carbono-carbono.

20

Los compuestos incluso más preferidos de fórmula I son aquéllos en donde:

W es

3H-2-imidazolil-4-carbonitrilo o 5-ciano-1H-pirrol-2-ilo;

R^2 es ciclohexenilo, o ciclopentenilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con cloro, fluoro o uno o dos grupos alquilo de $C_{(1-3)}$;

E es

N, con la condición de que E puede no ser N si las siguientes
5 tres condiciones son simultáneamente met: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R^3 es un grupo amino o un radical amino cíclico en donde el punto de unión a E es N;

Z es CH.

Los compuestos especialmente preferidos de fórmula I son
10 aquéllos en donde:

W es

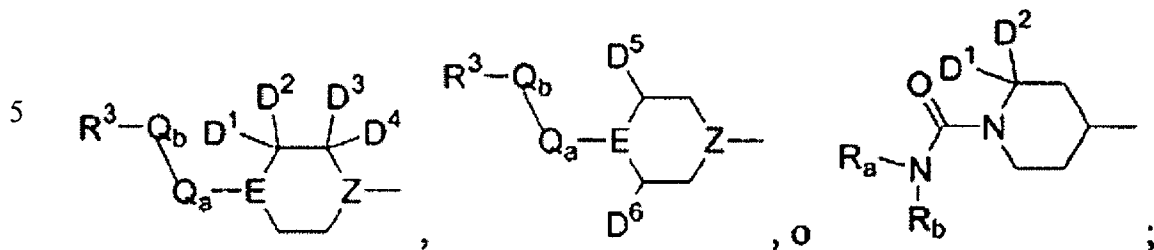
imidazolilo, (incluyendo 1H-imidazol-2-ilo), 1,2,4 triazolilo, o furanilo (incluyendo furan-2-ilo), cualquiera de los cuales puede estar conectado a través de cualquier átomo de carbono, en donde el imidazolilo,
15 1,2,4 triazolilo, o furanilo puede contener un -Cl o -CN, conectado a cualquier otro carbono;

R^2 es

cicloalquilo (incluyendo cicloalquilo sustituido con alquilo de $C_{(1-3)}$, adicionalmente incluyendo ciclopentenilo sustituido con alquilo de $C_{(1-3)}$, y
20 ciclohexenilo sustituido con alquilo de $C_{(1-3)}$, adicionalmente incluyendo 4-metil ciclohexenilo), cicloalquilo sustituido con dialquilo de $C_{(1-3)}$ (incluyendo 4,4-dimetil ciclohexenilo), tiofenilo (incluyendo tiofenilo sustituido con alquilo de $C_{(1-3)}$, adicionalmente incluyendo 2-metil tiofenilo y 3-metil tiofenilo), fenilo

sustituido con alquilo de C₍₁₋₃₎ (incluyendo metil fenilo), dihidropiraniolo, y 1,1 - dioxo-tetrahidrotiopiraniolo;

X es



E es

N o SO₂, con la condición de que E puede no ser N si las
 10 siguientes tres condiciones son simultáneamente met: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R³ es un grupo amino o un radical amino cíclico en donde el punto de unión a E es N; y

R³ es

hidrógeno, fenilo, hidroxialquilamino (incluyendo 2-hidroxi
 15 etilamino), hidroxialquil(alquil)amino (incluyendo 1 -hidroxiet-2-il(metil)amino), alquilamino (incluyendo metilamino), aminoalquilo (incluyendo 2-amino isopropilo), dihidroxialquilo (incluyendo 1,3-dihidroxi isopropilo, 1,2-dihidroxi etilo), alcoxi (incluyendo metoxi), dialquilamino (incluyendo dimetilamino), hidroxialquilo (incluyendo 1 -hidroxi et-2-ilo), -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂CH₃,
 20 -NH₂, o un anillo de 5 o seis miembros seleccionado a partir del grupo que consiste de: piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, y piridilo, en donde el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con metilo, halógeno,

alquilamino, o alcoxi (incluyendo 1 metil imidazolilo), R^3 también puede estar ausente, con la condición de que R^3 no está ausente cuando E es nitrógeno.

Mayoría de los compuestos preferidos de fórmula I son aquellos en donde:

5 W es

3H-2-imidazolil-4-carbonitrilo;

R^3 es

hidrógeno, piperidinilo, hidroxi alquilamino, (hidroxi alquil)₂amino, alquilamino, dialquilamino, imidazolilo, 1-metil imidazolilo, piridilo, piridil N-
10 óxido, hidroxi alquilo, -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂CH₃, -NH₂, morfolinilo.

Los compuestos de fórmula I son inhibidores especialmente potentes de la c-fms proteína tirosina cinasa.

La invención también se refiere a métodos para inhibir la actividad de la proteína tirosina cinasa en un mamífero mediante la
15 administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de fórmula I.

Los ejemplos de compuestos de fórmula I son:

[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-fenil]-amida del
ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico, o

20 [4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(2-metil-tiofen-3-il)-fenil]-amida del
ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico,

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

Los ejemplos más preferidos de compuestos de fórmula I son:

[4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-(1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-il)-fenil]-
amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

[2-ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-fenil]-
5 amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

[2-ciclohex-1-enil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido
5-ciano-furan-2-carboxílico,

[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida
del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico,

10 [2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-4-piperidin-4-il-
fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

[4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1 λ^6 -
tiopiran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

[2'-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida del ácido 5-
15 ciano-furan-2-carboxílico, o

[2'-fluoro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida del ácido 5-
ciano-furan-2-carboxílico,

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

20 Los ejemplos incluso más preferidos de compuestos de fórmula I
son:

ácido (4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-
1-enil-fenil}-piperidin-1-il)-acético,

[4-(1-carbamoilmetil-piperidin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida
del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

[2-(4-metil-ciclohex-1-enil)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida del ácido
4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

5 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida
del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

[2-(4-metil-ciclohex-1-enil)-4-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-
fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-piperidin-4-il]-
10 fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

{4-[1-(2-ciano-etil)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida del
ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-
amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

15 (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-
1H-imidazol-2-carboxílico,

{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metansulfonil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-
amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

[2-ciclohex-1-enil-4-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida
20 del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

{2-ciclopent-1-enil-4-[1-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-4-
il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

(2-ciclopent-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

(2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico,

5 [2-ciclohex-1-enil-4-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, o

[4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico,

y solvatos, hidratos, tautómero y sales farmacéuticamente
10 aceptables de los mismos.

Los ejemplos más preferidos de compuestos de fórmula I son:

{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(1-oxi-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(1-oxi-piridina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-
15 fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(3-morfolin-4-il-propionil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

amida del ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidina-1-carboxílico,

20 4-ciano-1H-imidazol-2-ácido carboxílico {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(piridina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida,

(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidina-1-carboxílico,

{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-3H-imidazol-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

5 (2-ciclohex-1-enil-4-{1-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-acetil]-piperidin-4-il}-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-3-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

10 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metansulfonil-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-2-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, o

[4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico.

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

Otro compuesto más preferido de fórmula I es:

[2-ciclohex-1-enil-4-(1-{2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-acetil}-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, y
20 solvates, hidratos, tautómero y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un compuesto adicional más preferido de fórmula I es:

{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-
amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

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

5 Un compuesto más preferido de fórmula I es:

{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-
amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

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

10 Incluso otros compuestos preferidos de fórmula I son:

sal del ácido trifluoroacético {4-[1-(3-amino-3-metil-butil)-
piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-
carboxílico,

sal del ácido trifluoroacético (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-
15 fenil)-amida bis del ácido 4H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico,

sal del ácido trifluoroacético (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-
fenil)-amida del ácido 5-cloro-4H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico,

sal del ácido trifluoroacético [2-ciclohex-1-enil-4-(cis-2,6-dimetil-
piperidin-4-il)-fenil]-amida bis del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

20 sal del ácido trifluoroacético [2-ciclohex-1-enil-4-(trans-2,6-
dimetil- piperidin-4-il)-fenil]-amida bis del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-
carboxílico,

{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(R)-(+)-(2,3-dihidroxi- propionil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

sal del ácido trifluoroacético [2-ciclohex-1-enil-4-(1-metoxi-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

5 sal del ácido trifluoroacético [6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

sal del ácido trifluoroacético {4-[1-(2-amino-2-metil-propionil)-piperidin-4- il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-

10 carboxílico, y

[6-ciclohex-1-enil-1'-(2-metansulfonil-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']ipiridinil-5-il]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, y solvatos, hidratos, tautómero y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Los compuestos preferidos adicionales de fórmula I son:

{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

sal del ácido trifluoroacético [1'-(2-dimetilamino-acetil)-6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida 4-
20 ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, y

sal del ácido trifluoroacético [6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-1'-(2-metansulfonil-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexhidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico ,

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

La invención también se refiere a métodos para inhibir la actividad de la proteína tirosina cinasa en un mamífero mediante la
5 administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de fórmula I. Una tirosina cinasa preferida es c-fms.

Se considera que la invención incluye las formas enantioméricas, diaestereoméricas y tautoméricas de todos compuestos de fórmula I así como sus mezclas racémicas. Además, algunos de los
10 compuestos representados por las fórmulas I pueden ser fármacos, por ejemplo, derivados de un fármaco activo que posee capacidades superiores de administración y valor terapéutico en comparación con el fármaco activo. Los profármacos se transforman hacia fármacos activos mediante procesos enzimáticos y químicos in vivo.

15

I. Definiciones

El término "alquilo" se refiere a radicales de cadena tanto lineal como ramificada de hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente de hasta 6 átomos de carbono, a menos que se indique de otra manera, e incluye, pero
20 no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo.

El término "hidroxialquilo" se refiere a radicales de cadena tanto lineal como ramificada de hasta 6 átomos de carbono, en los cuales un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado con un grupo OH.

El término "hidroxialquilamino" se refiere a un grupo
5 hidroxialquilo en el cual un átomo de hidrógeno a partir de la cadena de carbono ha sido reemplazado con un grupo amino, en donde el hidrógeno es el punto de unión al resto de la molécula.

El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado o
parcialmente saturado compuesto de 3 a 8 átomos de carbono. Hasta cuatro
10 sustituyentes alquilo pueden estar presentes opcionalmente en el anillo. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, 1,1-dimetil ciclobutilo, 1,2,3-trimetilciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, y 4,4-dimetil ciclohexenilo.

El término "dihidrosulfonopiranilo" se refiere al siguiente radical:

15



El término "hidroxialquilo" se refiere a al menos un grupo hidroxilo unido a cualquier átomo de carbono a lo largo de una cadena de alquilo.

El término "aminoalquilo" se refiere a al menos un grupo amino
20 primario o secundario unido a cualquier átomo de carbono a lo largo de una cadena de alquilo, en donde un grupo alquilo es el punto de unión al resto de la molécula.

El término "alquilamino" se refiere a un amino con un sustituyente alquilo, en donde el grupo amino es el punto de unión al resto de la molécula.

El término "dialquilamino" se refiere a un amino con dos
5 sustituyentes alquilo, en donde el grupo amino es el punto de unión al resto de la molécula.

El término "heteroaromático" o "heteroarilo" se refiere un sistema de anillo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 8 a 10 miembros, cualquier anillo de los cuales puede consistir de uno a cuatro
10 heteroátomos seleccionados a partir de N, O o S en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden existir en cualquier estado de oxidación permitido. Los ejemplos incluyen bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, furilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, tiazolilo y tienilo.

15 El término "heteroátomo" se refiere a un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden existir en cualesquiera estados de oxidación permitidos.

El término "alcoxi" se refiere a radicales de cadena recta o ramificada de hasta 12 átomos de carbono, a menos que se indique de otra
20 manera, unidos a un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi.

El término "arilo" se refiere a sistemas de anillo aromático monocíclico o bicíclico que contienen de 6 a 12 carbonos en el anillo. Los

sustituyentes alquilo pueden estar presentes de manera opcional en el anillo. Los ejemplos incluyen benceno, bifenilo y naftaleno.

El término "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo de C_{1-6} que contiene un sustituyente arilo. Los ejemplos incluyen bencilo, feniletilo o 2-naftilmetilo.

El término "sulfonilo" se refiere al grupo $-S(O)_2R_a$, en donde R_a es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo. Un "agente para sulfonilación" añade el grupo $-S(O)_2R_a$ a la molécula.

10

II. Usos terapéuticos

Los compuestos de fórmula I representan inhibidores potentes novedosos de las proteínas tirosina cinasas, tal como c-fms, y pueden ser útiles en la prevención y tratamiento de trastornos que resultan de la acción de estas cinasas.

La invención también provee métodos para la inhibición de una proteína tirosina cinasa que comprende poner en contacto la proteína tirosina cinasa con una cantidad inhibidora efectiva de al menos uno de los compuestos de fórmula I. Una tirosina cinasa preferida es c-fms. Los compuestos de la presente invención también son inhibidores de la actividad de la FLT3 tirosina cinasa. En una modalidad para inhibir una protein tirosina cinasa, al menos uno de los compuestos de fórmula I se combina con un inhibidor conocido de la tirosina cinasa.

En varias modalidades de la invención, las proteínas tirosina cinasas inhibidas por los compuestos de fórmula I se localizan en las células, en un mamífero o in vitro. En el caso de los mamíferos, los cuales incluyen humanos, se administró una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma farmacéuticamente aceptable de al menos uno de los compuestos de fórmula I.

La invención provee adicionalmente métodos para el tratamiento del cáncer en mamíferos, incluyendo humanos, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéuticamente aceptable de al menos un compuesto de fórmula I. Los cánceres ejemplares incluyen, pero no se limitan a, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, cáncer ovárico, cáncer uterino, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de estómago, leucemia de célula pilosa y carcinoma de pulmón no de célula pequeña. La invención también provee métodos para el tratamiento de ciertas lesiones precancerosas incluyendo mielofibrosis. En una modalidad de la invención, se administra una cantidad efectiva de al menos un compuesto de fórmula I en combinación con una cantidad efectiva de un agente quimioterapéutico.

La invención provee adicionalmente métodos para el tratamiento y prevención de metástasis que se generan a partir de cánceres que incluyen, pero no se limitan a, cáncer ovárico, cáncer uterino, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de estómago, leucemia de célula pilosa y carcinoma de pulmón no de célula pequeña.

La invención provee adicionalmente métodos para el tratamiento de la osteoporosis, enfermedad de Paget, y otras enfermedades en las cuales la reabsorción ósea media la morbilidad incluyendo artritis, falla de la prótesis, sarcoma osteolítico, mieloma, y metástasis tumoral al hueso como se
5 presenta frecuentemente en los cánceres incluyendo, pero no limitados a, cáncer de mama, cáncer de próstata, y cáncer de colon.

La invención también provee métodos para el tratamiento del dolor, en particular dolor esquelético ocasionado por metástasis tumoral u osteoartritis, así como dolor visceral, inflamatorio, y neurogénico.

10 La invención también provee métodos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, inflamatorias, y autoinmunes en mamíferos, incluyendo humanos, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma farmacéuticamente aceptable de al menos uno de los compuestos de fórmula I. Los ejemplos de enfermedades
15 con un componente inflamatorio incluyen glomerulonefritis, enfermedad de intestino inflamatorio, falla de la prótesis, sarcoidosis, enfermedad pulmonar obstructiva congestiva, asma, pancreatitis, infección por VIH, psoriasis, diabetes, angiogénesis relacionada con el tumor, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, restenosis, esquizofrenia o
20 demencia de Alzheimer. Estas se pueden tratar de manera efectiva con compuestos de esta invención. Otras enfermedades se pueden tratar de manera efectiva incluyen, pero no se limitan a aterosclerosis e hipertrofia cardíaca. Las enfermedades autoinmunes tales como lupus eritematoso

sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple, o uveitis, también se pueden tratar con compuestos de esta invención.

Cuando se emplean como inhibidores de la proteína tirosina cinasa, los compuestos de la invención se pueden administrar en una cantidad efectiva dentro del intervalo de dosis de aproximadamente 0.5 mg a 5 aproximadamente 10 g, preferiblemente entre aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 5 g, en dosis diarias particulares o divididas. La dosis administrada se afectará por factores tales como la ruta de administración, la salud, peso y edad del recipiente, la frecuencia del tratamiento y la presencia 10 de tratamientos concurrentes y no relacionados.

Los compuestos de fórmula I se pueden formular en composiciones farmacéuticas que comprenden cualesquiera vehículos conocidos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, cualesquiera solventes adecuados, medios de dispersión, 15 revestimientos, agentes antibacterianos y antifungales y agentes isotónicos. Los excipientes ejemplares que también pueden ser componentes de la formulación incluyen llenadores, aglutinantes, agentes desintegrantes y lubricantes.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de 20 fórmula I incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario las cuales se forman a partir de ácidos o bases inorgánicas u orgánicas. Los ejemplos de dichas sales de adición ácidas incluyen acetato, adipato, benzoato, bencenosulfonato, citrato, camforato, dodecilsulfato,

clorhidrato, bromhidrato, lactato, maleato, metansulfonato, nitrato, oxalato, pivalato, propionato, succinato, sulfato y tartrato. Las sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metal alcalino tales como sales de sodio y de potasio, sales de metal térreo alcalino tales como sales de calcio y de magnesio, sales con bases orgánicas tales como sales de diciclohexilamino y sales con aminoácidos tal como arginina. También, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con, por ejemplo, haluros de alquilo.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar mediante cualesquiera medios que logran su propósito pretendido.

Los ejemplos incluyen administración mediante rutas parenterales, subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraperitoneales, transdermales, bucales u oculares. Alternativamente o de manera concurrente, la administración puede ser mediante la ruta oral. Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua, por ejemplo, sales solubles en agua, soluciones ácidas, soluciones alcalinas, soluciones de dextrosa-agua, soluciones isotónicas de carbohidratos y complejos de inclusión de ciclodextrina.

Polimorfos y solvatos

Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas cristalinas polimorfas o amorfas y como tal se pretende que se incluyan en el alcance de la invención. Además, los compuestos pueden

formar solvatos, por ejemplo con agua (por ejemplo, hidratos) o solventes orgánicos comunes. Como se utiliza en la presente invención, el término "solvato" significa una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o más moléculas solventes. Esta asociación física incluye

5 grados variables de formación de enlaces iónicos y covalentes, incluyendo formación de puentes de hidrógeno. En ciertos casos el solvato será capaz ser aislado, por ejemplo cuando se incorporan una o más moléculas solventes en la estructura cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" se pretende que incluya tanto solvatos en fase de solución como solvatos que se pueden

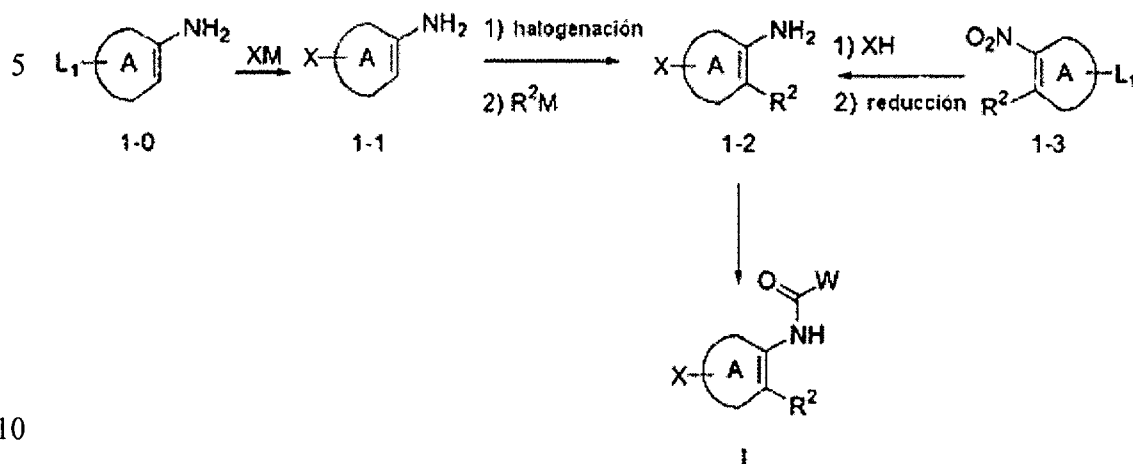
10 aislar. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos, y los similares.

Se pretende que la presente invención incluya dentro de su alcance solvatos de los compuestos de la presente invención. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar"

15 debe incluir los medios para tratar, mejorar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad descrita en la presente invención con los compuestos de la presente invención o un solvato de los mismos, que obviamente se podrían incluir dentro del alcance de la invención aunque no se describa específicamente.

III. Métodos de preparación

ESQUEMA 1



El esquema 1 ilustra la metodología general para la preparación de los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula 1-2 se pueden obtener mediante orto-halogenación, preferiblemente brominación, de compuestos amino de fórmula 1-1 seguido por reacciones de acoplamiento catalizadas por metal con ácidos borónicos o ésteres de boronato (reacciones de Suzuki, en donde R^2M es $R^2B(OH)_2$ o un éster borónico) o reactivos de estaño (reacciones de Stille, en donde R^2M es $R^2Sn(\text{alquil})_3$) (para revisiones, véase N. Miyaura, A. Suzuki, Chem. Rev., 95: 2457 (1995), J. K. Stille, Angew. Chem, Int. Ed. Engl, 25: 508024 (1986) y A. Suzuki en Metal-Catalyzed Coupling Reactions, F. Deiderich, P. Stang, Eds., Wiley-VCH, Weinheim (1988)). Los compuestos de fórmula 1-1 pueden estar comercialmente disponibles, o las reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio anteriormente descritas se

pueden utilizar para generar a los compuestos de fórmula 1-1 a partir de la materia prima 1-0.

Las condiciones preferidas para la brominación de 1-1 son N-bromosuccinimida (NBS) en un solvente adecuado tales como N,N-dimetilformamida (DMF), diclorometano (DCM) o acetonitrilo. Los
5 acoplamientos catalizados por metal, preferiblemente reacciones de Suzuki, se pueden llevar a cabo de conformidad con la metodología estándar, preferiblemente en la presencia de un catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), una base acuosa tal como
10 Na_2CO_3 acuoso, y un solvente adecuado tales como tolueno, etanol, dimetoxietano (DME), o DMF.

Los compuestos de fórmula I se pueden preparar mediante la reacción de compuestos de fórmula 1-2 con ácidos carboxílicos WCOOH de conformidad con procedimientos estándares para la formación de un enlace
15 de amida (para una revisión, véase: M. Bodansky y A. Bodansky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, NY (1984)) o mediante la reacción con cloruros ácidos WCOCl o ésteres activados WCO_2Rq (en donde Rq es un grupo residual tales como pentafluorofenilo o N-succinimida). Las condiciones de reacción preferidas para acoplamiento con WCOOH son: cuando W es un
20 furano, cloruro de oxalilo en DCM con DMF como un catalizador para formar el cloruro ácido WCOCl y luego acoplado en la presencia de una trialkilamina tal como DIEA; cuando W es un pirrol, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) y clorhidrato de 1-

hidroxibenzotriazol-6-sulfonamidometilo (HOBt); y cuando W es un imidazol, las condiciones preferidas son hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBrOP) y diisopropiletilamina (DIEA) en DCM.

Se entiende que la sustitución opcional presente en el anillo A en

5 la fórmula I puede estar presente en las materias primas 1-1 ó 1-3 y, en dichos casos, se podría llevar a cabo a través de la síntesis descrita en el esquema 1. Alternativamente, se pueden introducir diversos sustituyentes en los compuestos de fórmula I de numerosas formas descritas a continuación para proveer la sustitución opcional listada por la fórmula I. El grupo residual "L₁"

10 presente en el anillo A en la fórmula 1-0 ó 1-3, se puede sustituir antes o en cualquier paso durante el esquema 1. Cuando dichos grupos residuales (preferiblemente fluoro o cloro) son activados por el grupo nitro de fórmula 1-3 para el ataque nucleofílico, éstos pueden llevar a cabo sustitución aromática nucleofílica directa mediante amoníaco y ion de azida o mediante aminas,

15 alcoholes, tioles y otros nucleófilos de una base adecuada tales como K₂CO₃, N,N-diisopropiletilamina (DIEA) o NEt₃. Cuando el grupo residual es adecuado para acoplamientos catalizados por metal (preferiblemente bromo o trifluorometansulfonilo), se pueden llevar a cabo numerosas reacciones de acoplamiento cruzado (tales como reacciones de Suzuki o de Stille como se

20 discutió anteriormente para la introducción de R₂). Otras reacciones de acoplamiento catalizado por metal que se pueden emplear incluyen aminación y amidación aromática y heteroaromática (para revisiones, véase: S. L. Buchwald, et al, Top. Curr. Chem., 219: 131-209 (2001) y J. F. Hartwig en

"Organopaladio Chemistry for Organic Synthesis," Wiley Interscience, NY (2002). Las reacciones de acoplamiento cruzado adicionales catalizadas por metal con 2,4,6-trimetil-ciclotriboroxano se pueden emplear si L_1 es bromo, iodo, o cloro activado por nitro para generar sustitución opcional del metilo
5 (véase M. Gray, et al, Tetrahedron Lett., 41: 6237-40 (2000))

En algunos casos, los sustituyentes iniciales se pueden derivar adicionalmente como se describe a continuación para proveer la sustitución final de fórmula I.

Un método alternativo para la introducción de sustituyentes
10 heterocíclicos que contienen nitrógeno en el anillo A es formar el heterociclo a partir de un grupo amino en el anillo A. El grupo amino puede estar originalmente presente en la materia prima en una forma protegida o no protegida o puede resultar a partir de la reducción de un grupo nitro el cual también puede estar originalmente presente en la materia prima o puede estar
15 unido mediante una reacción de nitración. Además, el grupo amino se puede formar mediante la reducción de un grupo azida el cual puede estar presente en la materia prima o puede resultar a partir de la sustitución aromática nucleofílica de un haluro activado por un ión azida como se mencionó anteriormente. El grupo amino también puede resultar a partir de la sustitución
20 aromática nucleofílica de un haluro activado (en, por ejemplo un compuesto de nitrohalo) por amoniaco o por el anión de un equivalente de amoniaco protegido, por ejemplo, t-butil carbamato. Si se introduce en forma protegida, la amina se puede desproteger de conformidad con los métodos estándares

en la literatura. (para ejemplos de grupos protectores de amina y métodos de desprotección véase: Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts, John Wiley y Sons, Inc., NY (1991).) La reacción de formación de anillo incluye el tratamiento del grupo amino anilina con un di-electrófilo adecuado
5 opcionalmente sustituido, preferiblemente un compuesto dihaluro o dicarbonilo, la cual resulta en dos sustituciones en el grupo amino para formar un heterociclo opcionalmente sustituido. En el caso de dihaluros, se pueden añadir cualesquiera de numerosas bases adecuadas tales como eliminador de ácido tales como carbonato de potasio, hidróxido de sodio, o, una
10 trialquilamina tal como trietilamina. Por lo tanto, el tratamiento con una bis(2-haloetil)amina tales como bis(2-cloroetil)amina o bis(2-bromoetil)amina podría producir un anillo de piperazina (véase, por ejemplo, J. Med. Chem., 29: 640-4 (1986) y J. Med. Chem., 46: 2837 (2003)). La sustitución opcional en el nitrógeno de la amina del reactivo podría incorporar la sustitución opcional en
15 la amina termina de la piperazina. Por ejemplo, el tratamiento con N,N- bis(2-cloroetil)anilina podría dar lugar a un grupo N-fenilpiperazino. El tratamiento con un bis(2-haloetil)éter o bis(2-haloetil)tioéter podría producir un anillo morfolina o tiomorfolina, respectivamente.

Otro método alternativo para dirigir la sustitución para introducir
20 sustituyentes heterocíclicos en el anillo A es formar el heterociclo a partir de un aldehído (por ejemplo a partir de un grupo formilo en el anillo A). El grupo formilo puede estar originalmente presente en la materia prima en una forma protegida o desprotegida o puede resultar a partir de o cualesquiera de

numerosas reacciones de formilación conocidas en la literatura incluyendo una reacción de Vilsmeier-Haack (para una revisión de la química de formilación, véase: G. A. Olah, et al, Chem Rev., 87: (1987)) o mediante paraformilación de nitroaromáticos (véase: A. Katritsky y L. Xie, Tetrahedron Lett., 37: 347-50 (1996)).

Finalmente se entiende que los compuestos de fórmula I se pueden derivar adicionalmente. Los grupos protegidos en los compuestos de fórmula I se pueden remover de conformidad con las metodologías sintéticas estándares (Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts, John Wiley y Sons, Inc., NY (1991)) y se pueden someter entonces a desratización adicional. Los ejemplos de una derivación adicional de compuestos I incluyen, pero no se limitan a: cuando los compuestos de fórmula I contienen una amina primaria o secundaria, la amina se puede hacer reaccionar con aldehído o cetonas en la presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio (véase Abdel-Magid J. Og. Chem. 61, pp. 3849-3862, (1996)) para alquilar de manera reductiva; con cloruros ácidos o ácido carboxílicos y un reactivo para formación de enlace de amida como se describió anteriormente para la formación de amidas; con cloruros de sulfonilo para formar sulfonamidas; con isocianatos para formar ureas; con aril- o heteroaril-haluros en la presencia de un catalizador de paladio como se describió anteriormente (véase Buchwald y Hartwig referencias anteriormente mencionadas) para formar arilo y heteroarilaminas. Además, cuando los compuestos de fórmulas I contienen un haluro de arilo o haluro de heteroarilo, estos compuestos se pueden someter a

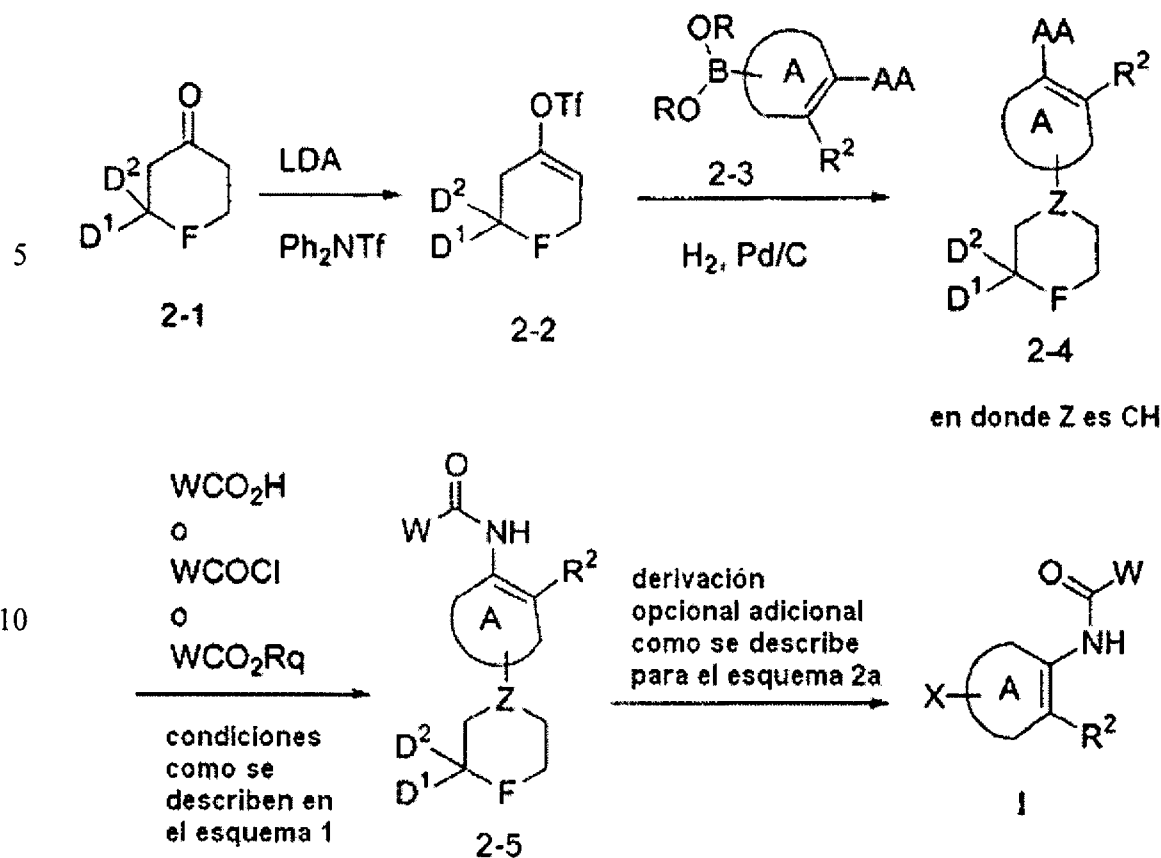
reacciones catalizadas por metal con ácidos borónicos (por ejemplo, acoplamientos de Suzuki o de Stille como se describió anteriormente), o, aminas o alcoholes (acoplamientos tipo de Buchwald o de Hartwig, véase Buchwald y Hartwig referencias anteriormente mencionadas). Un cuando los

5 compuestos de fórmulas I contienen un grupo ciano, este grupo se puede hidrolizar hacia amidas o ácidos bajo condiciones ácidas o básicas. Las aminas básicas se pueden oxidar hacia N-óxidos y de manera contraria los N-óxidos se pueden reducir hacia aminas básicas. Cuando los compuestos de fórmula I contienen un sulfuro, ya sea acíclico o cíclico, el sulfuro se puede

10 oxidar adicionalmente hacia los sulfóxidos o sulfonas correspondientes. Los sulfóxidos se pueden obtener mediante oxidación utilizando un oxidante apropiado tal como un equivalente de (ácido meta-cloroperbenzóico) MCPBA o mediante tratamiento con NaIO_4 (véase, por ejemplo, J. Regan, et al, J. Med. Chem., 46: 4676-86 (2003)) y se pueden obtener sulfonas utilizando dos

15 equivalentes de MCPBA o mediante tratamiento con 4-metilmorfolina N-óxido y tetróxido de osmio catalítico (véase, por ejemplo, Solicitud PCT WO 01/47919).

ESQUEMA 2a



El esquema 2a ilustra una ruta a los compuestos de fórmula I. F

15 representa -NQ_aQ_bR³-, -O-, S, SO, o SO₂, y AA representa -NH₂ o -NO₂. D¹ y D² solamente se muestran para propósitos ilustrativos; se reconoce por aquellos expertos en la técnica que D⁵ D⁶ D⁷ D⁸ también pueden estar presentes. Las cetonas de fórmula 2-1 se pueden convertir hacia un triflato de vinilo de fórmula 2-2 mediante el tratamiento con una base no nucleofílica tal

20 como LDA y luego atrapando el enolato resultante con un reactivo para triflado tal como anhídrido trifluorometansulfónico o preferiblemente N-feniltrifluorometansulfonimida. El acoplamiento de Suzuki de los ácidos borónicos o ésteres de boronato de fórmula 2-3 a los triflatos de vinilo de

fórmula 2-2 puede proveer los compuestos de fórmula 2-4 en donde $Z = C$ (Synthesis, 993 (1991)).

Para los compuestos de fórmula 2-4 el tratamiento con Pd/C puede reducir tanto la olefina (y el nitro si $AA = NO_2$) para producir $Z = CH$, $AA = NH_2$. Los compuestos de fórmula 2-4 en donde F representa $-SO_2$ se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula 2-4 en donde $AA = -NO_2$ y F es un sulfuro ($F = -S-$) mediante la oxidación con MCPBA u otros métodos descritos en el esquema 1. El grupo nitro se puede reducir entonces con Pd/C para reducir tanto el nitro como la olefina.

10 Los compuestos de fórmula 2-4 ($AA = NH_2$) se convierten entonces hacia compuestos de fórmula 2-5 (los cuales también representan los compuestos de fórmulas I sino se requieren modificaciones adicionales) como se describe en el esquema 1.

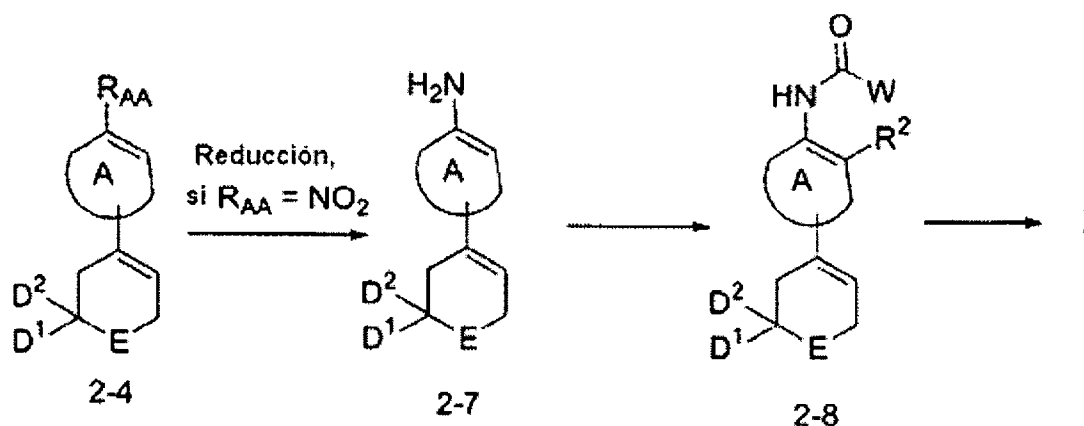
Los compuestos de fórmula 2-5 se pueden modificar
15 adicionalmente para proveer compuestos adicionales de fórmula I. Por ejemplo, en los casos en donde F es $-NQ_aQ_bR^3-$, $Q_aQ_b =$ un enlace directo, y R_3 representa un grupo protector BOC (CO_2tBu), el grupo BOC se puede remover de conformidad con la metodología estándar tal como ácido trifluoroacético (TFA) en DCM (Greene y Wuts, ibid.) para proveer una amida
20 secundaria que se puede derivar adicionalmente para proveer los compuestos de fórmula I. La derivación adicional incluye, pero no se limita a: reacciones con aldehídos o cetonas en la presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio para proveer los compuestos de fórmula II en

- donde $F = -NCH_2R^3$ (A. F. Abdel-Magid, *ibid.*); con cloruros ácidos o con ácido carboxílicos y un reactivo que forma enlace de amida (como se describe en el esquema 1) para proveer los compuestos de fórmula II en donde $F = -NCOR^3$; con cloruros de sulfonilo (como se describe en el esquema 1) para proveer los compuestos de fórmula I en donde $F = -NSO_2R_a$; con isocianatos (como se describe en el esquema 1) para proveer los compuestos de fórmula II en donde $F = -NCONR_3R_b$; o se someten a reacciones de sustitución catalizada por metal como se describe en el esquema 1 para proveer los compuestos de fórmula I en donde $F = -NR_3$. (S. L. Buchwald, *et al*, *ibid.*; J. H. Hartwig, *ibid.*)
- Para el ejemplo anteriormente mencionado, R_a y R_b son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo.

ESQUEMA 2b

15

20



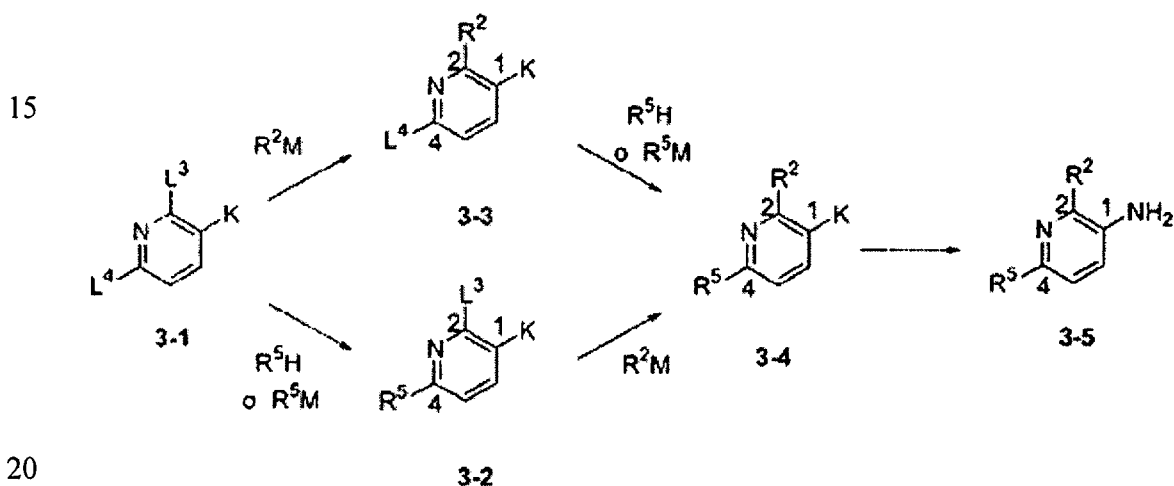
El esquema 2b ilustra una modificación del esquema 2a para sintetizar compuestos parcialmente insaturados de fórmula I. E representa $-NQ_aQ_bR^3-$, $-O-$ ($D^1 = D^2 = H$), $-S-$ ($D^1 = D^2 = H$), $-SO-$ ($D^1 = D^2 = H$), o $-SO^2-$.

($D^1 = D^2 = H$), y R_{AA} representa $-NH_2$ o $-NO_2$. Los compuestos de fórmula 2-4 se preparan como se muestra en el esquema 2. Si $R_{AA} = -NO_2$, el grupo nitro se debe reducir mediante un método que no reduce las olefinas, tal como hierro y cloruro de amonio. Si R_{AA} de fórmula 2-4 es un grupo amino entonces no es necesario a ningún paso y los compuestos de fórmula 2-4 también son compuestos de fórmula 2-7. Para preparar los compuestos de fórmula 2-7 en donde $E = -SO_2-$ o $-SO-$, la oxidación del sulfuro se debe llevar a cabo en el compuesto 2-4 en donde $R_{AA} = -NO_2$ como se describió anteriormente, seguido por nitro reducción.

10

III. Métodos de preparación

ESQUEMA 3



El esquema 3 ilustra la preparación de intermediarios para la síntesis de compuestos de fórmula I, en donde el anillo A es piridilo, y R^5 es la sustitución opcional en el anillo A o uno de los sustituyentes heterocíclicos

como se define en la fórmula I. $K = NH_2$ u otros grupos funcionales tales como NO_2 , $COOH$ o $COOR$ que eventualmente se pueden convertir a un grupo amino mediante métodos conocidos en la literatura tales como reducciones para NO_2 (como se discutió en el esquema 1) o rearreglo de Curtius para $COOH$ (para una revisión, véase Organic Reactions, 3: 337 (1947)). L^3 y L^4 son halógenos. ($K = COOH$ también se pueden formar a partir de $K = COOR$ mediante hidrólisis simple catalizada por base o por ácido.)

En general, la selectividad y el orden en la introducción de R_2 y R^5 se pueden lograr mediante la reactividad relativa de los halógenos L^3 y L^4 elegidos en el compuesto (3-1), la selectividad intrínseca del heterociclo y/o las condiciones de reacción empleadas. Un ejemplo del uso de la reactividad relativa de los halógenos L^3 y L^4 en la introducción selectiva de R^2 y R^5 podría incluir la situación en donde, en los compuestos de fórmula 3-1 en donde L^3 es un grupo fluoro y L es un grupo bromo, el desplazamiento selectivo del grupo fluoro por un nucleófilo se puede lograr seguido por la sustitución del grupo bromo remanente mediante química de sustitución catalizada por metal (dichas reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki o de Stille se describen adicionalmente a continuación). De manera similar en los compuestos de fórmula 3-1 en donde uno de L^3 y L^4 es un grupo iodo y el otro es un grupo bromo o cloro, la química de sustitución selectiva catalizada por metal (tales como las reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki o de Stille o las amidaciones de Buchwald/Hartwig se discuten adicionalmente a continuación) en el grupo iodo se puede lograr después del reemplazo del

grupo bromo o cloro remanente por otra reacción de sustitución catalizada por metal.

Como se ilustra en el esquema 3, el grupo residual L3 en la fórmula 3-1 se puede sustituir inicialmente para obtener los compuestos de fórmula 3-3 o el grupo residual L4 se puede sustituir inicialmente para obtener el compuesto de fórmula 3-2. Los compuestos 3-2 o 3-3 se pueden hacer reaccionar para desplazar L³ o L⁴ para obtener el compuesto de fórmula 3-4.

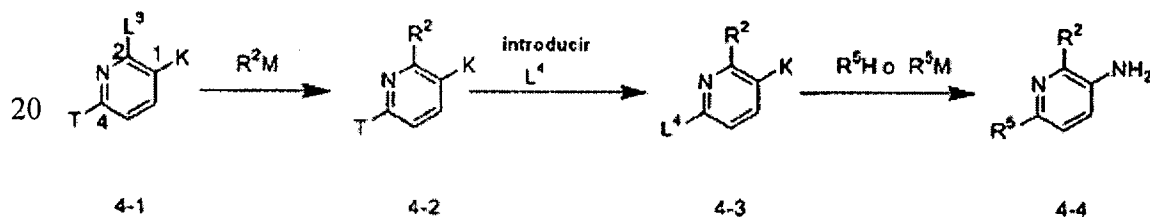
Por lo tanto, un desplazamiento nucleofílico directo o amidación catalizada por metal del compuesto de fórmula 3-1 con una amina secundaria, amoniaco o una amina protegida tal como ter-butil carbamato (para revisión, véase Modern Amination Methods: Ricci, A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2000), se puede utilizar para introducir R⁵ en las fórmulas 3-2 o 3-3 en donde R⁵ es una amina primaria o secundaria, un grupo amino (NH₂), y un equivalente de amina o un grupo amino protector. El acoplamiento catalizado por metal del compuesto 3-1 con ácidos borónicos o ésteres de boronato (reacción de Suzuki, M = grupo de ácido borónico o grupo de éster de boronato) o con compuestos de organoestaño (reacción de Stille, M=SnR₃, en donde R = alquilo y los otros sustituyentes como se definió anteriormente, como se describe en el esquema 1 puede proveer los compuestos de fórmulas 3-2 o 3-3.

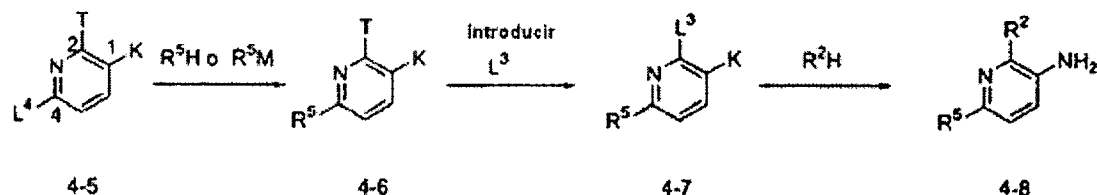
El compuesto 3-2 se puede convertir adicionalmente hacia el compuesto 3-4 mediante un acoplamiento de Suzuki o de Stille catalizado por metal como se describió anteriormente. L⁴ en el compuesto 3-3 también se

puede sustituir subsecuentemente con R^5 para obtener los compuestos de fórmula 3-4, de nuevo, mediante una sustitución nucleofílica directa o reacción catalizada por metal con un nucleófilo o mediante la misma reacción de acoplamiento cruzado catalizado por metal, se describió anteriormente.

- 5 Cuando R^5 en las fórmulas (3-2, 3-3 o 3-4) es una amina protegida y K no es un grupo amino, se puede desproteger para desenmascarar la funcionalidad amino. Esta funcionalidad amino se puede derivar adicionalmente como se describe en el esquema 1. Cuando el grupo K en la fórmula 3-4 no es un grupo amino (tal como la funcionalidad anteriormente descrita), se puede
- 10 convertir hacia un grupo amino de conformidad con los métodos conocidos en la literatura (véase, por ejemplo Comprehensive Organic Transformations: Larock, R. S.; Wiley y Sons Inc., USA, 1999) y la amina resultante 3-5 se puede emplear en las reacciones de formación de enlace de amida como se describe en el esquema (1) para obtener los compuestos en la fórmula I.
- 15 Cuando K en la fórmula 3-4 es un grupo amino éste se puede utilizar directamente el acoplamiento de amida como se describió anteriormente.

ESQUEMA 4a

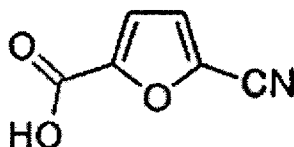


ESQUEMA 4b

Los esquemas 4a y 4b ilustran la preparación de intermediarios a ser modificados adicionalmente de conformidad con el esquema 3 iniciando a partir de un compuesto sustituido con monohalo de las fórmulas 4-1 y 4-5 mediante la introducción del segundo grupo residual después de que el reemplazo del primero se ha completado. Esto también se puede utilizar para la síntesis de los compuestos de fórmula I en donde el anillo A es una piridina y R^5 es ya sea la sustitución opcional en el anillo A o uno de los sustituyentes heterocíclicos. Como el esquema 3, las posiciones remanentes en el anillo de piridina se puede sustituir como se describe en la fórmula I. $\text{K} = \text{NH}_2$ u otros grupos funcionales tales como NO_2 , COOH o COOR los cuales se pueden convertir eventualmente hacia un grupo amino mediante los métodos conocidos en la literatura tales como reducciones o rearrreglo de Curtius como se describe en el esquema 3. L^3 y L^4 son halógenos. En estos compuestos, T es ya sea H o es un grupo funcional tal como OH que se puede convertir hacia los grupos residuales L^3 o L^4 tales como halógeno, triflato o mesilato mediante métodos conocidos en la literatura (véase, por ejemplo, Nicolai, E., et al., J. Heterocyclic Chemistry, 31, (73), (1994)). El desplazamiento de L^3 en el compuesto de fórmula 4-1 o L^4 en la fórmula 4-5 mediante los métodos descritos en el esquema 3, puede producir los compuestos de fórmulas 4-2 y

4-6. En este punto, el sustituyente T de los compuestos 4-2 o 4-6 se pueden convertir hacia un grupo residual L^4 o L^3 (preferiblemente un halógeno) mediante métodos estándares para proveer los compuestos de fórmulas 4-3 y 4-5. Por ejemplo, cuando $T = OH$, los reactivos preferidos para llevar a cabo esta transformación son cloruro de tionilo, PCl_5 , $POCl_3$ o PBr_3 (véase, para ejemplos, Kolder, den Hertog., Recl Trav. Chim. Pays-Bas; 285, (1953), e Iddon, B, et. al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. L, 1370, (1980)). Cuando $T = H$, éste se puede halogenar directamente (preferiblemente brominar) para proveer los compuestos de fórmulas 4-3 o 4-7 (véase, por ejemplo, Canibano, V. et al., Synthesis, 14, 2175, (2001)). Las condiciones preferidas para brominación son NBS en un solvente adecuado tales como DCM o acetonitrilo.

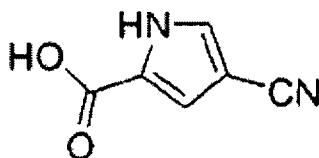
Los compuestos de fórmulas 4-3 o 4-7 se pueden convertir hacia los compuestos de fórmulas 4-4 o 4-8 mediante la introducción de los grupos remanentes R^2 o R^5 , respectivamente, mediante los métodos anteriormente descritos y luego hacia los compuestos de fórmula I, mediante los métodos descritos en el ejemplo 3 para la conversión de los compuestos de fórmulas 3-4 y 3-5 a los compuestos de fórmula I.

EJEMPLO 1**Acido 5-ciano-furan-2-carboxílico**

5

A un matraz con una barra para agitación y una columna Vigreux bajo Ar se le añadió ácido 2-formil-5-furancarboxílico (2.8 g, 20 milimoles), clorhidrato de hidroxilamina (2.7 g, 40 milimoles), y piridina seca (50 mL). La mezcla se calentó a 85°C, se añadió anhídrido acético (40 mL) y la mezcla se agitó por 3 horas. Después de enfriar a 60°C, se añadió agua (250 mL) y la mezcla se agitó la temperatura ambiente por 70 horas. La mezcla se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con diclorometano-isopropanol 3:1 (8 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron in vacuo para producir el compuesto del título como un sólido de color canela (1.26 g, 46 %). ¹H-RMN (CD₃OD; 400 MHz): δ 14.05 (br s, 1H), 7.74 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 3.8 Hz).

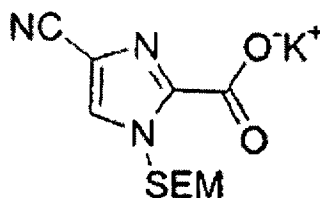
20

EJEMPLO 2**Acido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico**

5

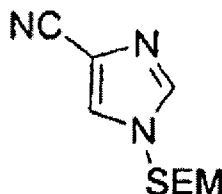
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento de la literatura (Loader y Anderson, Canadian J. Chem. 59: 2673 (1981)). 1H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 12.70 (br s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.13 (s, 1H).

10

EJEMPLO 3**Sal potásica de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato**

15

a) 1-(2-Trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo

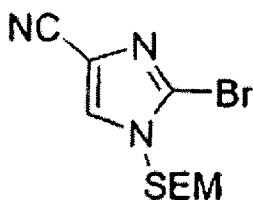


20

Un matraz cargado con imidazol-4-carbonitrilo (0.5 g, 5.2 milimoles) (Synthesis, 677, 2003), cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEMCl) (0.95 mL, 5.3 milimoles), K₂CO₃ (1.40 g, 10.4 milimoles), y acetona (5 mL) se

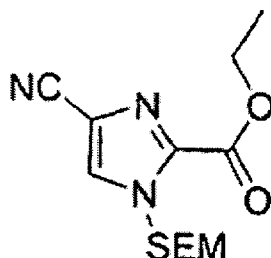
agitó por 10 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL) y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄. El producto sin purificar se eluyó a partir de un cartucho de cartucho 20-g SPE (sílice) con 30% de EtOAc/hexano para producir 0.80 g (70%) del compuesto del título como un aceite incoloro. Espectro de masas (CI (CH₄), m/z) Calculado para C₁₀H₁₇N₃OSi, 224.1 (M+H), encontrado 224.1.

b) 2-Bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo



A una solución de 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo (0.70 g, 3.1 milimoles) (como se preparó en el paso previo) en CCl₄ (10 mL) se le añadió NBS (0.61 g, 3.4 milimoles) y AIBN (cat), y la mezcla se calentó a 60°C por 4 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (30 mL) y se lavó con NaHCO₃ (2 x 30 mL) y salmuera (30 mL) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró. El compuesto del título se eluyó a partir de un cartucho 20-g SPE (sílice) con 30% de EtOAc/hexano para producir 0.73 g (77%) de un sólido de color amarillo. Espectro de masas (CI (CH₄), m/z) Calculado para C₁₀H₁₆BrN₃OSi, 302.0/304.0 (M+H), encontrado 302.1/304.1.

c) Ester etílico del ácido 4-Ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico



A una solución de 2-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo (0.55 g, 1.8 milimoles) (como se preparó en el paso previo) en THF (6 mL) a -40°C se le añadió gota a gota una solución de i-
10 PrMgCl 2M en THF (1 mL). La reacción se dejó agitar 10 minutos a -40°C y luego se enfrió -78°C , y se añadió cianoformato de etilo (0.3 g, 3.0 milimoles). La reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó por 1 hora. La reacción se detuvo con NH_4Cl acuoso saturado, se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con salmuera (2 x 20 mL), y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4
15 y luego se concentró. El compuesto del título se eluyó a partir de un cartucho 20-g SPE (sílice) con 30% de EtOAc/hexano para producir 0.4 g (74%) de un aceite incoloro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$, 296.1 (M+H), encontrado 296.1.

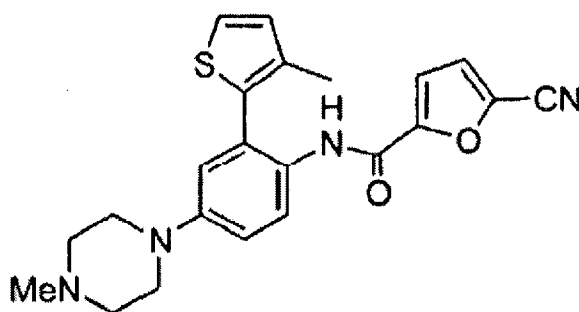
20 d) Sal potásica de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato

A una solución de éster etílico del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (0.4 g, 1.3 milimoles) (como

se preparó en el paso previo) en etanol (3 mL) se le añadió una solución de KOH 6M (0.2 mL) y la reacción se agitó por 10 minutos y luego se concentró para producir 0.40 g (100%) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.98 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.62 (m, 2H), 0.94 (m, 2H), 0.00 (s, 9H). Espectro de masas (ESI-neg, m/z) Calculado para C₁₁H₁₇N₃O₃Si, 266.1 (M-H), encontrado 266.0.

EJEMPLO 4

10



15

ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico

[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-fenil]-amida del ✓

a) 1-(3-Bromo-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina

2-Bromo-4-fluoronitrobenceno (949 mg, 4.31 milimoles) se añadió en dos porciones a N-metilpiperazina pura (8 mL) a 0°C y se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 60°C por 1 hora, y luego se diluyó con 50 mL de EtOAc y se vertió en H₂O (50 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó (Na₂SO₄), y se concentró in vacuo para producir 580 mg (45%) del

compuesto del título como un sólido de color amarillo: Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₁₁H₁₄BrN₃O₂, 300.0 (M+H), encontrado 300.1.

b) 4,4,5,5-Tetrametil-2-(3-metil-tiofen-2-il)-[1,3,2]dioxaborolano

5 A una solución en agitación de 2-bromo-3-metiltiofeno (337 mg, 1.9 milimoles) en 8 mL de THF a -40°C se le añadió n-BuLi (0.8 mL, 2.5 M/hexanos), y la reacción se dejó agitar por 30 minutos. En este momento se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (775 uL, 3.8 milimoles), y la reacción se dejó calentar a ambient temperature, y la agitación
10 se continuó por 1 hora. Luego la reacción se enfrió a 0°C y se detuvo con NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL). La mezcla se vertió en EtOAc (100 mL), se lavó con H₂O (2 x 50 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró in vacuo. La purificación del residuo mediante cromatografía preparativa en capa fina en gel de sílice (20% de EtOAc-hexanos) produjo 224 mg (53%) del compuesto
15 del título como un aceite. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 1.36 (s, 12H), 2.5 (s, 3H), 6.99 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 4.8 Hz).

c) 1-Metil-4-[3-(3-metil-tiofen-2-il)-4-nitro-fenil]-piperazina

A un matraz que contenía 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-4-metil-
20 piperazina (68 mg, 0.2 milimoles, como se preparó en el ejemplo 4, paso (a)), 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-metil-tiofen-2-il)-[1,3,2]dioxaborolano (61 mg, 0.27 milimoles, como se preparó en el paso previo) y Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 6 moles %) se cargó con tolueno (3 mL), etanol (3 mL) y Na₂CO₃ 2M (4 mL). La

mezcla resultante se calentó a 80°C por 2 horas y luego se vertió en EtOAc (25 mL). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró in vacuo. La purificación mediante cromatografía preparativa en capa fina en gel de sílice (EtOAc) produjo 40 mg (63%) del compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₁₆H₁₉N₃O₂S, 318.1 (M+H), encontrado 318.2.

d) [4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico

10 1-Metil-4-[3-(3-metil-tiofen-2-il)-4-nitro-fenil]-piperazina (60 mg, 0.18 milimoles, como se preparó en el paso previo) se agitó con 40 mg de Pd-C al 5% en MeOH (5 mL) bajo H₂ (1 atmósfera) por 2 horas. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró in vacuo para producir 40 mg (72%) de 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-fenilamina como un sólido de color café, el cual se utilizó inmediatamente sin purificación adicional. Utilizando un procedimiento similar al del ejemplo 9, paso (c), 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-fenilamina (40 mg, 0.13 milimoles) se dejó reaccionar con cloruro de 5-ciano-furan-2-carbonilo (30 mg, 0.19 milimoles, como se preparó en el ejemplo 9, paso (c)) en la presencia de DIEA (61 uL, 20 0.34 milimoles) para producir 18.9 mg (36%) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 2.13 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.59-2.62 (m, 4H), 3.24- 3.27 (m, 4H), 6.92 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.19 (d, 1H, J= 3.7 Hz), 7.02 (dd, 1H,

J=2.8, 9.0 Hz), 7.42 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.11 (s, 1H), 8.34 (d, 1H, J = 9.0 Hz);

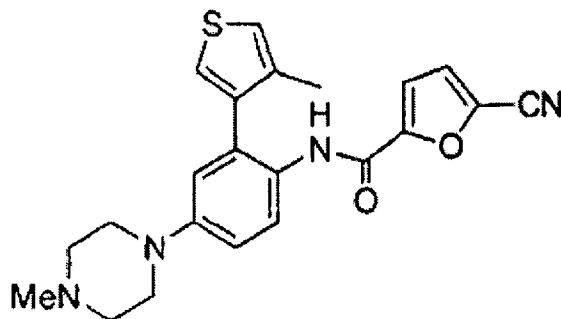
Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₂H₂₂N₄O₂S, 407.1 (M+H),
encontrado 407.1.

5

EJEMPLO 5

[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(4-metil-tiofen-3-il)-fenil]-amida del ácido 5- ciano-furan-2-carboxílico

10



15

a) 4,4,5,5-Tetrametil-2-(2-metil-tiofen-3-il)-[1,3,2]dioxaborolano

Utilizando un procedimiento similar al del ejemplo 4, paso (b), 3-bromo-4-metiltiofeno (571 mg, 3.2 milimoles) se trató con n-BuLi (1.41 mL, 2.5 M/hexanos) y luego se dejó reaccionar con 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (775 uL, 3.8 milimoles) para producir 189 mg (26%) del compuesto del título como un aceite incoloro. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 1.32 (s, 12H), 2.42 (s, 3H), 6.90-6.91 (m, 1H), 7.84 (d, 1H, J = 2.9 Hz).

20

b) 1-Metil-4-[3-(4-metil-tiofen-3-il)-4-nitro-fenil]-piperazina

Utilizando un procedimiento similar al del ejemplo 4, paso (c), 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina (162 mg, 0.54 milimoles), 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-tiofen-3-il)-[1,3,2]dioxaborolano (145 mg, 0.64 milimoles) y
5 Pd(PPh₃)₄ (37 mg, 6 moles %) se dejaron reaccionar para producir 108 mg (71%) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 2.02 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.55-2.57 (m, 4H), 3.42-3.45 (m, 4H), 6.66 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 6.87 (s, 1H), 6.99-7.00 (m, 1H), 7.09 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 8.13 (d, 1H, J = 9.2 Hz).

10

c) 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-(4-metil-tiofen-3-il)-fenilamina

Utilizando un procedimiento similar al del ejemplo 4, paso (d), 1-metil-4-[3-(4-metil-tiofen-3-il)-4-nitro-fenil]-piperazina (100 mg, 0.32 milimoles) se agitó con 80 mg de Pd-C al 5% bajo H₂ para producir 82 mg (89%) del
15 compuesto del título como un aceite de color oscuro, el cual se utilizó inmediatamente sin purificación adicional. Espectro (ESI, m/z): Calculado para C₁₆H₂₁N₃S, 288.15 (M+H), encontrado 288.1.

d) [4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(4-metil-tiofen-3-il)-fenil]-amida del
20 ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico

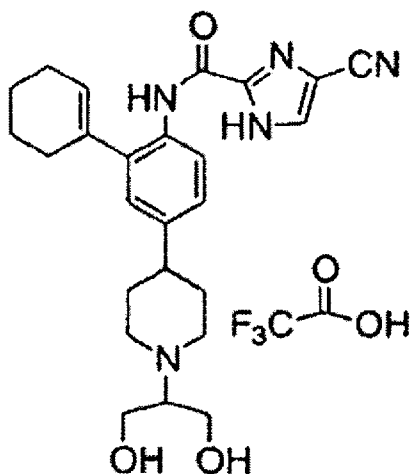
Utilizando un procedimiento similar al del ejemplo 9, paso (c), cloruro de 5-ciano-furan-2-carbonilo (64 mg, 0.41 milimoles, como se preparó en el ejemplo 9, paso (c)) se dejó reaccionar con 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-

(4-metil-tiofen-3-il)-fenilamina (80 mg, 0.27 milimoles, como se preparó en el paso previo) en la presencia de DIEA (0.10 mL, 0.59 milimoles) para producir 25.8 mg (24%) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 2.09 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.59-2.60 (m, 4H), 3.24-3.26 (m, 4H), 6.83 (d, 1H, J = 2.9 Hz), 6.98-7.06 (m, 2H), 7.14-7.21 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 8.32 (d, 1H, J = 9.0 Hz). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₂H₂₂N₄O₂S, 407.1 (M+H), encontrado 407.1.

EJEMPLO 6

10 Sal del ácido trifluoroacético de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

15



20

a) {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-il)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

A una pasta aguada de la sal del ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-

carboxílico (81 mg, 0.16 milimoles, como se preparó en el ejemplo 14, paso (b)) en CH₂Cl₂ (3 mL) se le añadió NEt₃ (33 µL, 0.24 milimoles). Luego la solución se trató con 2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ona (31 mg, 0.24 milimoles) y la reacción se dejó agitar 3 horas. En este momento se añadió NaBH(OAc)₃ (51 mg, 0.24 milimoles) en una porción, y la reacción se dejó agitar por 4 horas adicionales. La reacción se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron in vacuo. La purificación mediante cromatografía preparativa en capa fina en gel de sílice (10% de MeOH-CHCl₃) produjo 22 mg (28%) del compuesto del título como un semisólido blancuzco. Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₈H₃₅N₅O₃, 490.2 (M+H), encontrado 490.6.

b) Acido trifluoroacético de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

A una solución de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-il)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (22 mg, 0.04 milimoles, como se preparó en el paso previo) en THF-H₂O (1 mL, 4:1 v/v) se le añadió TFA (0.4 mL), y la reacción se dejó agitar 1 hora. La remoción del solvente bajo vacío produjo 14 mg (60%) del compuesto del título como una espuma de color ámbar. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 1.78-1.90 (m, 4H), 2.03-2.16 (m, 3H), 2.29 (br s, 4H), 2.88-2.96 (m, 1H), 3.37-3.40 (m, 1H), 3.46-3.53 (m, 2H), 3.74-3.78 (m, 3H), 5.83 (s, 1H),

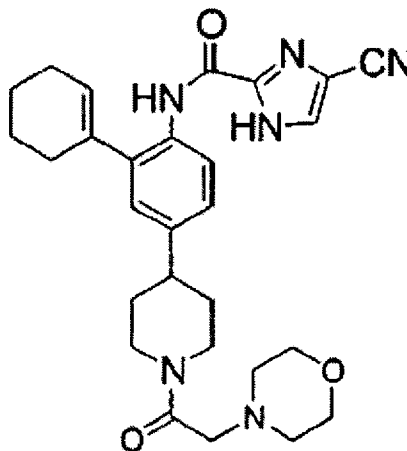
7.13 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.22 (dd, 1H, J = 2.0, 8.4 Hz), 8.03 (s, 1H), 8.17 (d, 1H, J = 8.4 Hz); Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₅H₃₁N₅O₃, 450.2 (M+H), encontrado 450.2.

5

EJEMPLO 7

{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida
del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

10



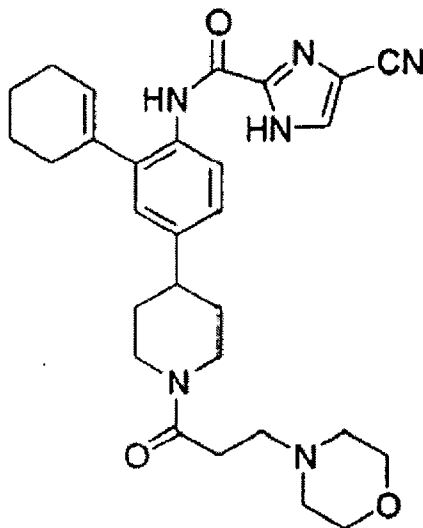
15

A una solución de éster etílico del ácido morfolin-4-il-acético (117 mg, 0.67 milimoles) en etanol (4 mL) se le añadió 6N KOH (110 uL, 0.67 milimoles) vía una jeringa y la agitación se continuó por 3 horas. La concentración in vacuo produjo 122 mg (100%) de sal potásica del ácido morfolin-4-il-acético. A una mezcla de sal potásica del ácido morfolin-4-il-acético (29 mg, 0.15 milimoles), sal del ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (65.1 mg, 0.13 milimoles, como se preparó en el ejemplo 14, paso (b)) y PyBroP (93 mg, 0.19 milimoles) en CH₂Cl₂ (4 mL) se le añadió DIEA (51 uL,

0.29 milimoles) y la reacción se dejó agitar durante toda la noche. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (50 mL), se lavó con H₂O (2 x 25 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró in vacuo. La purificación del producto sin purificar mediante TLC preparativa en gel de sílice produjo 8.1 mg (12%) del compuesto del título como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 1.68-2.04 (m, 5H), 2.20-2.29 (m, 4H), 2.53-2.78 (m, 5H), 3.09-3.23 (m, 6H), 3.35-3.40 (m, 1H), 3.72 (br s, 4H), 4.16-4.22 (m, 1H), 4.73-4.77 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.12 (dd, 1H, J = 0.6, 8.0 Hz), 7.73 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 9.48 (s, 1H); Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₈H₃₄N₆O₃, 503.27 (M+H), encontrado 503.1.

EJEMPLO 8

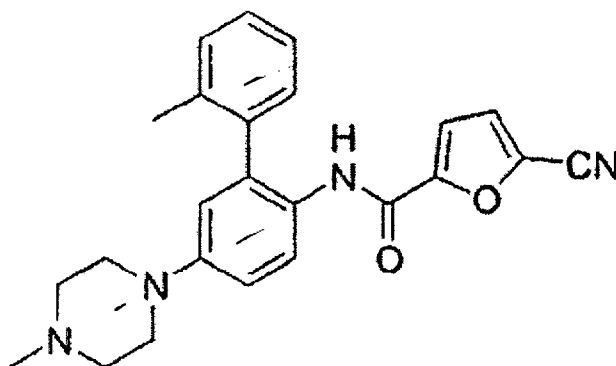
{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(3-morfolin-4-il-propionil)-piperidin-4-il]-fenil}-
amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



A un matraz que contenía sal potásica del ácido 3-morfolin-4-il-propiónico (94 mg, 0.47 milimoles, preparado a partir del éster etílico del ácido 3-morfolin-4-il-propiónico exactamente como se describió en el ejemplo 7, sal del ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (179 mg, 0.36 milimoles, como se preparó en el ejemplo 14 (b)), EDCI (83 mg, 0.43 milimoles), y HOBt (68 mg, 0.5 milimoles) se le añadió DMF (4 mL). A la pasta aguada se le añadió DIEA (157 μ L, 0.9 milimoles) y la reacción se dejó agitar durante toda la noche. La reacción se diluyó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron in vacuo y el producto sin purificar se purificó mediante TLC preparativa en gel de sílice para producir 10.4 mg (6%) del compuesto del título como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 1.49-1.93 (m, 5H), 2.22- 2.31 (m, 3H), 2.52 (br s, 4H), 2.58-2.63 (m, 3H), 2.74-2.76 (m, 4H), 3.10-3.17 (m, 2H), 3.72 (br s, 4H), 3.97-4.02 (m, 2H), 4.76-4.81 (m, 2H), 5.81-5.82 (m, 1H), 6.81-6.82 (m, 1H), 6.99-7.00 (m, 1H), 7.09-7.13 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.26 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 9.51 (s, 1H); Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₉H₃₆N₆O₃, 517.28 M+H), encontrado 517.3.

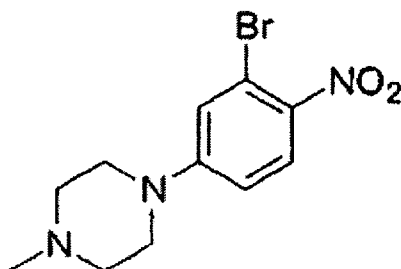
EJEMPLO 9**[2'-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida del ácido 5-ciano-furan-1-carboxílico**

5



10

a) 1-(3-Bromo-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina

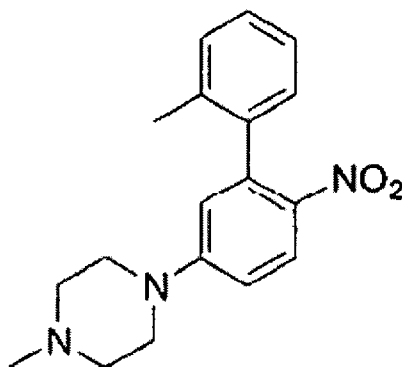


15

A una solución enfriada (0°C) de 1.00 g (4.55 milimoles) de 2-bromo-4-fluoronitrobenceno (Oakwood) en 12 mL de EtOH se le añadieron 1.52 mL (13.7 milimoles) de piperidina. La solución se agitó a 0°C por 0.5 horas y luego a 60°C por 4 horas. La mezcla se concentró in vacuo, se disolvió en EtOAc (60 mL), se lavó con agua (3 x 100 mL) y salmuera (100 mL), y se secó (Na₂SO₄). La concentración in vacuo y cromatografía en columna 50-g de sílice SPE con 1-3% de MeOH- diclorometano produjo 1.06 g (77%) del compuesto del título como un sólido de color amarillo café. Espectro

de masas (ESI, m/z): Calculado para C₁₁H₁₄BrN₃O₂, 300.0 (M+H, ⁷⁹Br), encontrado 300.1.

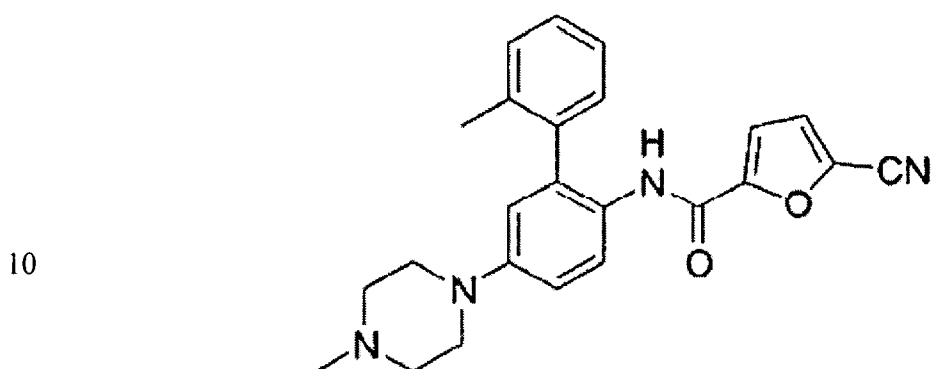
b) 1-Metil-4-(2'-metil-6-nitro-bifenil-3-il)-piperazina



A una mezcla de 200 mg (0.666 milimoles) de 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-4-metil- piperazina (como se preparó en el paso previo), 136 mg (0.999 milimoles) y 77.0 mg (0.0666 milimoles) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) bajo Ar se le añadieron 4.0 mL de dimetoxietano desgasificado (DME) y 400 uL (0.799 milimoles) de Na₂CO₃ acuoso 2.0 M. La mezcla se calentó con agitación bajo Ar a 80°C por 14 horas. La mezcla enfriada (temperatura ambiente) se concentró y sometió a cromatografía en una columna 10-g sílice SPE con 1-5% de MeOH en diclorometano-hexano (1:1). Las fracciones del producto se trataron con 80 mg de carbono descolorante, se filtraron, se concentraron, y luego se sometieron de nuevo a cromatografía en una columna similar con 1-3% de EtOH-diclorometano para producir 265 mg del compuesto del título como una resina de color amarillo (75% de pureza mediante ¹H-RMN como una mezcla

con trifenilfosfina) que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional: Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₁₁H₂₁N₃O₃, 312.2 (M+H), encontrado 312.2.

- 5 c) [2'-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida del ácido 5-ciano-furan-1-carboxílico

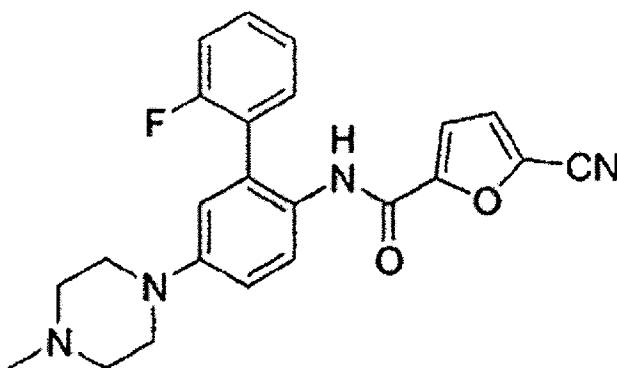


Una mezcla de 140 mg (0.337 milimoles basado en una pureza del 75%) de 1-metil-4-(2'-metil-6-nitro-bifenil-3-il)-piperazina (como se preparó en el paso previo) y 70 mg de paladio sobre carbón al 10% (Degussa tipo E101-NE/W, Aldrich, 50% en peso de agua) en 5 mL de THF se agitó

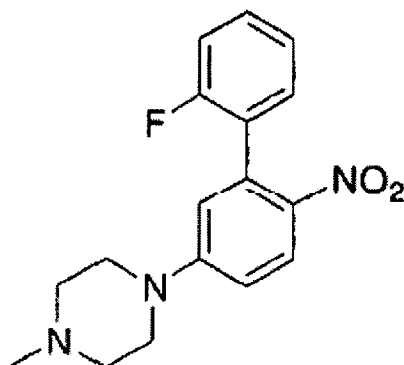
15 vigorosamente bajo un balón de hidrógeno por 1 hora. La mezcla se filtró (Celite), se lavó con diclorometano (2 x 2 mL), y la solución de la anilina resultante se colocó bajo Ar y se utilizó inmediatamente en la siguiente reacción.

20 De manera simultánea con la reducción anteriormente mencionada, 55.4 mg (0.404 milimoles) de ácido 5-cianofuran-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 1) en 2.5 mL de diclorometano anhidro bajo un tubo de secado con CaSO₄ se trató con 52.9 uL (0.606 milimoles) de

cloruro de oxalilo seguido por 10 uL de DMF anhidro. La solución se agitó por 25 minutos y se concentró rápidamente in vacuo a 20-25°C. El cloruro de 5-ciano-furan-2-carbonilo resultante se colocó bajo alto vacío por 2-3 minutos y luego se colocó inmediatamente bajo Ar, se enfrió a 0°C en un baño con hielo, y se trató con la solución de anilina anteriormente producida seguido por 141 uL (0.808 milimoles) de N,N-diisopropiletilamina (DIEA). Después de la agitación por 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se concentró in vacuo, y el residuo resultante se sometió a cromatografía en una columna 20-g sílice SPE con 2-10% de EtOH-diclorometano para producir una resina de color amarillo (la cual se cristalizó a partir de EtOAc-hexano) para producir 17.2 mg (13%) del compuesto puro del título como un sólido de color amarillo junto con 70.3 mg del compuesto impuro del título. La fracción impura se disolvió en 50 mL de EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado - K₂CO₃ 1M (1:1, 2 x 20 mL) y salmuera (20 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para producir 43.4 mg (32%) adicionales del compuesto del título como un sólido cristalino de color amarillo (rendimiento total del 45%). ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 8.32 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.73 (br s, 1H), 7.34-7.54 (m, 3H), 7.25 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.12, 7.14 (AB q, 2H, J = 3.7 Hz), 7.01 (dd, 1H, J = 9.0, 2.8 Hz), 3.25-3.27 (m, 4H), 2.59-2.62 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), y 2.15 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₁H₂₄N₄O₃, 401.2 (M+H), encontrado 401.1.

EJEMPLO 10**[2'-fluoro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico**

a) 1-(2'-Fluoro-6-nitro-bifenil-3-il)-4-metil-piperazina

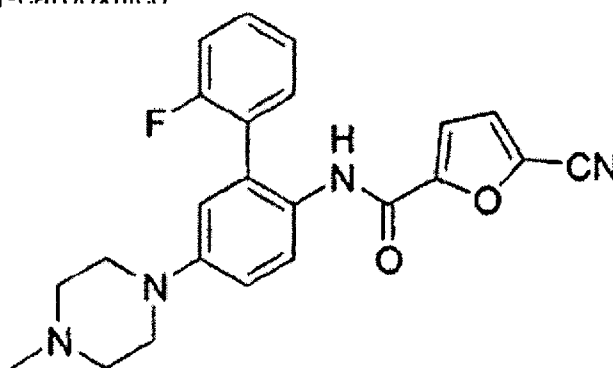


El procedimiento del ejemplo 9, paso (b) se siguió utilizando 75.0 mg (0.250 milimoles) de 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina (como se preparó en el ejemplo 9, paso (a)), 136 mg (0.999 milimoles) del ácido 2-fluorofenilborónico, 26.8 mg (0.0232 milimoles) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y 400 uL (0.799 milimoles) de Na₂CO₃ acuoso 2.0 M en DME excepto que la mezcla se calentó por 22 horas. La cromatografía en una columna 5-g sílice SPE con 1-5% de MeOH en

diclorometano-hexano (1:1) produjo 95.0 mg del compuesto del título (76% de pureza mediante ^1H -RMN como una mezcla con trifenilfosfina) como una resina de color amarillo que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3$, 316.1 ($\text{M}+\text{H}$), encontrado 316.2.

b) [2'-fluoro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida del ácido 5-ciano-furan-1-carboxílico

10



El procedimiento del ejemplo 9, paso (c) se siguió utilizando 93.2 mg (0.225 milimoles basado en una pureza del 76%) de 1-(2'-fluoro-6-nitro-bifenil-3-il)-4-metil-piperazina (como se preparó en el paso previo), 46 mg de paladio sobre carbón al 10%, 37.0 mg (0.270 milimoles) de ácido 5-cianofuran-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 1), 35.3 μL (0.405 milimoles) de cloruro de oxalilo, 5.0 μL de DMF anhidro, y 94.1 μL (0.540 milimoles) de DIEA. La cromatografía sobre una columna 5-g sílice SPE con 1-4% de MeOH-diclorometano produjo 69.8 mg (77%) del compuesto del título como una resina de color amarillo. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 8.04 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.93 (br s, 1H), 7.434-7.48 (m, 1H), 7.37 (td, 1H, $J = 7.5, 1.8$ Hz),

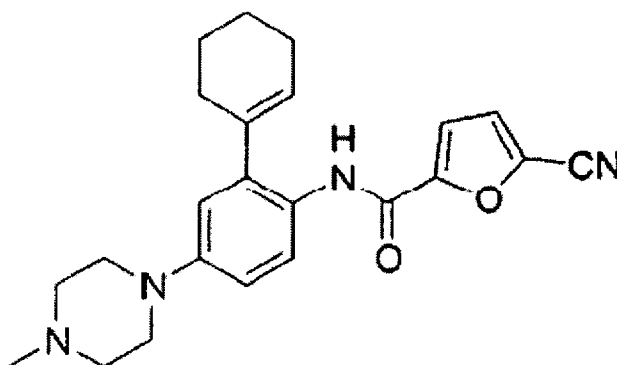
7.22-7.31 (m, 2H), 7.13, 7.18 (AB q, 2H, J = 3.7 Hz), 7.02 (dd, 1H, J = 9.0, 2.9 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 2.9 Hz), 3.24-3.27 (m, 4H), 2.57-2.60 (m, 4H), y 2.36 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₃H₂₁N₄O₂, 405.2 (M+H), encontrado 405.2.

5

EJEMPLO 11

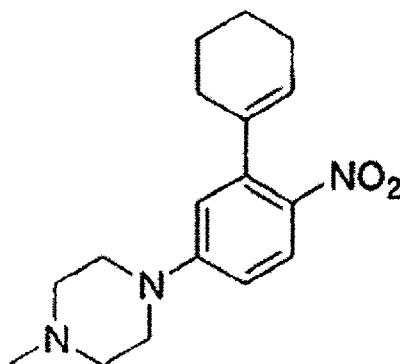
[2-ciclohex-1-enil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico

10



a) 1-(3-ciclohex-1-enil-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina

15



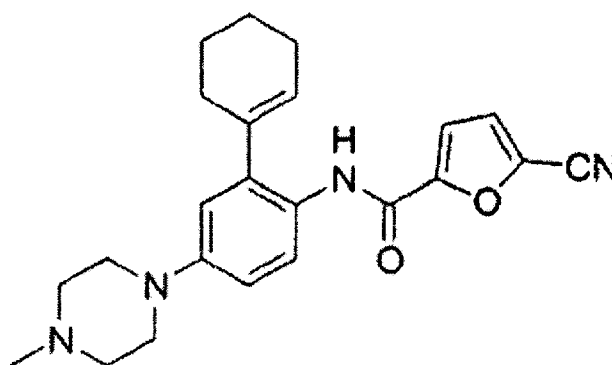
20

Una mezcla de 102 mg (0.340 milimoles) 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina (como se preparó en el ejemplo 9, paso (a)), 59.7 mg (0.474 milimoles) ha sido ciclohexen-1-ilborónico, 43.8 mg (0.0379 milimoles)

de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) bajo Ar se trató con 206 μ L (0.412 milimoles) de Na_2CO_3 acuoso 2.0 M desgasificado, 0.6 mL de tolueno anhidro desgasificado y 0.2 mL de EtOH anhidro desgasificado y la mezcla se calentó a 100°C por 21 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en EtOAc (10 mL), se lavó con salmuera (10 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró in vacuo. La cromatografía en una columna 5-g sílice SPE con 1-3% de EtOH en diclorometano produjo 126 mg del compuesto del título (74% de pureza mediante FR-CLAR (columna C 18) como una mezcla con trifenilfosfina) como un aceite de color amarillo que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$, 302.2 ($M+H$), encontrado 302.2.

b) [2-ciclohex-1-enil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico

15



20

A 122 mg (0.299 milimoles basado en una pureza al 74%) de 1-(3-ciclohex-1-enil-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina (como se preparó en el paso previo) en 5.0 mL de EtOH-agua (2:1) se le añadieron 83.8 mg (1.50 milimoles) de hierro en polvo y 160 mg (2.99 milimoles) de NH_4Cl y la mezcla

se sometió a reflujo bajo Ar por 12 horas. Se añadieron 83.8 mg (1.50 milimoles) adicionales de hierro en polvo, y la mezcla se sometió a reflujo por 1 hora. La mezcla se vertió en EtOAc (12 mL), se filtró (Celite), se lavó con EtOAc (2 x 4 mL), se concentró in vacuo y se disolvió en THF anhidro (4.0 mL). La solución de anilina resultante se colocó bajo Ar y se utilizó inmediatamente en la siguiente reacción.

61.6 mg (0.449 milimoles) de ácido 5-cianofuran-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 1) en 2.5 mL de diclorometano anhidro bajo un tubo de secado con CaSO₄ se trataron con 60.0 uL (0.688 milimoles) de cloruro de oxalilo seguido por 10 uL de DMF anhidro. La solución se agitó por 25 minutos y rápidamente se concentró in vacuo a 20-25°C. El residuo se colocó bajo alto vacío por 2-3 minutos y luego se colocó inmediatamente bajo Ar, se enfrió a 0°C en un baño con hielo y se trató con la solución de anilina anteriormente producida seguido por 104 uL (0.598 milimoles) de DIEA.

Después de agitar por 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se concentró in vacuo, se disolvió en EtOAc (20 mL), se lavó con K₂CO₃ 1M (2 x 10 mL) y salmuera (10 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró in vacuo. El residuo resultante se sometió a cromatografía en una columna 10-g sílice SPE con 1-4% de MeOH-diclorometano para producir una resina de color amarillo la cual se cristalizó entonces a partir del Et₂O-hexano para producir 84.7 mg (72%) del compuesto del título como un sólido cristalino de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 8.57 (br s, 1H), 8.26 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.20, 7.23 (AB q, 2H, J = 3.7 Hz), 6.86 (dd, 1H, J = 9.0, 2.9 Hz), 6.74 (d, 1H, J = 2.9 Hz),

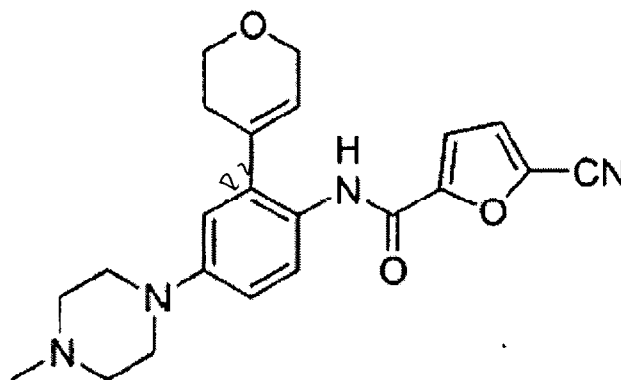
5.84-5.85 (m, 1H), 3.20-3.22 (m, 4H), 2.57-2.59 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.23-2.30 (m, 4H) y 1.79-1.84 (m, 4H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₃H₂₆N₄O₂, 391.2 (M+H), encontrado 391.2.

5

EJEMPLO 12

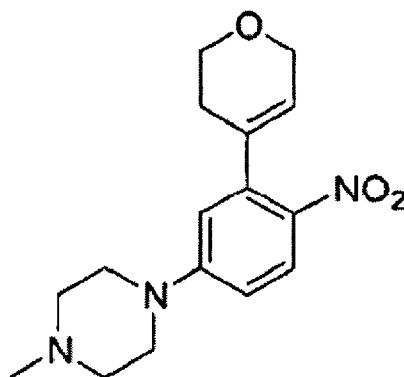
[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amida del
ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico

10



a) 1-[3-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-4-nitro-fenil]-4-metil-piperazina

15

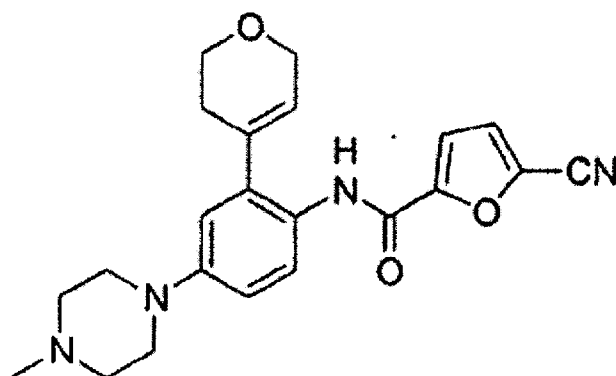


20

1-(3-Bromo-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina (como se preparó en el ejemplo 9, paso (a)) (225.1 mg, 0.79 milimoles), K₂CO₃ (310.9 mg, 2.25 milimoles) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-pirano

(Murata, M., et al, Synthesis, 778, (2000)) (157 mg, 0.75 milimoles) en dioxano (5 mL) se calentó a 80°C durante toda la noche bajo Ar. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró, y el residuo resultante se sometió a cromatografía en sílice (10% de EtOAc/hexano - 20% de MeOH/EtOAc) para obtener el compuesto del título (82 mg, 36%). 1H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 8.04 (d, 1H, J = 9.4 Hz), 6.78 (dd, 1H, J = 9.4, 2.6 Hz), 6.58 (m, 1H, J = 2.6 Hz), 5.58 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.95 (t, 2H, J = 5.3 Hz), 3.46 (m, 4H), 2.57 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (m, 2H).

b) [2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico



1-[3-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-4-nitro-fenil]-4-metil-piperazina

(como se preparó en el paso previo) (80 mg, 0.26 milimoles) se convirtió a la amina correspondiente utilizando un procedimiento similar al del ejemplo 4, paso (d), y se acopló con cloruro de 5-ciano-furan-2- carbonilo como se preparó en el ejemplo 9, paso (c) (obtenido a partir de 137 mg, 1.00 milimoles del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico como se preparó en el ejemplo 1) en

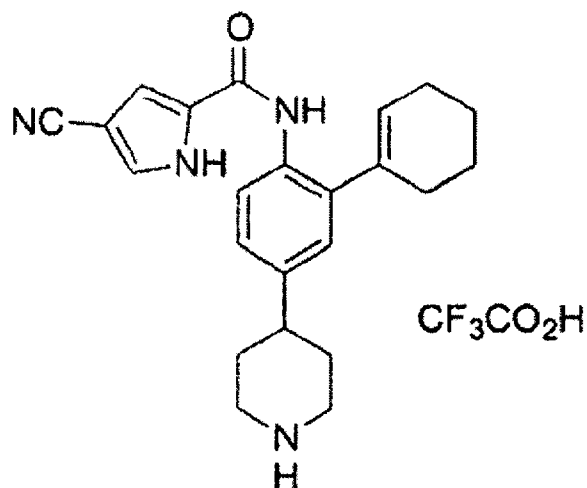
CH₂Cl₂ (2 mL) a 0°C. El producto se aisló mediante cromatografía instantánea en sílice (50% de EtOAc/hexano-10% de MeOH/EtOAc) para obtener el compuesto del título (62.2 mg, 60%). ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 8.35 (br s, 1H), 8.12 (d, 1H cada uno, J = 8.76 Hz), 7.24 (d, 1H, J = 5.08 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 5.08 Hz), 6.88 (dd, 1H, J = 8.76, 2.7 Hz), 6.73 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 5.88 (br s, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.94 (t, 2H, J = 5.3 Hz), 3.23 (m, 4H), 2.59 (m, 4H), 2.38 (br s, 5H). LC-MS (ESI, m/z): Calculado para C₂₂H₂₄N₄O₃, 393.1 (M+H), encontrado 393.2.

10

EJEMPLO 13

sal del ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico

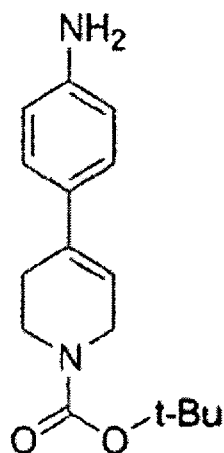
15



20

a) Ester ter-butílico del ácido 4-(4-amino-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico

5

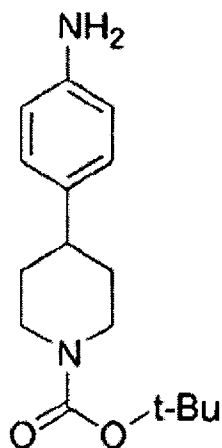


El compuesto del título se preparó mediante acoplamiento de Suzuki de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina con éster ter-butílico del ácido 4-trifluorometansulfonilo-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (Synthesis, 993, (1991)) de conformidad con el procedimiento en el ejemplo 35, paso (b). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₁₆H₂₂N₂O₂, 275.2 (M+H), encontrado 275.1.

15

b) éster ter-butílico del ácido 4-(4-amino-fenil)-piperidina-1-carboxílico

20

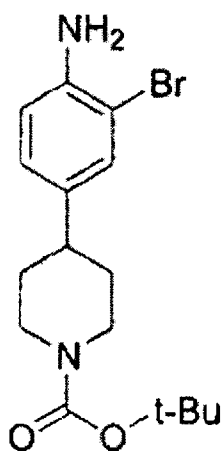


Una solución de éster ter-butílico del ácido 4-(4-amino-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (0.35 g, 1.2 milimoles) (como se preparó en el paso previo) en metanol se hidrogenó sobre Pd/C al 10% a 1.4 kg/cm² por 1 horas. La solución se filtró y se concentró para producir 0.35 g (100%) del compuesto del título como un sólido de color amarillo: Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₁₆H₂₄N₂O₂, 277.2 (M+H), encontrado 277.1.

c) Ester ter-butílico del ácido 4-(4-Amino-3-bromo-fenil)-piperidina-1-carboxílico

10

15

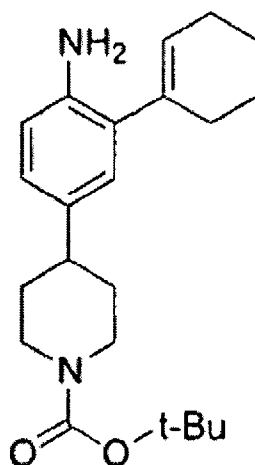


A una solución de éster ter-butílico del ácido 4-(4-amino-fenil)-piperidina-1-carboxílico (0.20 g, 0.71 milimoles) (como se preparó en el paso previo) en DCM (3 mL) se le añadió N- bromosuccinimida (NBS) (0.13 g, 0.71 milimoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 10 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (10 mL) y se lavó con NaHCO₃ (2 x 10 mL) y salmuera (10 mL). La concentración de la capa orgánica produjo 0.26 g (100%) del compuesto del título como una espuma de color amarillo. Espectro

de masas (ESI, m/z): Calculado para C₁₆H₂₃BrN₂O₂, 355.1 (M+H), encontrado 355.1.

d) Ester ter-butílico del ácido 4-(4-Amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-
5 piperidina-1-carboxílico

10



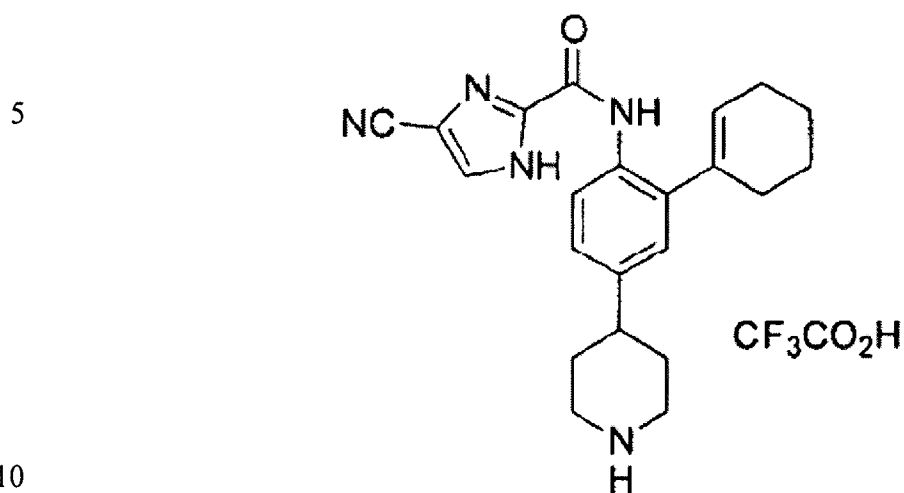
Un matraz se cargó con éster ter-butílico del ácido 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-piperidina-1-carboxílico (0.13 g, 0.36 milimoles) (como se preparó
15 en el paso previo), ácido ciclohex-1-enil borónico (0.060 g, 0.48 milimoles), Pd(PPh₃)₄ (0.04 g, 10 mol%), Na₂CO₃ acuoso 2M (1.5 mL), etanol (1.5 mL), y tolueno (3 mL), y se calentó a 80°C por 3 horas. La reacción se diluyó en EtOAc (10 mL), se lavó con NaHCO₃ (2 x 10 mL) y salmuera (10 mL), y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró. El compuesto del
20 título se eluyó a partir de un cartucho 20-g SPE (sílice) con 30% de EtOAc/hexano para producir 0.10 g (85%) del compuesto del título como un aceite de color amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₂H₃₂N₂O₂, 357.2 (M+H), encontrado 357.1.

e) Sal del ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico

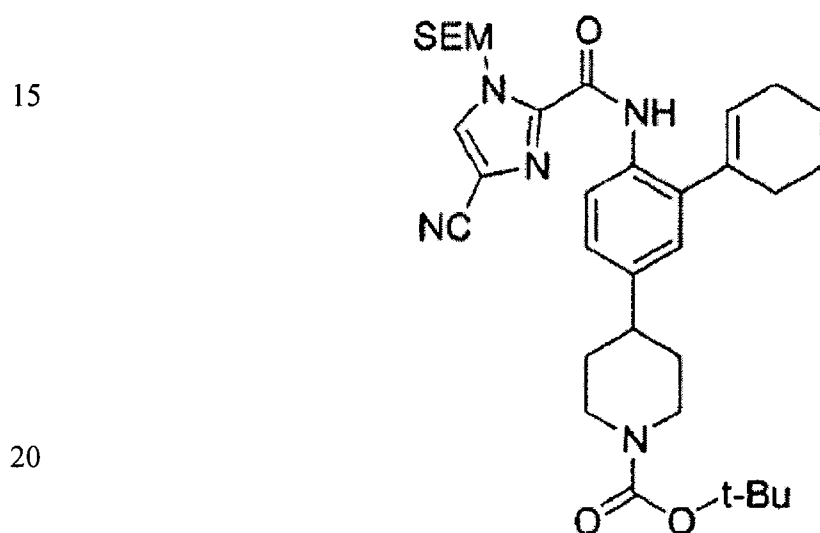
Un matraz se cargó con éster ter-butilico del ácido 4-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidina-1-carboxílico (0.050 g, 0.14 milimoles) (como se preparó en el paso previo), ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico (0.019 g, 0.14 milimoles) (como se preparó en el ejemplo 2), EDCI (0.040 g, 0.21 milimoles), HOBt (0.019 g, 0.14 milimoles), DIEA (0.073 mL, 0.42 milimoles), y DCM (0.5 mL) y se agitó a 25°C por 10 h. La reacción se cargó directamente sobre un cartucho 10- g de extracción en fase sólida (SPE) (sílice) y el intermediario resultante se eluyó con 30% de EtOAc/hexano. Este compuesto se agitó a temperatura ambiente por 1 hora en 50% de TFA/DCM (2 mL) y luego se concentró y se purificó mediante FR-CLAR (C 18), eluyendo con 30-50% de CH₃CN en 0.1% de TFA/H₂O durante 12 minutos para producir el compuesto del título (0.052 g, 77%). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7.59 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.16 (m, 2H), 5.74 (m, 1H), 3.54. (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.29 (m, 2H), 2.15 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 1.72 (m, 4H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₃H₂₆N₄O, 375.2 (M+H), encontrado 375.1.

EJEMPLO 14

**Sal del ácido trifluoroacético del (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-
amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**



a) éster ter-butílico del ácido 4-(4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]- amino}-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidina-1-carboxílico



A una solución de sal potásica de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato (3.34 g, 10.9 milimoles) (como se

preparó en el ejemplo 3, paso (d)) en 20 mL DCM se le añadió DIEA (3.8 mL, 21.8 milimoles) y PyBroP (5.6 g, 12.0 milimoles), y la reacción se agitó a 25°C por 15 minutos. Una solución de éster ter-butilico del ácido 4-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidina-1-carboxílico (3.9 g, 10.9 milimoles) (como se
5 preparó en el ejemplo 13, paso (d)) le añadió en 10 mL de DCM y la reacción se agitó por 8 horas a 25°C. La reacción se diluyó en EtOAc (60 mL) y se lavó con NaHCO₃ (2 x 60 mL) y salmuera (100 mL) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía instantánea (silica gel, 2% de EtOAc/DCM) para
10 producir 5.5 g (85%) del compuesto del título como un aceite de color amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₃₃H₄₇N₅O₄Si, 606.2 (M+H), encontrado 606.2.

b) sal del ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-
15 4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

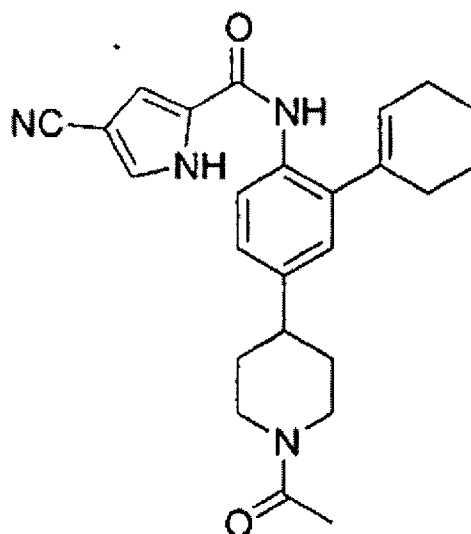
A una solución de éster ter-butilico del ácido 4-(4-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidina-1-carboxílico (1.5 g, 2.5 milimoles) (como se preparó en el paso previo) en 10 mL de DCM y 0.3 mL de EtOH se le añadieron 3 mL de TFA y la
20 solución se agitó por 3 horas a 25°C. La reacción se diluyó con 5 mL de EtOH y luego se concentró. El residuo se cristalizó partir de metanol y etil éter para producir 0.85 g (70%) del compuesto del título como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.18 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.12

(d, 1H), 5.76 (m, 1H), 3.54. (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.30 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 1.75 (m, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₂H₂₅N₅O, 376.2 (M+H), encontrado 376.2.

5

EJEMPLO 15

[4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico



10

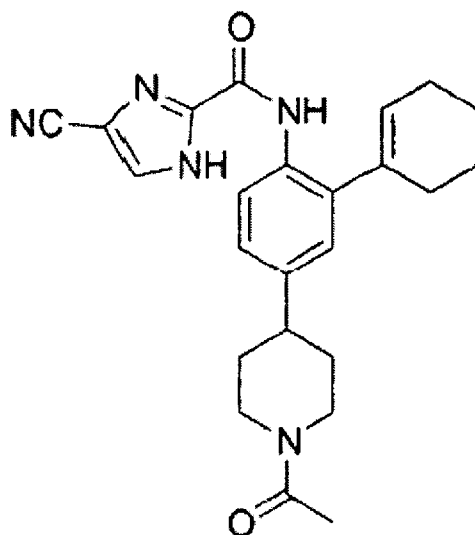
15

El compuesto del título se preparó a partir de sal del ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 13, paso (e)) de conformidad con el procedimiento en el ejemplo 37. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.82 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.88 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.98. (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.29 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.80 (m, 8H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₅H₂₈N₄O₂, 417.2 (M+H), encontrado 417.1.

20

EJEMPLO 16

[4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



5

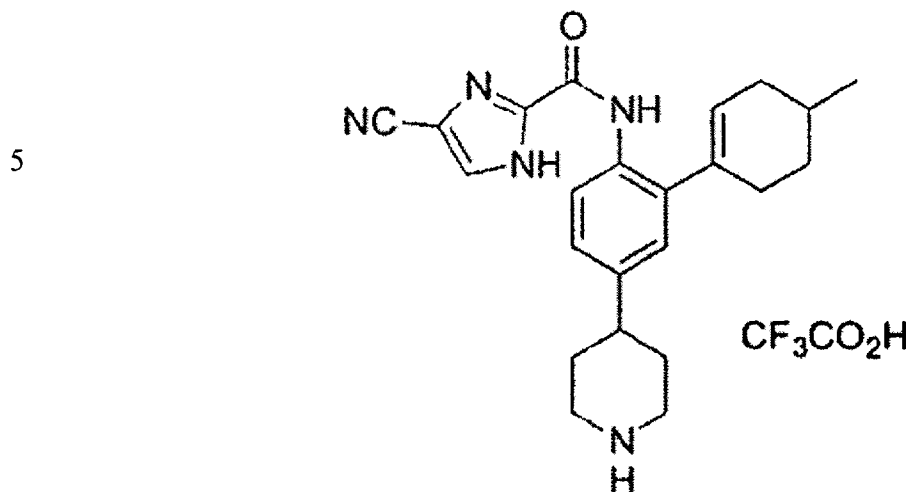
10

El compuesto del título se preparó a partir de sal del ácido trifluoroacético de (2- ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 13, paso (b)) de conformidad con el procedimiento en el ejemplo 37: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 13.12 (br s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.84 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.30 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.80 (m, 8H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₄H₂₇N₅O₂, 418.2 (M+H), encontrado 418.1.

20

EJEMPLO 17

Sal del ácido trifluoroacético de [2-(4-metil-ciclohex-1-enil)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



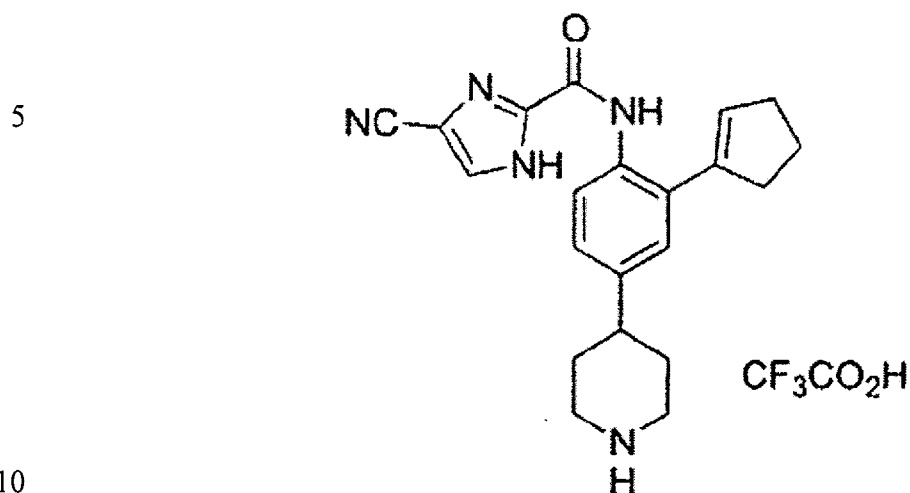
10 El compuesto del título se preparó a partir de la sal potásica del 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato (como se preparó en el ejemplo 3, paso (d)) y éster ter-butilico del ácido 4-[4-amino-3-(4-metil-ciclohex-1-enil)-fenil]-piperidina-1-carboxílico (preparado de conformidad con el procedimiento en el ejemplo 13, paso (d), sustituyendo

15 ácido 4-metil-1-ciclohex-1-enil borónico por ácido ciclohex-1-enil borónico) de conformidad con el procedimiento para el ejemplo 14: 1H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8.18 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.80 (m, 1H), 3.54. (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.30 (m, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.92 (m, 5H), 1.54 (m, 1H), 1.12 (d, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para

20 C₂₃H₂₇N₅O, 390.2 (M+H), encontrado 390.2.

EJEMPLO 18

**Sal del ácido trifluoroacético de (2-ciclopent-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-
amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**



El compuesto del título se preparó a partir de la sal potásica del 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato (como se preparó en el ejemplo 3, paso (d)) y éster ter-butílico del ácido 4-(4-amino-3-ciclopent-1-enil-fenil)-piperidina-1-carboxílico (preparado de conformidad con el procedimiento en el ejemplo 13, paso (d), sustituyendo ácido ciclopenten-1-il borónico por ácido ciclohex-1-enil borónico) de conformidad con el procedimiento para el ejemplo 14. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.25 (br s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.00 (m, 3H), 2.80 (m, 2H), 1.92 (m, 5H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₁H₂₃N₅O, 362.2 (M+H), encontrado 362.2.

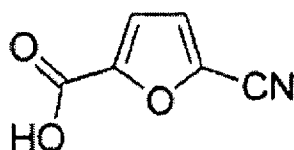
15

20

EJEMPLO 19

Un método alternativo para la síntesis de intermediario descrito en el ejemplo 1 se describe a continuación.

5 Acido 5-ciano-furan-2-carboxílico

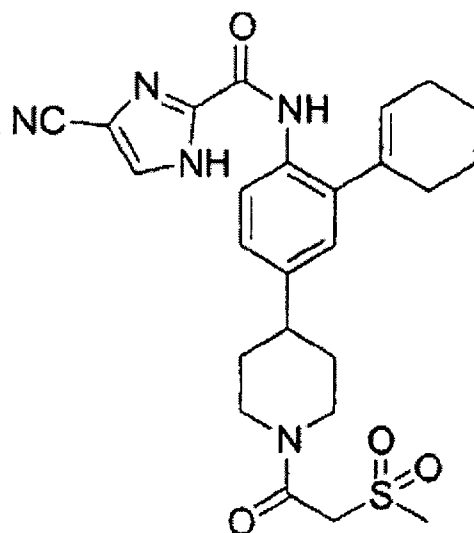


Un matraz de fondo redondo, de tres cuellos, de 250 ml
10 equipado con un agitador mecánico, una camisa de calentamiento, y un
condensador se cargó con ácido 5-formil-2-furancarboxílico (9.18 g, 65.6
milimoles) y piridina (60 mL). Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (5.01 g,
72.2 milimoles) y la mezcla se calentó a 85°C. Se añadió anhídrido acético (40
mL) y la reacción se agitó at 85°C por 3 horas, después de ese tiempo el
15 solvente se evaporó a 40°C bajo presión reducida. El residuo se disolvió en
agua, se basificó con una solución de NaOH 2.0 N a pH 9, y se extrajo con
diclorometano/2-propanol 4:1 hasta que la piridina se removió completamente
(5 x 200 mL). Luego la solución acuosa se acidificó con solución de HCl 2.0 N
a pH 2, se saturó con NaCl sólido, y se extrajo con diclorometano/2-propanol
20 4:1 (5 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre
Na₂SO₄ y se concentraron in vacuo hasta secado. El residuo se cristalizó
partir de diclorometano para producir 6.80 g del compuesto del título como un
sólido de color blanco (76%). Espectro de masas (ESI-neg, m/z) Calculado

para $C_6H_3NO_3$, 136.0 (M-H), encontrado 136.1. El espectro ^1H RMN fue consistente con la estructura asignada.

EJEMPLO 20

5 {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metansulfonil- acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida
del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



15 Un matraz se cargó con ácido metansulfonilacético (14 mg, 0.10 milimoles), EDCI (30 mg, 0.15 milimoles), HOBt (14 mg, 0.10 milimoles), DIEA (36 μ L, 0.20 milimoles) y 0.5 mL de DCM y se agitó a 25°C. Después de 10 minutos, se añadió una solución que contenía sal TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (40 mg, 20 0.08 milimoles) (como se preparó en el ejemplo 20, paso (b)) y NEt₃ (14 μ L, 0.09 milimoles) en 0.5 mL de DCM y la reacción se dejó proceder por 10 horas a 25°C. La mezcla de reacción se cargó en un cartucho 5-g SPE (sílice) y el compuesto del título se eluyó con 10% de EtOH/EtOAc para producir 10 mg

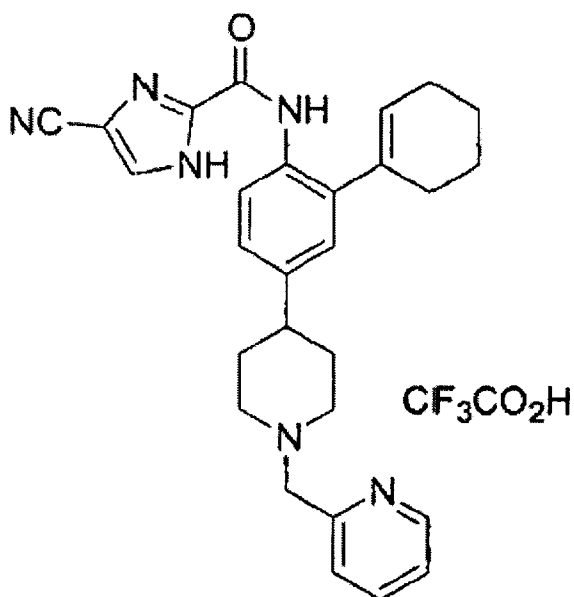
(25%) de un sólido de color blanco. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 11.60 (br s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 5.86 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 2.30 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 1.84 (m, 5H), 1.72 (m, 1H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$, 496.2 (M+H), encontrado 496.2.

EJEMPLO 21

Sal del ácido trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(1-piridin-2-ilmetil-

piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-ácido

carboxílico



Un matraz se cargó con sal TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (88 mg, 0.18 milimoles) (como se preparó en el ejemplo 14, paso (b)), piridina-2-

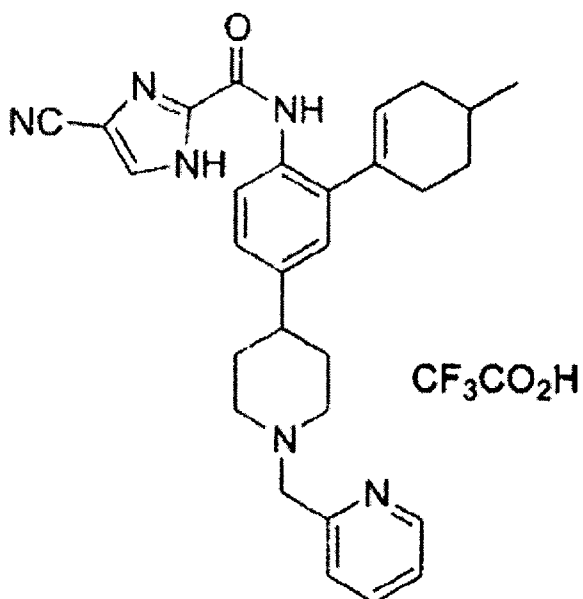
carbaldehído (17 uL, 0.21 milimoles), NEt₃ (30 uL, 0.21 milimoles), triacetoxiborohidruro sódico (56 mg, 0.25 milimoles) y 0.8 mL de 1,2-dicloroetano y se agitó por 10 horas a 25°C. El solvente se evaporó, y el compuesto del título se purificó mediante FR-CLAR (C 18), eluyendo con 30-
5 50% de CH₃CN en 0.1% de TFA/H₂O durante 20 minutos para producir 81 mg (78%) de un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSOd₆): δ 14.25 (br s, 1H), 9.90 (br s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.76 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.20 (m,
10 4H), 2.00 (m, 4H), 1.72 (m, 4H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₈H₃₀N₆O, 467.2 (M+H), encontrado 467.2.

EJEMPLO 22

Sal del ácido trifluoroacético de [2-(4-metil-ciclohex-1-enil)-4-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

5

10



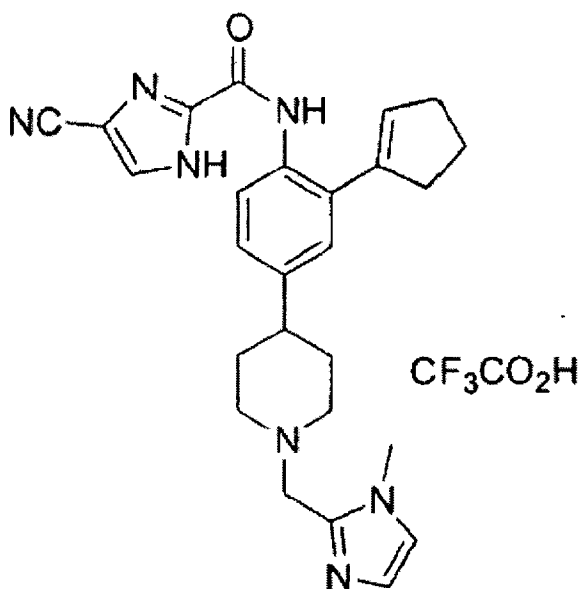
Este compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el ejemplo 21 a partir de [2-(4-metil-ciclohex-1-enil)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 17) y piridina-2-carbaldehído. 1H-RMN (400 MHz, DMSOd₆): δ 14.25 (br s, 1H), 9.90 (br s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.74 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.48-2.22 (m, 3H), 2.18-2.06 (m, 4H), 1.98-1.82 (m, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.02 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₈H₃₂N₆O, 481.2 (M+H), encontrado 481.2.

EJEMPLO 23

Sal del ácido trifluoroacético de {2-ciclopent-1-enil-4-[1-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

5

10

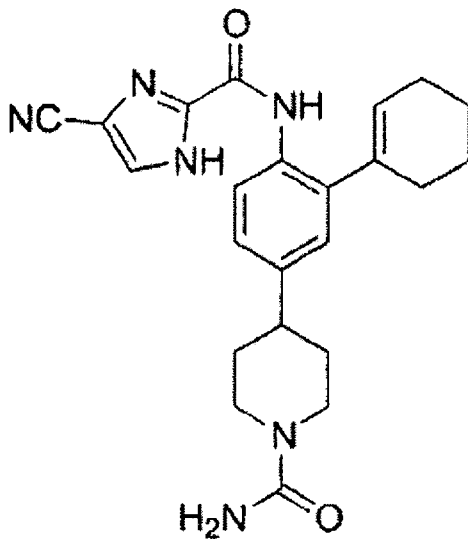


Este compuesto se preparó a partir de sal TFA de (2-ciclopent-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 18) y 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído de conformidad con el procedimiento en el ejemplo 21. 1H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8.03 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.02 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 2.82-2.40 (m, 7H), 2.13-1.84 (m, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₆H₂₉N₇O, 456.2 (M+H),
20 encontrado 456.2.

EJEMPLO 24**Amida del ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidina-1-carboxílico**

5

10



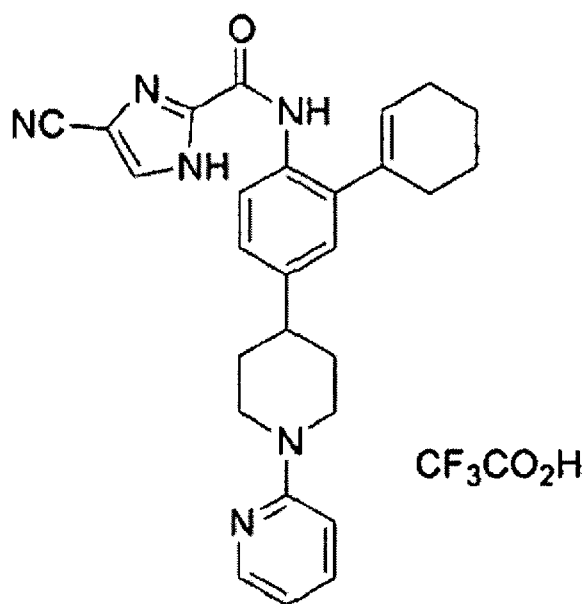
Un matraz se cargó con sal TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (51 mg, 0.10 milimoles) (como se preparó en el ejemplo 14, paso (b)), NEt₃ (22 uL, 0.15 milimoles), isocianato de trimetilsililo (16 uL, 0.1 1 milimoles) y 1.0 mL de DCM y se agitó por 10 horas a 25°C. El solvente se evaporó y el compuesto del título se purificó mediante FR-CLAR (C18), eluyendo con 35-60% de CH₃CN en 0.1% de TFA/H₂O durante 11 minutos para producir 30 mg (70%) de un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 14.28 (br s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.00 (br s, 2H), 5.72 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 3H), 2.24-2.10 (m, 4H), 1.80-1.60 (m, 6H), 1.50 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₃H₂₆N₆O, 419.2 (M+H), encontrado 419.0.

EJEMPLO 25

Sal del ácido trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

5

10



Un matraz se cargó con sal TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-
15 piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (75 mg,
0.15 milimoles) (como se preparó en el ejemplo 14, paso (b)), K₂CO₃ (84 mg,
0.60 milimoles), 2-fluoropiridina (27 uL, 0.30 milimoles) y 0.3 mL de N,N-
dimetilacetamida y se agitó por 8 horas a 120°C. La reacción se diluyó con 3
mL de H₂O y el compuesto del título se purificó mediante FR-CLAR (C 18),
20 eluyendo con 30-50% de CH₃CN en 0.1% de TFA/H₂O durante 9 minutos
para producir 50 mg (75%) de un sólido de color blanco. 1H-RMN (400 MHz,
CD₃OD): δ 8.18 (d, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.48 (d, 2H),
7.22 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 5.82 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.46 (m,

2H), 3.00 (m, 1H), 2.30 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 1.96-1.74 (m, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₇H₂₈N₆O, 453.2 (M+H), encontrado 453.2.

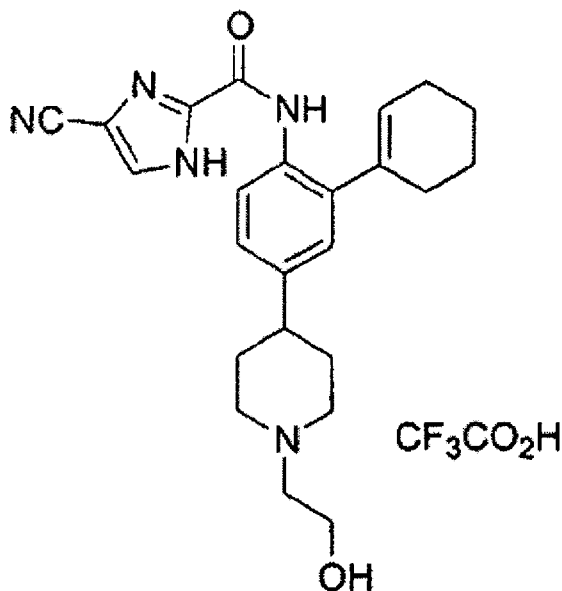
5

EJEMPLO 26

Sal del ácido trifluoroacético {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

10

15



El compuesto del título se preparó a partir de sal TFA (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 14, paso (b)), e hidroxietanal de conformidad con el procedimiento en el ejemplo 21. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8.18 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.14 (d, 2H), 5.82 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.18 (t, 2H), 2.92 (m,

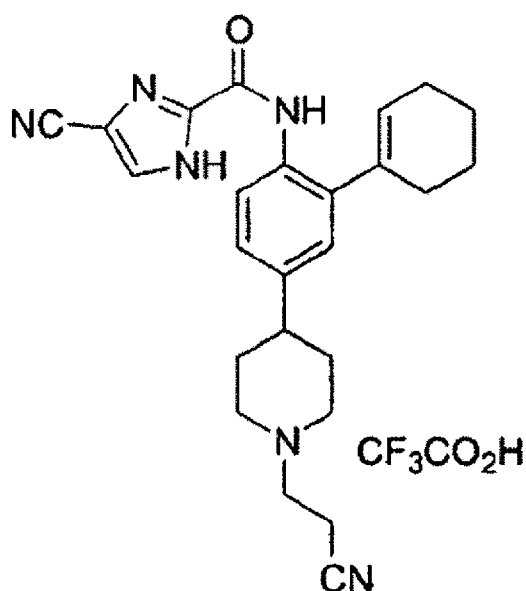
107

1H), 2.30 (m, 4H), 2.20-1.98 (m, 4H), 1.96-1.74 (m, 4H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₄H₂₉N₅O₂, 420.2 (M+H), encontrado 420.2.

EJEMPLO 27

5 **Sal del ácido trifluoroacético de {4-[1-(2-ciano-etil)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

10



15

Un matraz se cargó con sal TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (77 mg, 0.16 milimoles) (como se preparó en el ejemplo 14, paso (b)), NEt₃ (24 uL, 0.16 milimoles), acrilonitrilo (12 uL, 0.18 milimoles), 0.1 mL de MeOH y 1.0 mL de 1,2-dicloroetano y se agitó por 1 hora a 80°C. La reacción se concentró y el compuesto del título se purificó mediante FR-CLAR (C 18), eluyendo con 30-50% de CH₃CN en 0.1% de TFA/H₂O durante 12 minutos para producir 83 mg (95%) de un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8.18

107

(d, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.82 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.28 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.30 (m, 4H), 2.18-1.98 (m, 4H), 1.92-1.74 (m, 4H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₅H₂₈N₆O, 429.2 (M+H), encontrado 429.2.

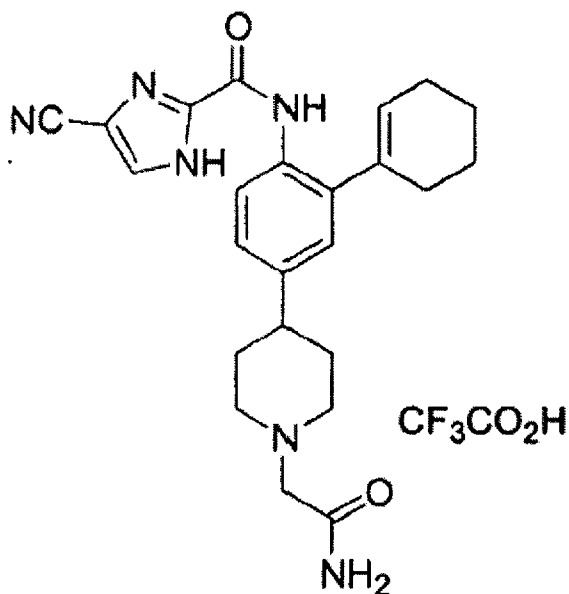
5

EJEMPLO 28

Sal del ácido trifluoroacético de [4-(1-carbamoilmetil-piperidin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

10

15

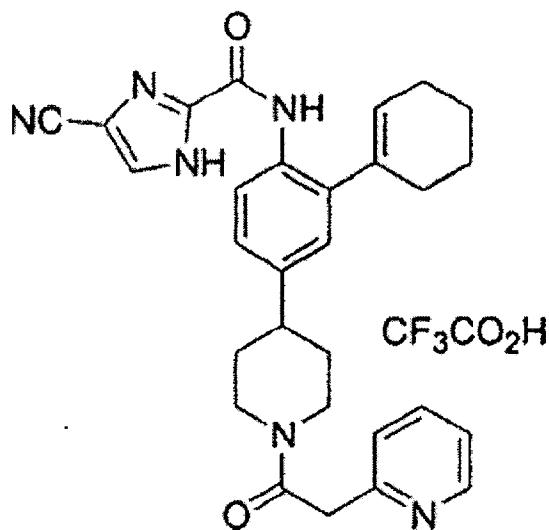


en 0.1% de TFA/H₂O durante 12 minutos para producir 42 mg (75%) de un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 14.28 (br s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.50 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.76 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.20 (m, 4H), 1.98 (m, 4H), 1.80 (m, 4H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₄H₂₈N₆O₂, 433.2 (M+H), encontrado 433.2.

EJEMPLO 29

10 Sal del ácido trifluoroacético de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-2-il-
acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-
carboxílico

15



20

Un matraz se cargó con sal TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (25 mg, 0.05 milimoles) (como se preparó en el ejemplo 14, paso (b)), clorhidrato del

ácido piridin-2-il-acético (10 mg, 0.06 milimoles), EDCI (12 mg, 0.06 milimoles), HOBt (8.0 mg, 0.06 milimoles), DIEA (36 uL, 0.20 milimoles) y 0.2 mL de DMF y se agitó a 25°C por 10 horas. La reacción se diluyó con 2 mL de H₂O y el compuesto del título se purificó mediante FR-CLAR (C 18), eluyendo
5 con 30-50% de CH₃CN en 0.1% de TFA/H₂O durante 9 minutos para producir 22 mg (70%) de un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8.82 (d, 1H), 8.52 (t, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (m, 3H), 7.20 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.82 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.30 (m, 4H), 2.06-1.60 (m, 8H). Espectro de masas
10 (ESI, m/z): Calculado para C₂₉H₃₀N₆O₂, 495.2.2 (M+H), encontrado 495.2.

15

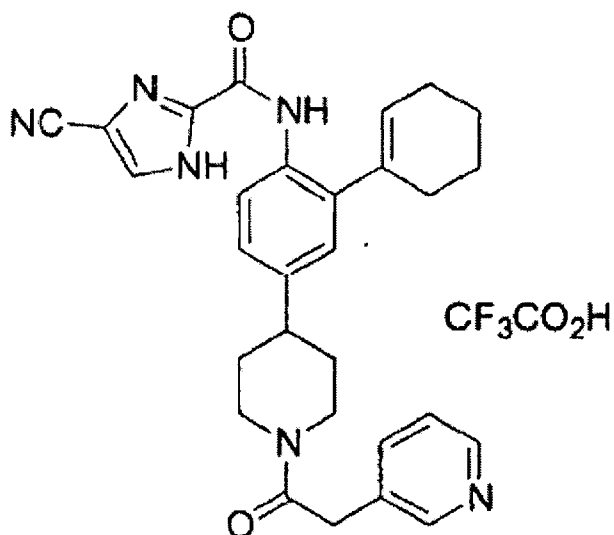
20

EJEMPLO 30

Sal del ácido trifluoroacético de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-3-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-

carboxílico

5



10

El compuesto del título se preparó a partir de sal TFA (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 14, paso (b)), de conformidad con el procedimiento en el ejemplo 29 utilizando ácido piridin-3-il-acético. 1H-RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8.80 (m, 2H), 8.54 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.06 (t, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.78 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.36 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.28 (m, 4H), 2.06-1.70 (m, 7H), 1.62 (m, 1H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2$, 495.2 (M+H), encontrado 495.2.

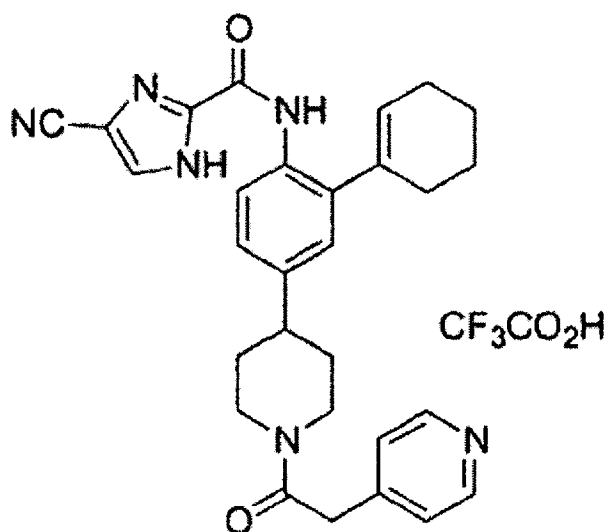
20

EJEMPLO 31

Sal del ácido trifluoroacético de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

5

10



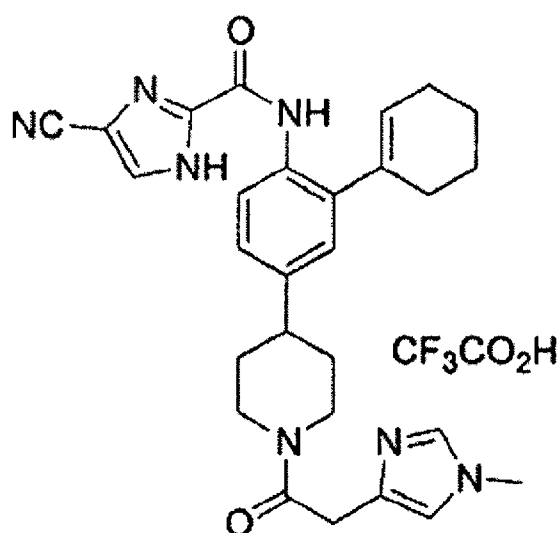
El compuesto del título se preparó a partir de sal TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 14, paso (b)), de conformidad con el procedimiento en el ejemplo 29 utilizando ácido piridin-4-il-acético. H-RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8.78 (d, 2H), 8.12 (d, 1H), 8.00 (m, 3H), 7.18 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.80 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.24 (m, 4H), 2.00-1.70 (m, 7H), 1.64 (m, 1H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2$, 495.2 ($\text{M}+\text{H}$), encontrado 495.2.

EJEMPLO 32

Sal del ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-{1-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-acetil]-piperidin-4-il}-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

5

10



El compuesto del título se preparó a partir de sal TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 14, paso (b)), de conformidad con el procedimiento en el ejemplo 29 utilizando ácido (1-metil-1H-imidazol-4-il)-acético. 1H-RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8.82 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 5.80 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.26 (m, 4H), 2.00-1.70 (m, 7H), 1.64 (m, 1H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_2$, 498.2 ($\text{M}+\text{H}$), encontrado 498.2.

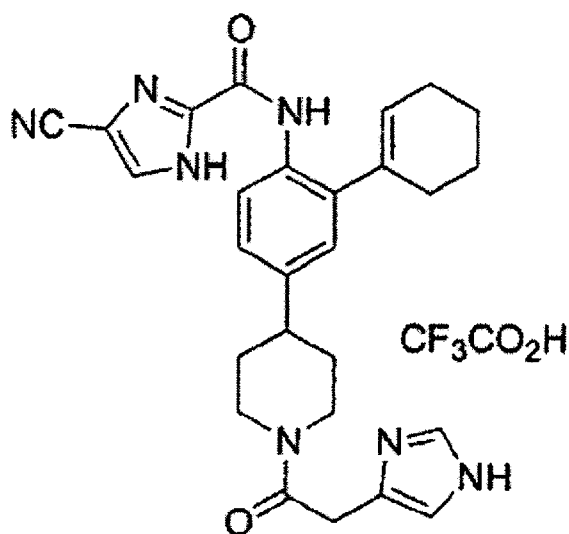
EJEMPLO 33

Sal del ácido trifluoroacético de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-1H-imidazol-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-

5

carboxílico

10



El compuesto del título se preparó a partir de sal TFA (2-
 15 ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-
 carboxílico (como se preparó en el ejemplo 14, paso (b)), de conformidad con
 el procedimiento en el ejemplo 29 utilizando ácido (1-metil-1H-imidazol-4-il)-
 acético. 1H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8.88 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.02 (s,
 1H), 7.44 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.82 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.18
 20 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.30 (m, 4H), 2.00-1.70 (m,
 7H), 1.64 (m, 1H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para
 C₂₇H₂₉N₇O₂, 484.2 (M+H), encontrado 484.2.

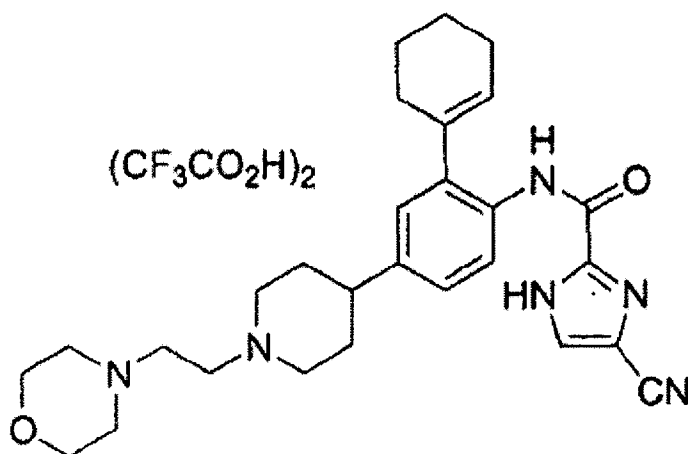
EJEMPLO 34

Sal del ácido di-trifluoroacético {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-

5

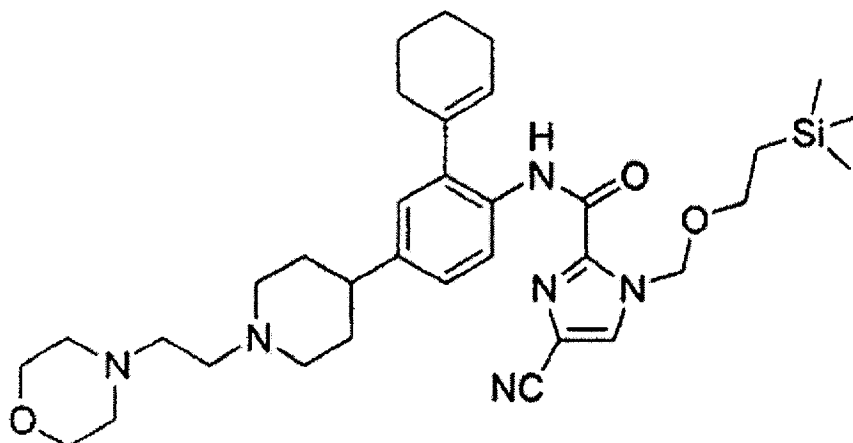
carboxílico

10



a) {2- ciclohex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-pipendin-4-il]-fenil}-
amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-
15 carboxílico

20



Un matraz se cargó con sal TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (830 mg, 1.34 milimoles) (como se preparó en el ejemplo 39, paso (a)), K₂CO₃ (600 mg, 4.34 milimoles), yoduro de sodio (40 mg, 0.27 milimoles), clorhidrato de 4-(2-cloro-etil)-morfolina (260 mg, 1.40 milimoles), y 5.0 mL de N,N-dimetilacetamida y se agitó por 8 horas a 80°C. La reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con NaHCO₃ (2 x 50 mL), salmuera (50 mL) y se concentró. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 5% de MeOH/DCM) para producir 650 mg (78%) de un sólido de color blanco. Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₃₄H₅₀N₆O₃ Si, 619.4 (M+H), encontrado 619.3.

b) sal del ácido trifluoroacético de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

A una solución de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (650 mg, 1.05 milimoles) (como se preparó en el paso previo) en 10 mL de DCM se le añadieron 0.3 mL de EtOH y 3.0 mL de TFA, y la reacción se dejó proceder por 2 horas a 25°C. La reacción se diluyó con 10 mL de EtOH y se concentró. El compuesto del título se purificó mediante FR-CLAR (C18), eluyendo con 30-50% de CH₃CN en 0.1% de TFA/H₂O durante 9 minutos para producir 600 mg (80%) de un sólido de color blanco. 1H-RMN

117

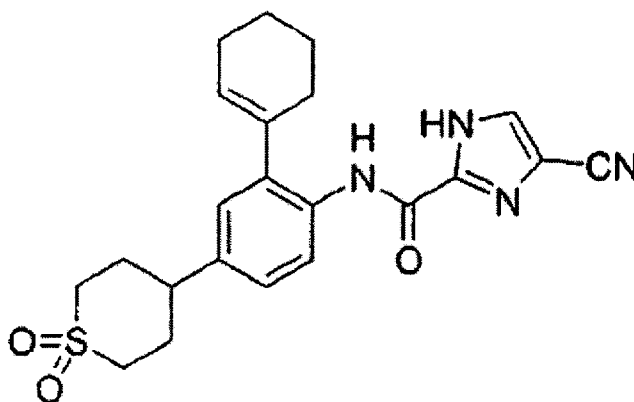
(400 MHz, CD3OD): δ 8.18 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.84 (m, 1H), 3.84 (m, 4H), 3.76 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.30-3.10 (m, 4H), 2.92 (m, 5H), 2.30 (m, 4H), 2.20-2.00 (m, 4H), 1.90-1.74 (m, 4H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₈H₃₆N₆O₂, 489.2, encontrado 489.2.

5

EJEMPLO 35

[2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1 λ ⁶-tiopiran- 4-il)-4-piperidin-4-il-fenil]-
amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

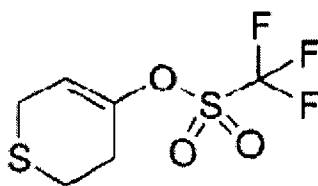
10



15

a) 3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il éster del ácido trifluorometansulfónico

20



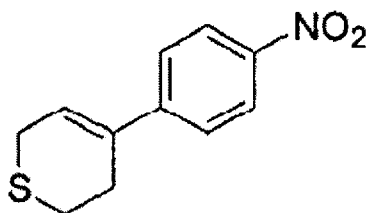
Una solución de tetrahidro-tiopiran-4-ona (1.00 g, 8.61 milimoles) en 10 ml de THF se añadió a una solución de LDA (2.0 M, 4.52 ml, 9.04 milimoles) en 20 ml de THF a -78°C bajo Ar. La mezcla se calentó a

117

temperatura ambiente y se agitó por 0.5 horas, luego se enfrió a -78°C de nuevo. Se añadió una solución de N-feniltrifluorometansulfonimida (3.42 g, 9.47 milimoles) en 10 ml de THF. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 0.5 horas bajo Ar. Se trató con 200 ml de EtOAc, la mezcla se lavó con H_2O (3 x 50 mL), salmuera (50 mL) y se secó (Na_2SO_4). La remoción del solvente bajo presión reducida seguida por cromatografía instantánea del residuo en gel de sílice (hexano-3% de EtOAc/hexano) produjo 810 mg (38%) del compuesto del título como un aceite incoloro. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 6.01 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.86 (dd, 2H, J = 5.7, 5.7 Hz), 2.58-2.64 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_6\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_3\text{S}_2$, 249.0 (M+H), encontrado 249.3.

b) 4-(4-Nitro-fenil)-3, 6-dihidro-2H-tiopirano

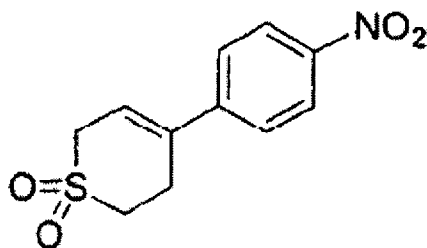
15



A una mezcla de ácido 4-nitrofenilborónico (418 mg, 2.50 milimoles), 3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il éster del ácido trifluorometansulfónico (como se preparó en el paso previo, 931 mg, 3.75 milimoles), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (433 mg, 0.375 milimoles) y cloruro de litio (LiCl) (212 mg, 5.0 milimoles) en 20 mL de 1,4-dioxano se le añadió una solución acuosa de Na_2CO_3 2.0 M (3.13 mL, 6.25 milimoles). La mezcla resultante se agitó a 80°C por 2 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se trató con 200 mL de EtOAc, la mezcla se

lavó con H₂O (2 x 30 mL), salmuera (30 mL) y se secó (Na₂SO₄). La remoción del solvente bajo presión reducida seguido por cromatografía instantánea del residuo en gel de sílice (1-3% de EtOAc/hexano) produjo 470 mg (85%) del compuesto del título como un aceite de color café claro. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 8.19 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 7.48 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 6.36 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 2.91 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 2.72 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₁₁H₁₁NO₂S, 222.1 (M+H), encontrado 222.3.

10 c) 4-(4-Nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-tiopiran 1,1-dióxido



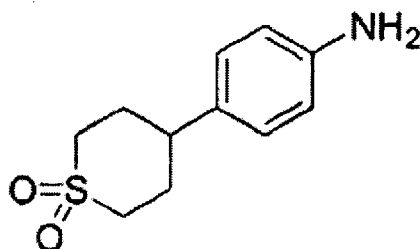
15 Una solución de ácido 3-cloroperoxibenzóico (1.04 g, 4.62 milimoles, 77%) en 15 mL de diclorometano (DCM) se añadió lentamente a una solución de 4-(4-nitro-fenil)-3,6-dihidro- 2H-tiopirano (como se preparó en el paso previo, 465 mg, 2.10 milimoles) en 15 mL de DCM a - 78°C bajo Ar. La mezcla se agitó a - 78°C por 0.5 horas, y luego se calentó a temperatura
20 ambiente. Se trató con 100 mL de EtOAc, la mezcla se lavó con 10% de Na₂SO₃ (2 x 15 mL), solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 mL), H₂O (20 mL), salmuera (20 mL) y se secó (Na₂SO₄). La remoción del solvente bajo presión reducida seguido por cromatografía instantánea del residuo en gel de

120

sílice (2-5% de EtOAc/DCM) produjo 518 mg (97%) del compuesto del título como un sólido de color blanco. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 8.23 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.52 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 6.04 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.26-3.31 (m, 2H), 3.18-3.23 (m, 2H).

5

d) 4-(1,1-Dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-fenilamina



10

Una mezcla de 4-(4-nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-tiopiran 1,1-dióxido (como se preparó en el paso previo, 502 mg, 1.98 milimoles) y Pd/C al 10% (250 mg, 50 % en peso) en 15 mL de MeOH se agitó a temperatura ambiente bajo H_2 (presión del balón) por 2 horas. El catalizador Pd se
15 removió mediante filtración en Celite, y el filtrado se concentró para producir 314 mg (70%) del compuesto del título como un sólido de color ligeramente amarillo. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 7.03 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 6.67 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 3.51-3.79 (br s, 2H), 3.11-3.17 (m, 4H), 2.70 (dddd, 1H, $J = 12.3$, 12.3, 2.9, 2.9 Hz), 2.31-2.43 (m, 2H), 2.15-2.23 (m, 2H).

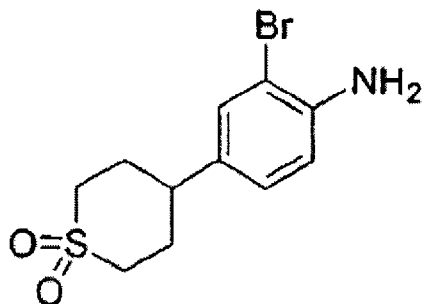
20

120

m

e) 2-Bromo-4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-fenilamina

5

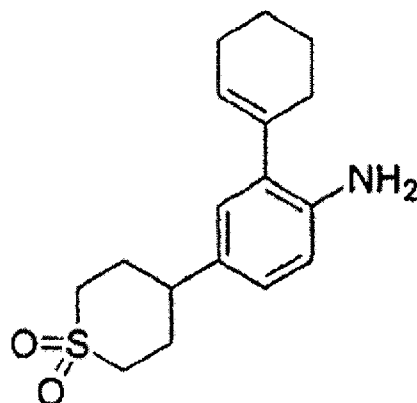


A una suspensión de 4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-fenilamina (como se preparó en el paso previo, 174 mg, 0.77 milimoles) en 20 mL de DCM/MeOH 3:1 a 0°C se le añadió N-bromosuccinimida (NBS) (137 mg, 0.77 milimoles) en 5 mL de DCM bajo Ar. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 1 hora bajo Ar. Se trató con 100 mL de EtOAc, la mezcla se lavó con H₂O (2 x 20 mL), salmuera (20 mL) y se secó (Na₂SO₄). La remoción del solvente bajo presión reducida seguido por cromatografía instantánea del residuo en gel de sílice (2-3% de EtOAc/DCM) produjo 155 mg (66%) del compuesto del título como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 7.28 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 6.97 (dd, 1H, J = 8.3, 2.0 Hz), 6.73 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 4.07 (br s, 2H), 3.09-3.14 (m, 4H), 2.66 (dddd, 1H, J = 12.1, 12.1, 3.3, 3.3 Hz), 2.26-2.39 (m, 2H), 2.12-2.21 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₁₁H₁₄BrNO₂S, 304.0 (M+H), encontrado 304.1.

121

f) 2-ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-
fenilamina

5



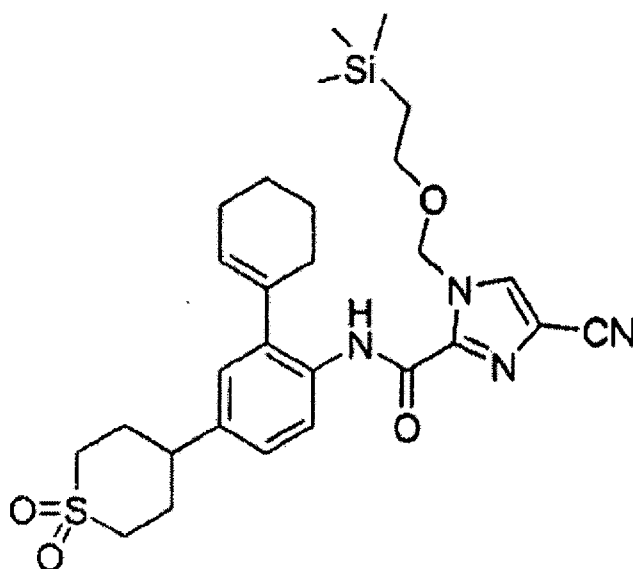
A una mezcla de 2-bromo-4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-
10 il)-fenilamina (como se preparó en el paso previo, 150 mg, 0.493 milimoles),
ácido ciclohexen-1-il borónico (70 mg, 0.542 milimoles) y Pd(PPh₃)₄ (57 mg,
0.0493 milimoles) en 5 mL de 1,4-dioxano se le añadió solución acuosa de
Na₂CO₃ 2.0 M (2.0 mL, 4.0 milimoles). La mezcla resultante se agitó a 80°C
por 8 horas bajo Ar, y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se trató con 50
15 mL de EtOAc, la mezcla se lavó con H₂O (3 x 15 mL), salmuera (20 mL) y se
secó (Na₂SO₄). La remoción del solvente bajo presión reducida seguida por
cromatografía instantánea del residuo en gel de sílice (2-5% de EtOAc/DCM)
produjo 130 mg (86%) del compuesto del título como un sólido de color café.
1H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 6.89 (dd, 1H, J = 8.4, 2.3 Hz), 6.84 (d, 1H, J =
20 2.3 Hz), 6.65 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.74 (m, 1H), 3.74 (br s, 2H), 3.08-3.17 (m,
4H), 2.66 (dddd, 1H, J = 12.1, 12.1, 3.1, 3.1 Hz), 2.29-2.42 (m, 2H), 2.13-2.25
(m, 6H), 1.73-1.81 (m, 2H), 1.65-1.73 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z):
Calculado para C₁₇H₂₃NO₂S, 306.1 (M+H), encontrado 306.1.

125

g) [2-ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-
fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-
carboxílico

5

10



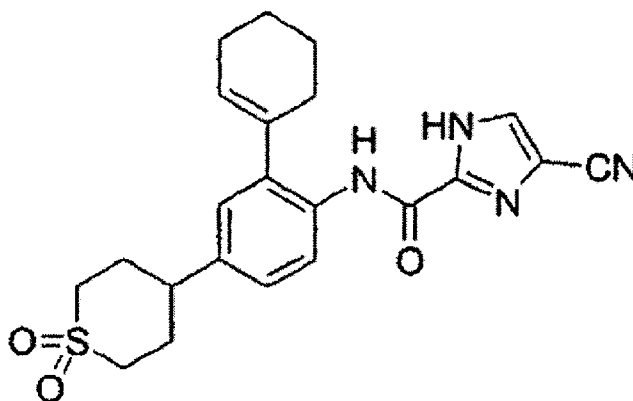
A una mezcla de 2-ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -
tiopiran-4-il)-fenilamina (como se preparó en el paso previo, 122 mg, 0.50
15 milimoles), potasio 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-
carboxilato (como se preparó en el ejemplo 3, paso (d), 134 mg, 0.44
milimoles) y hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidino)fosfonio (PyBroP) (205
mg, 0.44 milimoles) en 5 mL de DMF se le añadió DIEA (209 μ L, 1.20
milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 18 horas
20 bajo Ar, se enfrió a temperatura ambiente. Se trató con 50 mL de EtOAc, la
mezcla se lavó con H₂O (3 x 10 mL), salmuera (10 mL) y se secó (Na₂SO₄).
La remoción del solvente bajo presión reducida seguido por cromatografía
instantánea del residuo en gel de sílice (1-3% de EtOAc/DCM) produjo 161 mg

127

(73%) del compuesto del título como un aceite incoloro. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 9.69 (s, 1H), 8.29 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.78 (s, 1H), 7.14 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.2$ Hz), 7.04 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 5.95 (s, 2H), 5.83 (m, 1H), 3.66 (t, 2H, $J = 8.2$ Hz), 3.11-3.20 (m, 4H), 2.77 (dddd, 1H, $J = 12.1, 12.1, 3.2, 3.2$ Hz), 2.35-2.47 (m, 2H), 2.17-2.33 (m, 6H), 1.74-1.89 (m, 4H), 0.97 (t, 2H, $J = 8.2$ Hz), 0.00 (s, 9H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4\text{SSi}$, 555.2 ($\text{M}+\text{H}$), encontrado 555.3.

h) [2-ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

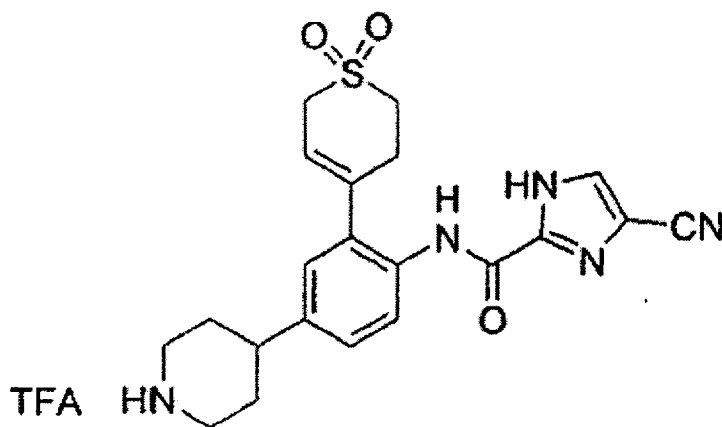
15



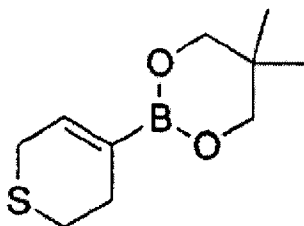
EtOAc/DCM) produjo 83 mg (90%) del compuesto del título como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 12.34 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.75 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.08 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 5.86 (m, 1H), 3.11-3.23 (m, 4H), 2.80 (dddd, 1H, J = 12.2, 12.2, 2.8, 2.8 Hz), 2.40-2.57 (m, 2H), 2.17-2.35 (m, 6H), 1.74-1.91 (m, 4H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₂H₂₄N₄O₃S, 425.2 (M+H), encontrado 425.6.

EJEMPLO 36

10 Sal del ácido trifluoroacético de [2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-
carboxílico



a) 2-(3,6-Dihidro-2H-tiopiran-4-il)-5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinano



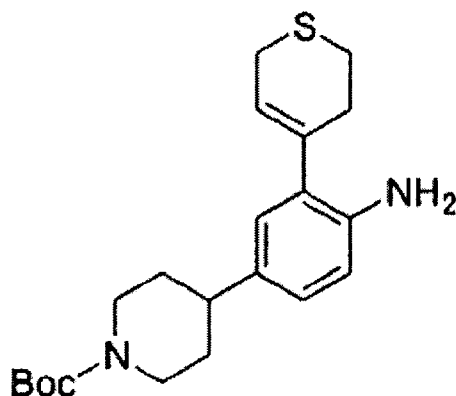
5

Una mezcla de 3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il éster del ácido trifluorometansulfónico (como se preparó en el ejemplo 35, paso (a), 500 mg, 2.01 milimoles), bis(neopentil glicolato)diboron (478 mg, 2.11 milimoles), Pd(dppf)Cl₂ (147 mg, 0.20 milimoles) y KOAc (592 mg, 6.03 milimoles) en 8 mL de 1,4-dioxano se agitó a 80°C por 8 horas bajo Ar, y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se trató con 50 mL de EtOAc, la mezcla se lavó con H₂O (2 x 10 mL), salmuera (10 mL) y se secó (Na₂SO₄). La remoción del solvente bajo presión reducida seguido por cromatografía instantánea del residuo en gel de sílice (0-5% de EtOAc/DCM) produjo 351 mg (82%) del compuesto del título como un aceite incoloro. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 6.62 (m, 1H), 3.63 (s, 4H), 3.21 (m, 2H), 2.68 (t, 2H, J = 5.8 Hz), 2.37 (m, 2H), 0.96 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₁₀H₁₇BO₂S, 213.1 (M+H), encontrado 213.1.

20

b) Ester ter-butilico del ácido 4-[4-amino-3-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-fenil]-piperidina-1-carboxílico

5



10

A una mezcla de éster ter-butilico del ácido 4-(4-amino-3-bromofenil)-piperidina-1-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 13, paso (c), 200 mg, 0.563 milimoles), 2-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinano (como se preparó en el paso previo, 131 mg, 0.619 milimoles) y $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (65 mg, 0.056 milimoles) en 5 mL de 1,4-dioxano se le añadió solución acuosa de Na_2CO_3 2.0 M (2.25 mL, 4.5 milimoles). La mezcla resultante se agitó a 80°C por 7 horas bajo Ar, y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se trató con 50 mL de EtOAc, la mezcla se lavó con H_2O (3 x 15 mL), salmuera (20 mL) y se secó (Na_2SO_4). La remoción del solvente bajo presión reducida seguido por cromatografía instantánea del residuo en gel de sílice (15-30% de EtOAc/hexano) produjo 141 mg (67%) del compuesto del título como un aceite incoloro. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 6.91 (dd, 1H, $J = 8.2, 2.2$ Hz), 6.81 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 6.65 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 5.91 (m, 1H), 4.22 (br s, 2H), 3.66 (br s, 2H), 3.29-3.31 (m, 2H), 2.87 (dd,

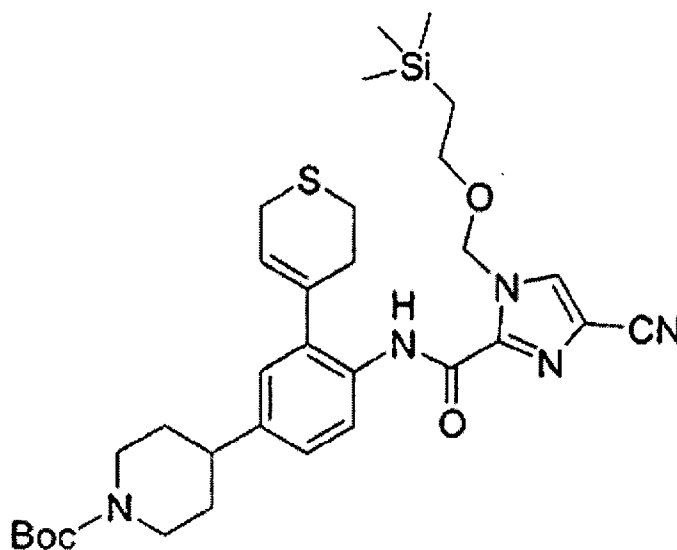
28

2H, J = 5.7, 5.7 Hz), 2.77 (m, 2H), 2.47-2.56 (m, 3H), 1.78 (d, 2H, J = 12.6 Hz), 1.50- 1.63 (m, 2H), 1.48 (s, 9H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₁H₃₀N₂O₂S, 375.2 (M+H), encontrado 375.2.

5 c) Ester ter-butilico del ácido 4-[4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-fenil]-piperidina-1-carboxílico

10

15



A una mezcla de éster ter-butilico del ácido 4-[4-amino-3-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-fenil]-piperidina-1-carboxílico (como se preparó en el paso previo, 45 mg, 0.12 milimoles), potasio 4-ciano-1-(2 -trimetilsilaniletoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato (como se preparó en el ejemplo 3, paso 20 (d), 44 mg, 0.144 milimoles) y PyBroP (67 mg, 0.144 milimoles) en 2 mL de DMF se le añadió DIEA (42 uL, 0.24 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 4 horas bajo Ar. Se trató con 30 mL de EtOAc, la mezcla se lavó con H₂O (3 x 10 mL), salmuera (10 mL) y se secó (Na₂SO₄).

128

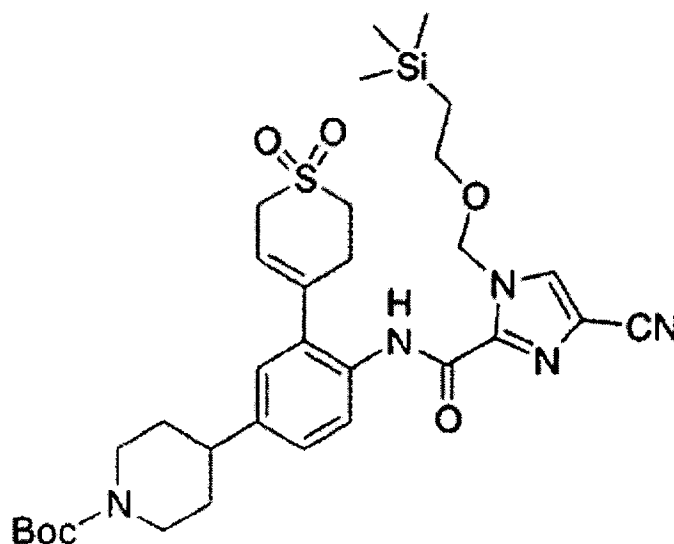
La remoción del solvente bajo presión reducida seguida por cromatografía instantánea del residuo en gel de sílice (1-2% de EtOAc/DCM) produjo 64 mg (85%) del compuesto del título como un aceite de color amarillo claro. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 9.51 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.78 (s, 1H), 7.16 (dd, 1H, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.02 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 6.00 (m, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.25 (br s, 2H), 3.66 (t, 2H, J = 8.2), 3.42 (m, 2H), 2.93 (dd, 2H, J = 5.7, 5.7 Hz), 2.79 (m, 2H), 2.63 (dddd, 1H, J = 12.3, 12.3, 3.3, 3.3 Hz), 2.49-2.56 (m, 2H), 1.82(d, 2H, J = 12.8 Hz), 1.56-1.66 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 0.97 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 0.00 (s, 9H).

10

d) Ester ter-butilico del ácido 4-[4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-fenil]-piperidina-1-carboxílico

15

20



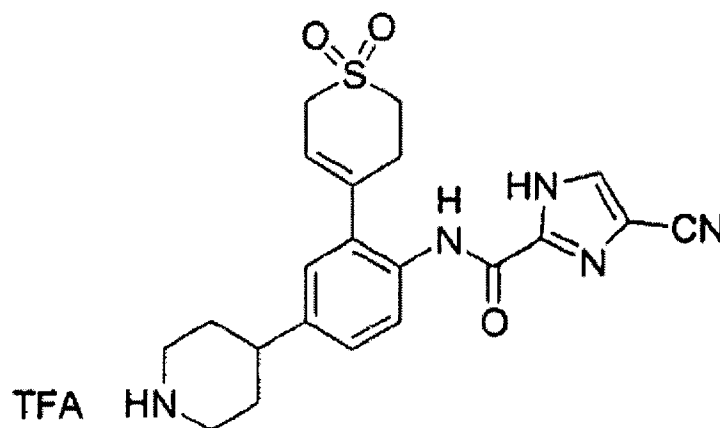
Una solución de ácido 3-cloroperoxibenzóico (91 mg, 0.404 milimoles, 77%) en 1 mL de DCM se añadió lentamente a éster ter-butilico del

130

ácido 4-[4-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-3-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-fenil]-piperidina-1-carboxílico (como se preparó en el paso previo, 120 mg, 0.192 milimoles) en 3 mL de DCM a -78°C bajo Ar. La mezcla se agitó a -78°C por 15 minutos, y luego se calentó a temperatura ambiente. Se trató con 40 mL de EtOAc, la mezcla se lavó con 5 15% de Na₂SO₃ (5 mL), solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 10 mL), H₂O (10 mL), salmuera (10 mL) y se secó (Na₂SO₄). La remoción del solvente bajo presión reducida seguida por cromatografía instantánea del residuo en gel de sílice (2-10% de EtOAc/DCM) produjo 85 mg (67%) del compuesto del título como un aceite incoloro. 1H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 10 9.23 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.80 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 5.93 (s, 2H), 5.75 (t, 1H, J = 4.1 Hz), 4.25 (br s, 2H), 3.86 (br s, 2H), 3.66 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 3.29 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 3.03 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 2.74-2.86 (m, 2H), 2.64 (dddd, 1H, J = 12.3, 12.3, 3.3, 3.3 Hz), 15 1.82 (d, 2H, J = 12.3 Hz), 1.55-1.65 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 0.98 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 0.01 (s, 9H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₃₂H₄₅N₅O₆SSi, 656.3 (M+H), encontrado 656.7.

130

e) Sal del ácido trifluoroacético de [2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



A una solución de éster ter-butílico del ácido 4-[4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-fenil]-piperidina-1-carboxílico (como se preparó en el paso previo, 81 mg, 0.123 milimoles) en 6 mL de DCM se añadieron 0.20 mL de EtOH seguido por 2 mL de TFA. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La remoción del solvente bajo presión reducida produjo 64 mg (96%) del compuesto del título como un sólido de color blanco. 1H-RMN (CD3OD; 400 MHz): δ 8.02 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.29 (dd, 1H, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.21 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 5.71 (t, 1H, J = 4.2 Hz), 3.83 (br s, 2H), 3.51 (d, 2H, J = 12.4 Hz), 3.33 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.15 (td, 2H, J = 13.1, 2.6 Hz), 3.01 (m, 2H), 2.94 (dddd, 1H, J = 12.2, 12.2, 3.5, 3.5 Hz), 2.08 (d, 2H, J = 12.9 Hz), 1.91 (m, 2H, J = 13.3, 13.3, 13.3, 3.8 Hz).

15

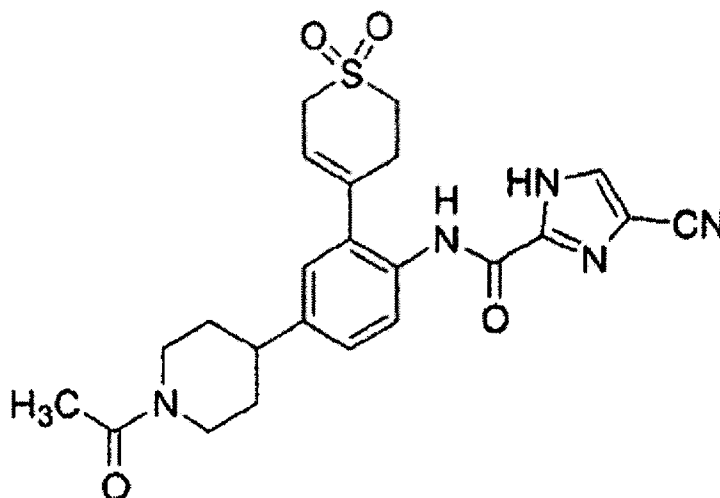
20

Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₁H₂₃N₅O₃S, 426.2 (M+H), encontrado 426.2.

EJEMPLO 37

5 [4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

10

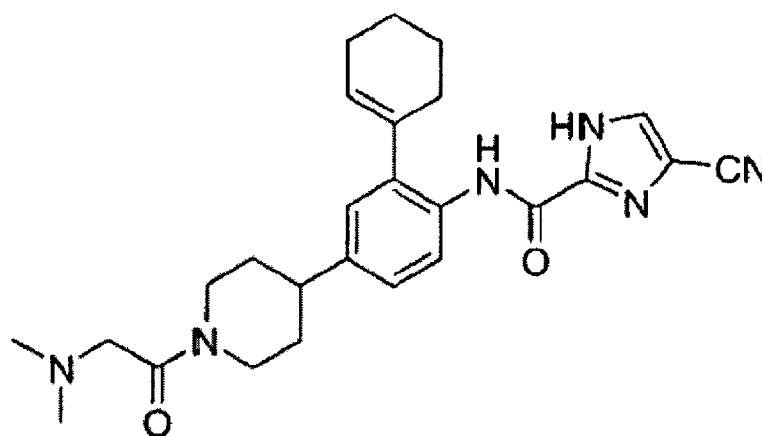


A una suspensión de sal del ácido trifluoroacético de [2-(1,1-
15 dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida del ácido
4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 36, paso
(e), 62 mg, 0.115 milimoles) en 4 mL de DCM/DMF 1:1 a temperatura
ambiente se le añadió DIEA (60 uL, 0.345 milimoles). La mezcla se agitó por 5
minutos, luego se le añadió lentamente anhídrido acético (11 uL, 0.121
20 milimoles) a la mezcla, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente
por 0.5 horas. Se trató con 40 mL de EtOAc, la mezcla se lavó con H₂O (2 x
20 mL). Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc (4 x 10 mL). Las capas
orgánicas combinadas se concentraron in vacuo. El residuo se purificó

mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (1-4% de MeOH/DCM) produciendo 50.9 mg (95%) del compuesto del título como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 13.0 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.26 (dd, 1H, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.08 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 5.77 (t, 1H, J = 4.3 Hz), 4.84 (dt, 1H, J = 13.3, 2.1 Hz), 4.00 (dt, 1H, J = 13.3, 2.1 Hz), 3.89 (br s, 2H), 3.31 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 3.23 (td, 1H, J = 13.2, 2.5 Hz), 3.02 (m, 2H), 2.77 (dddd, 1H, J = 11.9, 11.9, 3.4, 3.4 Hz), 2.68 (ddd, 1H, J = 12.6, 12.6, 2.9 Hz), 2.18 (s, 3H), 1.70-1.97 (m, 4H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₃H₂₅N₅O₄S, 468.2 (M+H), encontrado 468.1.

EJEMPLO 38a

{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



Una mezcla de sal del ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como

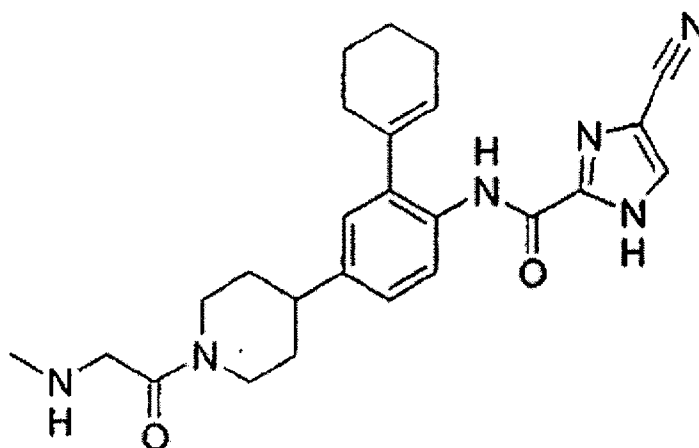
se preparó en el ejemplo 14, paso (b), 655 mg, 1.30 milimoles) en DCM (15 mL) se enfrió a 0°C y se añadió DIEA (0.92 mL, 5.2 milimoles). Luego se añadió clorhidrato de cloruro de dimetilaminoacetilo (211 mg, 1.3 mol) porción a porción durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 minutos y se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 2 horas. El solvente se removió in vacuo y el residuo resultante se particionó entre salmuera y DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo obtenido se purificó en sílice (5% de MeOH: DCM) para obtener 432 mg (70%) del compuesto del título como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 9.49 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.70 (s, 1H), 7.12 (dd, 1H, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.01 (s, 1H), 5.82 (m, 1H), 4.75 (d, 1H, J = 13.4 Hz), 4.13 (d, 1H, J = 13.4 Hz), 3.57 (d, 1H, J = 14.2 Hz), 3.18 (d, 1H, J = 14.2 Hz), 3.12 (td, 1H, J = 13.3, 2.4 Hz), 2.73 (dddd, 1H, J = 11.9, 11.9, 3.8, 3.8 Hz), 2.65 (ddd, 1H, J = 13.3, 13.3, 2.4 Hz), 2.40 (s, 6H), 2.18-2.32 (m, 4H), 1.60-1.98 (m, 8H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₆H₃₂N₆O₂, 461.3 (M+H), encontrado 461.2.

EJEMPLO 38b

{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del
ácido 4-ciano-1H-imidazol-1-carboxílico

5

10



15

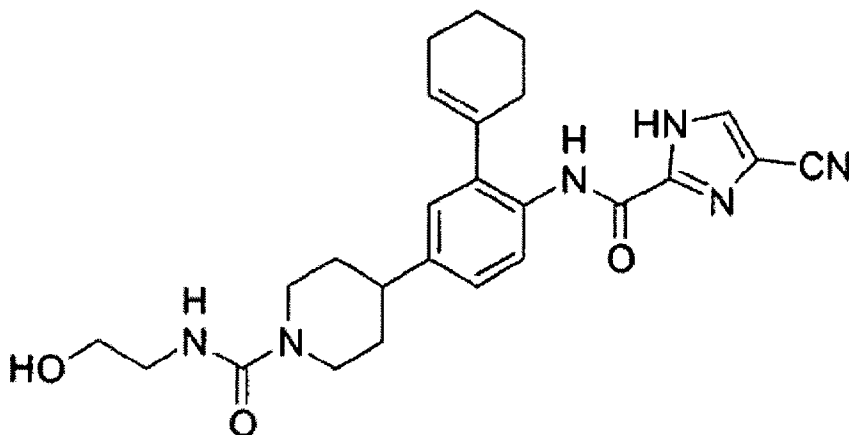
La purificación mediante CLAR del ejemplo 38a también produjo una pequeña cantidad de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico. 1H-RMN (CD3OD; 400 MHz): δ 8.02 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.92 (s, 1H), 7.07 (dd, 1H, J = 8.4 Hz, J = 2.4 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 5.73-5.68 (m, 1H), 4.60-4.51 (m, 1H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.22- 2.13 (m, 4H), 1.88-1.66 (m, 6H), 1.66-1.46 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₅H₃₀N₆O₂, 447.2 (M+H), encontrado 447.3.

20

EJEMPLO 39

(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidina-1-carboxílico

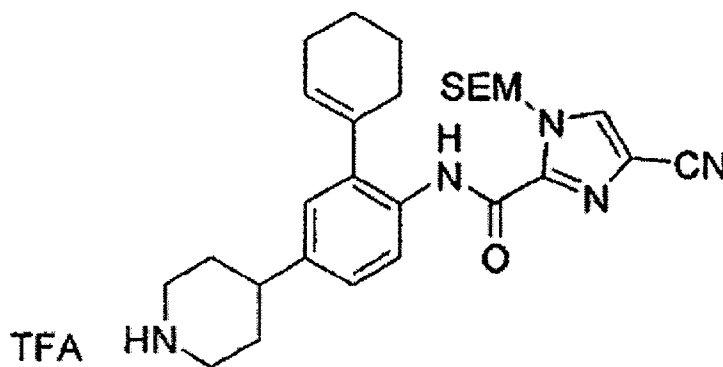
5



10

a) Sal del ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico

15



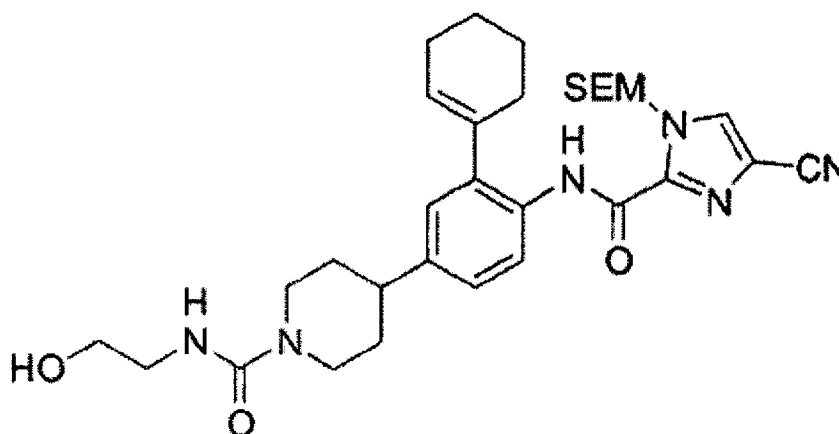
20

A una solución de éster ter-butílico del ácido 4-(4-{4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil}-amino)-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidina-1-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 14, paso (a), 81 mg, 0.123 milimoles) en 18 mL de DCM se le añadió 1 mL de EtOH seguido por 5

mL de TFA a 0°C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 0.5 horas, se trató con 20 mL de EtOH seguido por 20 mL de n-PrOH y 5 mL de H₂O, luego la mezcla se concentró bajo presión reducida para producir un sólido de color ligeramente amarillo. La cromatografía instantánea del compuesto en gel de sílice (2-4% de MeOH/DCM) produjo 0.87 g (85%) del compuesto del título como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 9.70 (s, 1H), 9.66 (br s, 1H), 9.15 (br s, 1H), 8.29 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.78 (s, 1H), 7.13 (dd, 1H, J = 8.3, 2.2 Hz), 7.03 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 5.95 (s, 2H), 5.83 (m, 1H), 3.66 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 3.55 (d, 2H, J = 12.3 Hz), 2.95-3.11 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.18-2.33 (m, 4H), 1.99-2.15 (m, 4H), 1.82 (m, 4H), 0.97 (t, 2H, J = 8.3 Hz), 0.00 (s, 9H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₈H₃₉N₅O₂Si, 506.3 (M+H), encontrado 506.1.

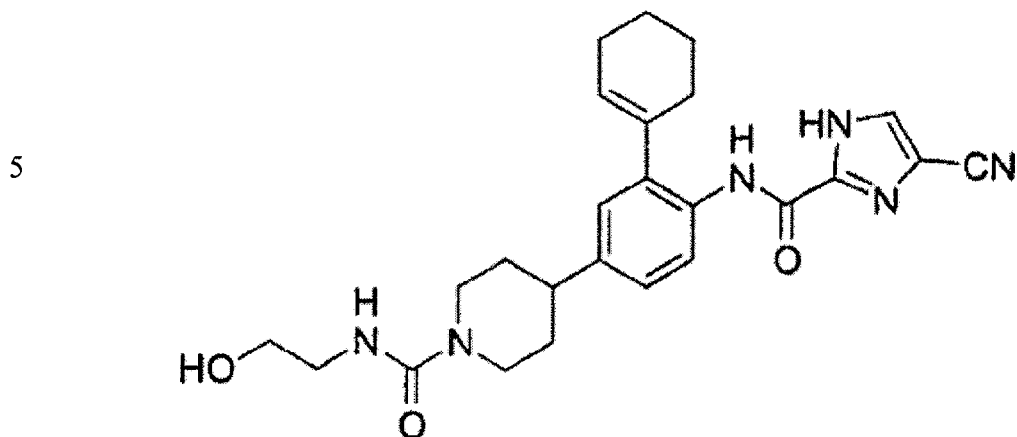
b) (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-(4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidina-1-carboxílico

20



Una solución de sal del ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el paso previo, 116 mg, 0.192 milimoles) y DIEA (134 μ L, 0.770 milimoles) en 4 mL de DCM se añadió
5 lentamente a una solución de trifosgeno (23 mg, 0.0768 milimoles) en 4 mL de DCM a -78°C bajo Ar. La mezcla se agitó a -78°C por 15 minutos, se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 15 minutos y se enfrió a -78°C de nuevo. Se añadió una suspensión de 2-amino-etanol (350 μ L, 5.77 milimoles) en 4 mL de THF y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se
10 agitó por 20 horas bajo Ar. Se trató con 100 mL de EtOAc, la mezcla se lavó con H_2O (3 x 20 mL), salmuera (20 mL) y se secó (Na_2SO_4). La remoción del solvente in vacuo seguida por cromatografía instantánea del residuo en gel de sílice (10% de EtOAc/DCM luego 5% de MeOH/DCM) produjo 95 mg (83%) del compuesto del título como un aceite incoloro. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz):
15 δ 9.68 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.77 (s, 1H), 7.12 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.2$ Hz), 7.01 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 5.94 (s, 2H), 5.83 (m, 1H), 4.96 (t, 1H, $J = 5.6$ Hz), 4.11 (d, 2H, $J = 13.3$ Hz), 3.75 (ddd, 2H, $J = 4.4$ Hz), 3.66 (t, 2H, $J = 8.3$ Hz), 3.44 (ddd, 2H, $J = 5.0$ Hz), 3.36 (t, 1H, $J = 4.6$ Hz), 2.91 (ddd, 2H, $J = 13.0, 2.2$ Hz), 2.66 (dddd, 1H, $J = 12.2, 12.2, 3.3, 3.3$ Hz), 2.18-2.33 (m, 4H),
20 1.75-1.91 (m, 6H), 1.67 (dddd, 2H, $J = 12.9, 12.9, 12.9, 4.0$ Hz), 0.97 (t, 2H, $J = 8.3$ Hz), 0.00 (s, 9H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_4\text{Si}$, 593.3 ($\text{M}+\text{H}$), encontrado 593.1.

c) (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidina-1-carboxílico



10 A una solución de (2- hidroxi-etil)-amida del ácido 4-(4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino} -3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidina-1-carboxílico (como se preparó en el paso previo, 95 mg, 0.16 milimoles) en 3 mL de DCM se le añadieron 0.10 mL de EtOH seguido por 1.0 mL de TFA. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 6

15 horas. La remoción del solvente bajo presión reducida seguido por cromatografía instantánea del residuo en gel de sílice (2-8% de MeOH/DCM) produjo 68 mg (92%) del compuesto del título como un sólido de color blanco.

1H-RMN (CD₃OD; 400 MHz): δ 8.09 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.00 (s, 1H), 7.15 (dd, 1H, J = 8.4, 2.2 Hz), 5.79 (m, 1H), 4.15 (dd, 2H, J = 13.3, 1.1 Hz), 3.61 (t, 2H, J = 5.9 Hz), 3.27-3.32 (m, 2H), 2.90 (ddd, 2H, J = 13.0, 13.0, 2.5 Hz), 2.73 (dddd, 1H, J = 12.1, 12.1, 2.6, 2.6 Hz), 2.26 (m, 4H), 1.73-1.88 (m, 6H), 1.62 (dddd, 2H, J = 12.6, 12.6, 12.6, 4.0 Hz). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₅H₃₀N₆O₃, 463.2 (M+H), encontrado 463.2.

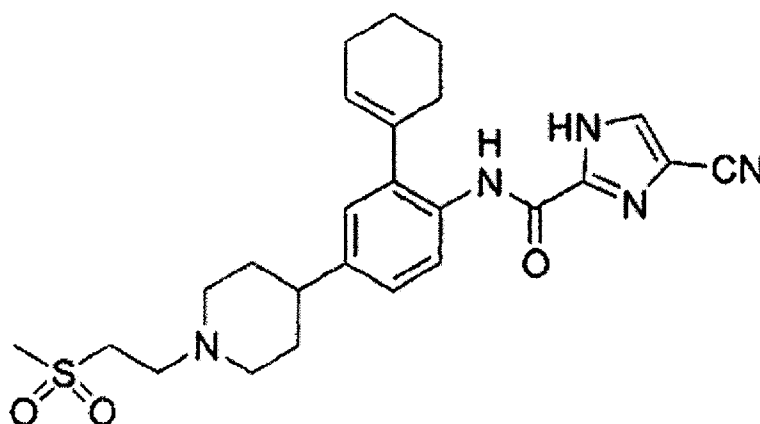
20

EJEMPLO 40

{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metansulfonil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del
ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

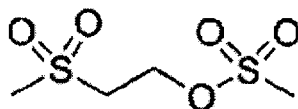
5

10



15

a) 2-metansulfonil-etil éster del ácido metansulfónico

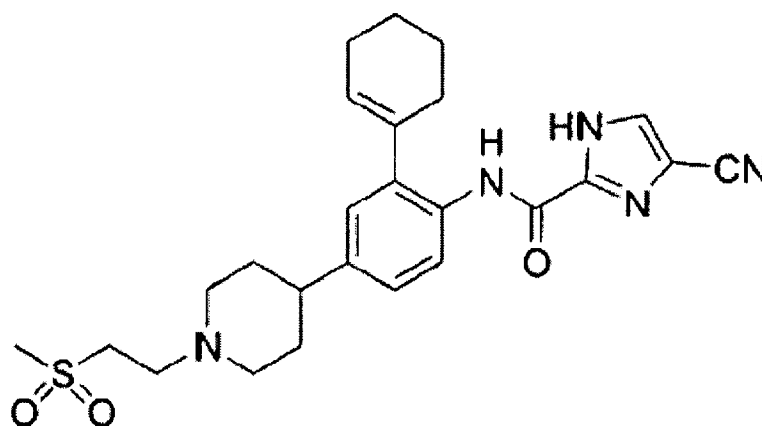


A una solución de cloruro de metansulfonilo (484 mg, 4.23 milimoles) en 15 mL de DCM a 0°C se le añadió 2-metansulfonil-etanol (500 mg, 4.03 milimoles) en 10 mL de DCM seguido por DIEA (1.05 mL, 6.05 milimoles) bajo Ar. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 20 horas bajo Ar. La mezcla se trató con 100 mL de EtOAc y se lavó con H₂O (3 x 20 mL), salmuera (20 mL) y se secó (Na₂SO₄). La remoción del

solvente in vacuo produjo 534 mg (66%) del compuesto del título como un aceite de color café. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 4.67 (d, 2H, $J = 5.5$ Hz), 3.46 (d, 2H, $J = 5.5$ Hz), 3.11 (s, 3H), 3.04 (s, 3H).

- 5 b) {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metansulfonil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

10



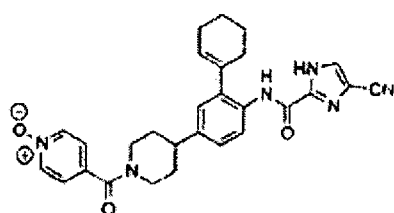
- A una solución de sal del ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4- piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 14, paso (b), 85 mg, 0.174 milimoles) y DIEA (91 μL , 0.521 milimoles) en 3 mL de DCM a temperatura ambiente se le añadió 2-metansulfonil-etil éster del ácido 2-metansulfónico (como se preparó en el paso previo, 42 mg, 0.208 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. Se trató con 50 mL de EtOAc, la mezcla se lavó con H_2O (2 x 20 mL), salmuera (10 mL) y se secó (Na_2SO_4). La remoción del solvente in vacuo seguido por cromatografía instantánea del residuo en gel de sílice (1-3% de MeOH/DCM) produjo 54 mg (65%) del
- 15
20

compuesto del título como un sólido de color blanco. ¹H- RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 9.54 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.15 (dd, 1H, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.04 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 5.85 (m, 1H), 3.21 (t, 1H, J = 6.5 Hz), 3.09 (s, 3H), 3.02-3.11 (m, 2H), 2.92 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 2.52 (dddd, 1H, J = 12.1, 12.1, 3.3, 3.3 Hz), 2.18-2.34 (m, 4H), 2.18 (t, 2H, J = 10.8 Hz), 1.64-1.94 (m, 8H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₅H₃₁N₅O₃S, 482.2 (M+H), encontrado 482.2.

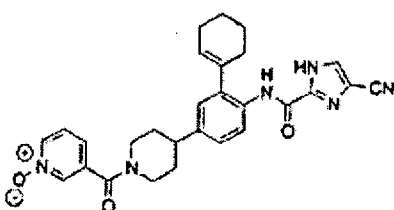
Los siguientes compuestos se han preparado de conformidad con los ejemplos como se indicó:

10

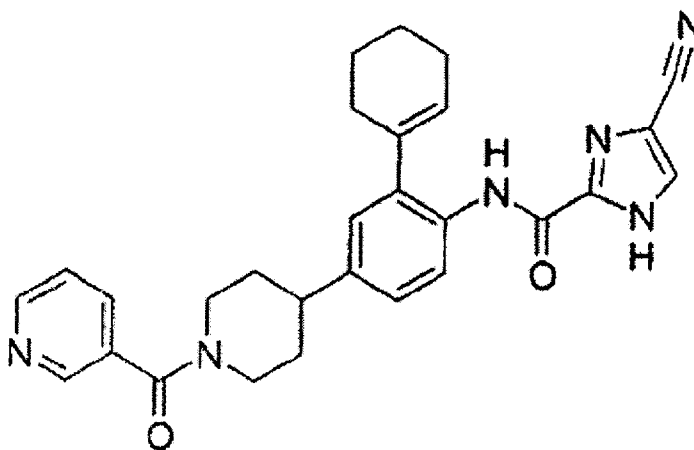
Ejemplo	Estructura	Espectro de masas [M+H] ⁺ Calc.	Encontrado	Fórmula	Proc. del Ej
---------	------------	---	------------	---------	--------------

41		497.2	497.2	C ₂₈ H ₂₈ N ₆ O ₃	29
----	---	-------	-------	---	----

15

42		497.2	497.3	C ₂₈ H ₂₈ N ₆ O ₃	29
----	---	-------	-------	---	----

20

EJEMPLO 43**{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(piridina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del
ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico**

10

Una solución de sal del ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 14, paso (b), 75.0 mg, 0.15 milimoles) en CH₂Cl₂ (10 mL) se trató con Et₃N (64.1 uL, 0.46 milimoles) y se enfrió a 0°C.

15 La mezcla se trató con clorhidrato de cloruro de nicotinoilo (0.030 g, 0.17 milimoles) y se agitó a 0°C por 15 minutos luego a temperatura ambiente por 17 horas. La mezcla de reacción se absorbió directamente sobre gel de sílice. La cromatografía en gel de sílice (10% de MeOH en EtOAc) produjo el compuesto del título (61.0 mg, 83%) como un sólido de color blanco. 1H-RMN

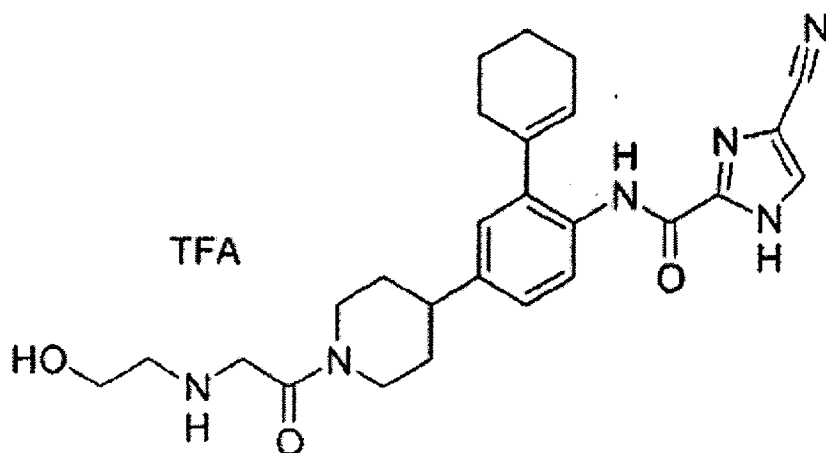
20 (CDCl₃; 400 MHz): δ 9.51 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.70-8.66 (m, 1H), 8.32 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.17 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.06-7.04 (m, 1H), 5.87-5.82 (m, 1H), 4.98-4.87 (m, 1H), 3.94-3.84 (m, 1H), 3.29-3.18 (m, 1H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.34-2.20

(m, 4H), 1.94-1.72 (m, 9H). LC-MS (ESI, m/z): Calculado para C₂₈H₂₈N₆O₂, 481.2 (M+H), encontrado 481.3.

EJEMPLO 44

- 5 Sal del ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-{1-[2-(2-hidroxi-etilamino)-acetil]-piperidin-4-il}-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

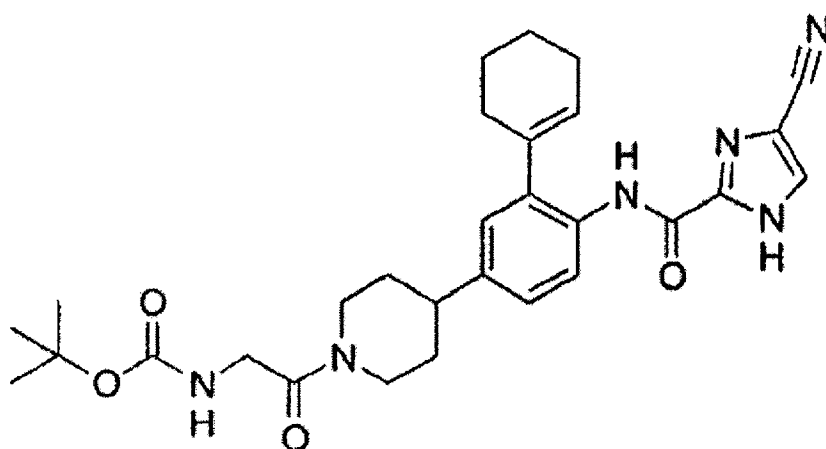
10



15

- a) Ester ter-butilico del ácido [2-(4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-carbámico

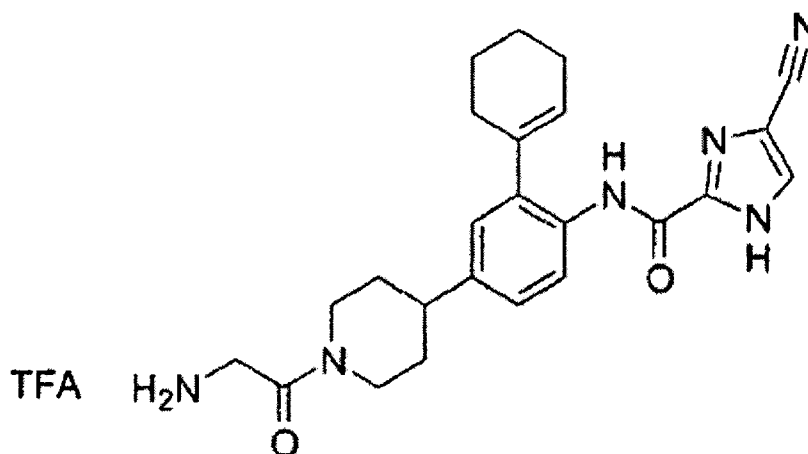
20



Una solución de N-BOC-glicina (0.29 g, 1.63 milimoles) en CH₂Cl₂ (10 mL) se trató con DIEA (0.85 mL, 4.90 milimoles), HOBt (0.26 g, 1.96 milimoles), y EDCI (0.38 g, 1.96 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos y se añadió a una suspensión de sal del ácido trifluoroacético (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 14, paso (b), 0.80 g, 1.63 milimoles) en CH₂Cl₂ (20 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente por 17 horas. Los solventes se evaporaron in vacuo. La cromatografía en gel de sílice (50% de EtOAc en hexanos) produjo el compuesto del título (0.41 g, 47%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 9.53 (s, 1H), 8.26 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.06 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 7.00 (s, 1H), 5.83 (br s, 1H), 5.76 (br s, 1H), 4.78-4.68 (m, 1H), 3.96-3.85 (m, 2H), 3.17-3.03 (m, 1H), 2.78-2.63 (m, 2H), 2.29 (br s, 2H), 2.22 (br s, 2H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.86-1.72 (m, 4H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.44 (s, 9H). LC-MS (ESI, m/z): Calculado para C₂₉H₃₆N₆O₄ 533.3 (M+H), encontrado 532.9.

b) Sal del ácido trifluoroacético de {4-[1-(2-amino-acetil)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

5

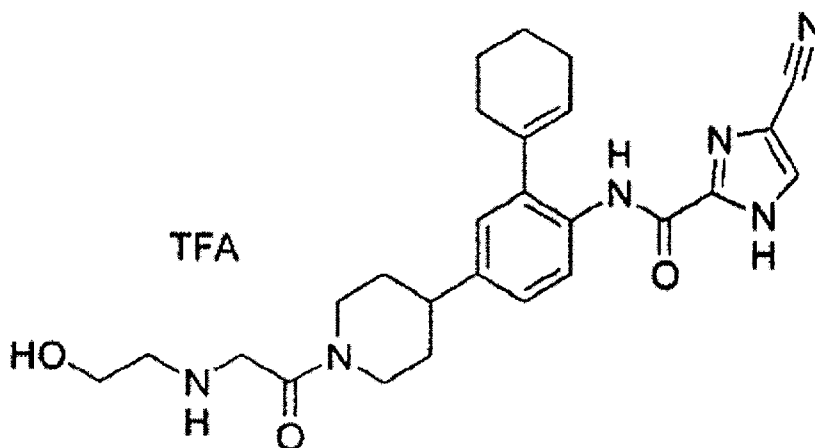


Una solución de éster ter-butilico del ácido [2-(4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-carbámico (como se preparó en el paso previo, 0.41 g, 0.77 milimoles) en CH₂Cl₂ (20 mL) se trató con EtOH (0.2 mL) y TFA (6 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 45 minutos, y los solventes se evaporaron in vacuo. El material sin purificar se utilizó directamente en el siguiente paso. LC-MS (ESI, m/z): Calculado para C₂₄H₂₈N₆O₂ 433.2 (M+H), encontrado 433.2.

15

c) Sal del ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-{1-[2-(2-hidroxi-etilamino)-acetil]-piperidin-4-il}-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

20



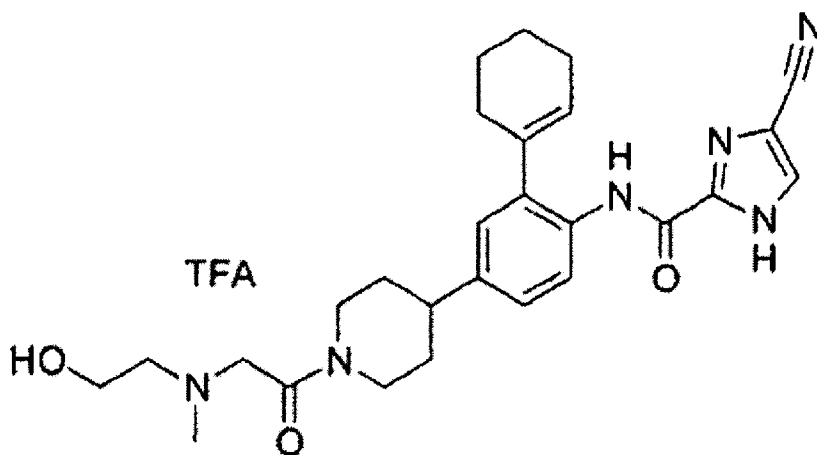
Una suspensión de sal del ácido trifluoroacético de {4-[1-(2-amino-acetil)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el paso previo, 0.42 g, 0.77 milimoles) en CH₂Cl₂ (20 mL) se trató con Na(OAc)BH₃ (0.33 g, 1.54 milimoles) y glioxal sólido (44.6 mg, 0.77 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, y el solvente se evaporó in vacuo. El residuo se tomó en MeOH y los sólidos se filtraron, y el filtrado se concentró in vacuo. La CLAR en fase reversa (columna C-18) (20% a 60% de acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA durante 30 minutos) produjo el compuesto del título (83 mg, 19% en dos pasos) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CD₃OD; 400 MHz): δ 8.16-8.09 (m, 1H), 8.05-8.01 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 5.84-5.79 (m, 1H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.24-3.91 (m, 2H), 3.89-3.80 (m, 2H), 3.28-3.18 (m, 2H), 2.92-2.79 (m, 2H), 2.28 (br s, 4H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.89-1.76 (m, 4H), 1.76-1.57 (m, 2H). LC-MS (ESI, m/z): Calculado para C₂₆H₃₂N₆O₃ 477.2 (M+H), encontrado 477.2.

EJEMPLO 45

Sal del ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-{1-[2-(2-hidroxi-etil)-metil-amino-acetil]-piperidin-4-il}-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

5

10



Una solución de sal del ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-{1-[2-(2-hidroxi-etilamino)-acetil]-piperidin-4-il}-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 44, paso (c), 50.0 mg, 0.085 milimoles) en MeOH (3 mL) se trató con Na(OAc)3BH (39.5 mg, 0.19 milimoles) y 37% de formaldehído acuoso (8.2 uL, 0.10 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5.5 horas, y los solventes se removieron in vacuo. La CLAR en fase reversa (columna C-18) (10% a 50% de acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA durante 30 minutos) produjo el compuesto del título (19.5 mg, 47%) como un sólido de color blanco. 1H-RMN (CD3OD; 400 MHz): δ 8.12 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 8.02 (s, 1H), 7.19 (dd, 1H, J= 8.4, 2.0 Hz), 7.09 (d, 1H, J= 2.0 Hz), 5.84-5.79 (m, 1H), 4.72-4.64 (m, 1H), 4.39-4.23 (m, 2H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.31-3.21 (m, 1H), 3.03-2.94 (m, 6H),

2.92-2.80 (m, 2H), 2.32-2.24 (m, 4H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 5H), 1.78-1.59 (m, 2H). LC-MS (ESI, m/z): Calculado para C₂₇H₃₄N₆O₃ 491.3 (M+H), encontrado 491.2.

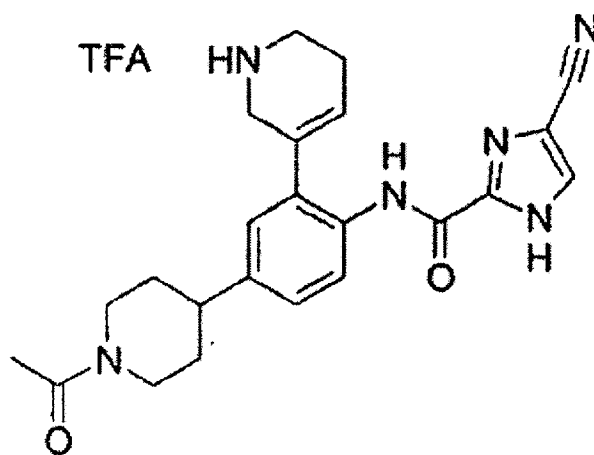
5

EJEMPLO 46

Sal del ácido trifluoroacético de [4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-(1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-1-

carboxílico

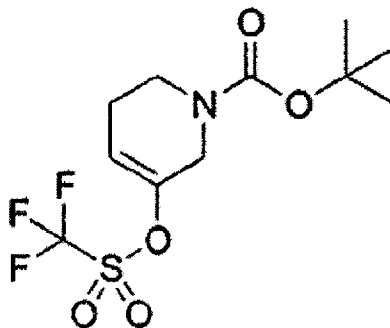
10



15

a) Ester ter-butilico del ácido 5-trifluorometansulfonilo-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico

20

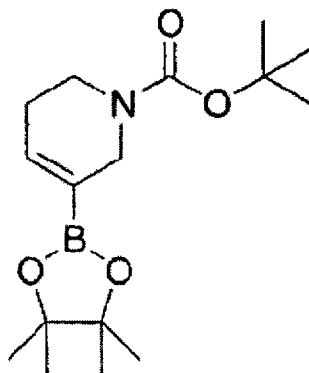


Una solución de LDA (23.4 mL, 35.1 milimoles, 1.5 M en ciclohex) en THF (50 mL) se enfrió a -78°C bajo Ar. La solución se trató con éster ter-butílico del ácido 3-oxo-piperidina-1-carboxílico (5.00 g, 25.1 milimoles) como una solución en THF (15 mL) vía adición gota a gota y se agitó por 15 minutos. La mezcla se trató con 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonyl]metansulfonimida (12.5 g, 35.1 milimoles) como una solución en THF (40 mL). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó 2.5 horas. La reacción se detuvo con NaHCO_3 saturado acuoso, diluido con Et_2O , y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró in vacuo. La cromatografía en gel de sílice (5% de EtOAc en hexanos) produjo el compuesto del título (2.45 g, 30%) como un aceite incoloro. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 5.97-5.89 (m, 1H), 4.09-4.01 (m, 2H), 3.54-3.45 (m, 2H), 2.36-2.26 (m, 2H), 1.48 (s, 9H). LC-MS (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$ 332.1 (M+H), encontrado 332.1.

15

b) Ester ter-butílico del ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico

20

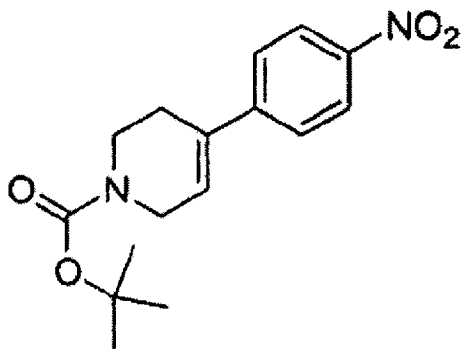


PdCl₂dppf (0.16 g, 0.22 milimoles), KOAc (2.18 g, 22.2 milimoles), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (2.07 g, 8.13 milimoles), y dppf (0.12 g, 0.22 milimoles) se colocaron en un matraz de fondo redondo, y el matraz se sometió a chorro con Ar. Una solución para
5 desgasificación de éster ter-butilico del ácido 5-trifluorometansulfonilo-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (como se preparó en el paso previo, 2.45 g, 7.40 milimoles) en dioxano (70 mL) se añadió al matraz y se calentó a 80°C por 16 horas. La mezcla se filtró a través de un embudo para frita de vidrio para remover el KOAc sólido, y el filtrado se concentró in vacuo. La
10 cromatografía en gel de sílice (5% de EtOAc en hexanos) produjo el compuesto del título (1.62 g, 71%) como un aceite incoloro. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 6.69-6.60 (m, 1H), 3.98 (br s, 2H), 3.49-3.42 (m, 2H), 2.24-2.16 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.27 (s, 12H). LC-MS (ESI, m/z): Calculado para C₁₈H₂₈BN₂O₄ 310.2 (M+H), encontrado 311.0.

15

c) Ester ter-butilico del ácido 4-(4-Nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico

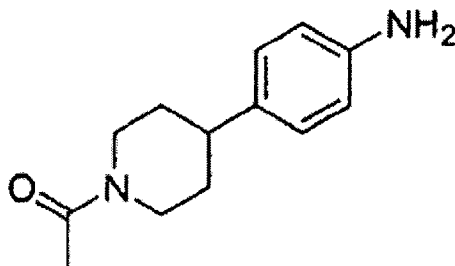
20



El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 35, paso (b) utilizando el ácido 4-nitrofenilborónico (167 mg, 1.00 milimoles) y éster ter-butilico del ácido 4-trifluorometansulfonilo-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 13, paso (a), 295 mg, 1.00 milimoles). La cromatografía en gel de sílice (10% de EtOAc en hexanos) produjo el compuesto del título (273 mg, 90%) como un aceite. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 8.19 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.50 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.23 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

10

d) 1-[4-(4-Amino-fenil)-piperidin-1-il]-etanona



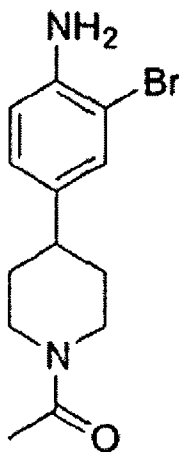
15

Una solución del éster ter-butilico del ácido 4-(4-nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (como se preparó en el paso previo, 304 mg, 1.00 milimoles) en una mezcla 1:1 de DCM/TFA (10 mL) se agitó a temperatura ambiente por 3 horas y se concentró. El residuo se secó in vacuo durante toda la noche, se tomó en CH_2Cl_2 (10 mL) y se enfrió a 0°C . A esta solución, se le añadió Et_3N (280 μL , 2 milimoles) gota a gota, seguido por anhídrido acético (102 μL , 1 milimol). La mezcla resultante se agitó a 0°C por 1 hora y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se

lavó con salmuera, y la capa orgánica se separó, se secó y se concentró. El producto resultante se redujo para obtener el compuesto del título (143 mg, 65%) utilizando un procedimiento similar al del ejemplo 4, paso (d). ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 6.97 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.64 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 4.75 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.13 (m, 3H), 2.66 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.84 (m, 2H), 1.57 (m, 2H).

e) 1-[4-(4-Amino-3-bromo-fenil)-piperidin-1-il]-etanona

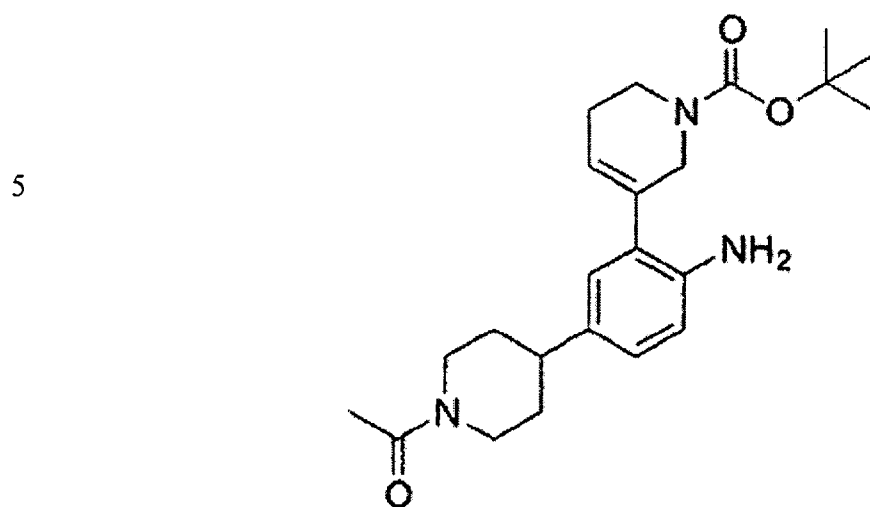
10



15 Una solución de 1-[4-(4-amino-fenil)-piperidin-1-il]-etanona (como se preparó en el paso previo, 0.36 g, 1.66 milimoles) en CH_2Cl_2 (10 mL) se enfrió a -78°C y se trató con NBS (0.28 g, 1.58 milimoles) como una suspensión en CH_2Cl_2 (4 mL). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 30 minutos. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se
20 lavó con NaHCO_3 acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró in vacuo. El material sin purificar se utilizó directamente en la siguiente reacción. LC-MS (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}$ 297.1 (M+H), encontrado 297.1.

154

f) Ester ter-butilico del ácido 5-[5-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-amino-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico



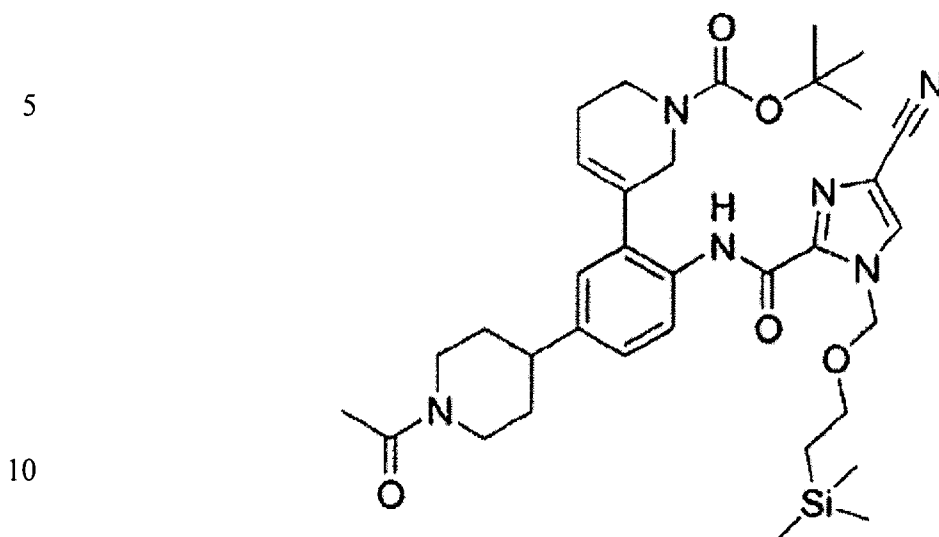
Una solución de éster ter-butilico del ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 46, paso (b), 0.62 g, 2.02 milimoles) y 1-[4-(4-amino-3-bromo-fenil)-piperidin-1-il]-etanona (como se preparó en el paso previo, 0.20 g, 0.67 milimoles) en tolueno:EtOH (2:1, 9 mL) se trató con Na₂CO₃ acuoso 2.0 M (2.7 mL, 5.38 milimoles) y se desgasificó con sonicación bajo Ar. La mezcla se calentó a 80°C, se trató con Pd(PPh₃)₄ (54 mg, 0.05 milimoles), y se agitó a 80°C por 4.5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró in vacuo para producir el compuesto del título (0.25 g, 93%) como un sólido blancuzco. LC-MS (ESI, m/z): Calculado para C₂₃H₃₃N₃O₃ 422.2 (M+Na), encontrado 422.0.

15

20

154

g) Ester ter-butílico del ácido 5-(5-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico



Una solución de éster ter-butílico del ácido 5-[5-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-amino-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (como se preparó en el paso previo, 0.25 g, 0.63 milimoles) en CH₂Cl₂ se trató con PyBroP (0.44 g, 0.94 milimoles) y sal potásica del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 3, paso (d), 0.21 g, 0.69 milimoles). La pasta aguada resultante se enfrió a 0°C y se trató con DIEA (0.33 mL, 1.88 milimoles). El baño con hielo se removió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 18 horas. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró in vacuo. La cromatografía en gel de sílice (25-45% de EtOAc en hexanos luego a 100% de EtOAc) produjo el

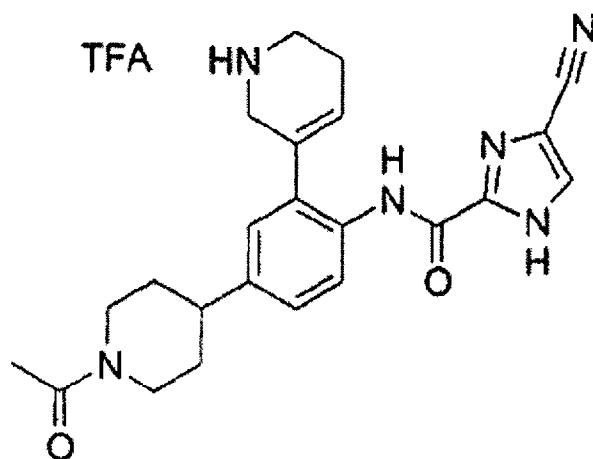
15

20

compuesto del título (399 mg, 98%) como un sólido de color blanco. LC-MS (ESI, m/z): Calculado para C₃₄H₄₈N₆O₅Si 649.4 (M+H), encontrado 649.9.

- h) Sal del ácido trifluoroacético de [4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-(1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imizazole-2-carboxílico

10

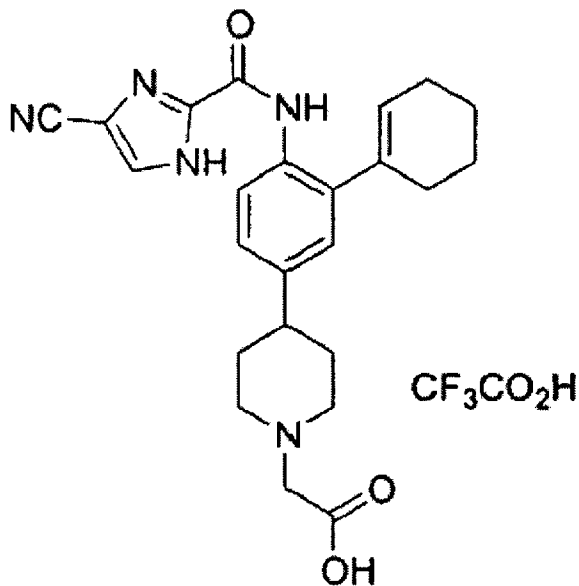


- Una solución de éster ter-butilico del ácido 5-(5-(1-acetil - piperidin-4-il)-2-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]- amino}-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (como se preparó en el paso previo, 0.40 g, 0.61 milimoles) en CH₂Cl₂ (20 mL) y EtOH (0.4 mL) se trató con TFA (3 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente por 0.5 horas. Los solventes se evaporaron in vacuo, y el residuo se tomó inmediatamente en EtOH (25 mL) y se almacenó a 5°C por 11 horas. La solución se concentró in vacuo, y el residuo se tomó en CH₂Cl₂ (20 mL) y EtOH (0.4 mL) luego se trató con TFA (6 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, y los solventes se evaporaron in vacuo. La CLAR en fase reversa (columna C-18) (10 a 80% de acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA durante

30 minutos) produjo el compuesto del título (56.9 mg, 22%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 8.06 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.22 (s, 1H), 6.10-6.03 (m, 1H), 4.74-4.64 (m, 2H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.50-3.37 (m, 2H), 3.29-3.20 (m, 1H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.78-1.54 (m, 2H). LC-MS (ESI, m/z): Calculado para C₂₃H₂₆N₆O₂ 419.2 (M+H), encontrado 419.2.

EJEMPLO 47

10 Sal del ácido trifluoroacético de ácido (4-{4-[4-(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidin-1-il)-acético

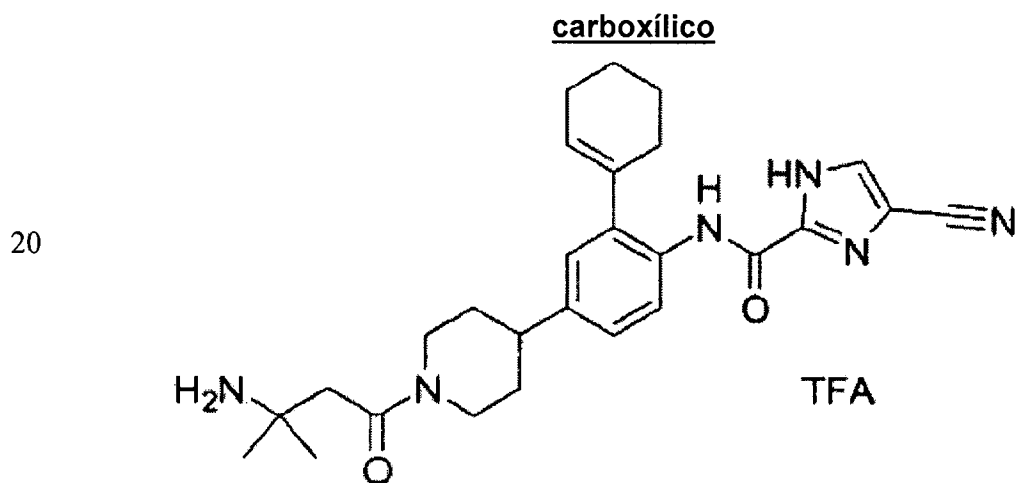


20 Un matraz se cargó con sal TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (33 mg, 0.067 milimoles) (como se preparó en el ejemplo 14, paso (b)), t-butil bromoacetato (10 uL, 0.067 milimoles), NEt₃ (20 uL, 0.135 milimoles) y 0.25

mL de DCM y se agitó por 10 horas a 25°C. La mezcla de reacción se cargó en un cartucho 5g SPE (sílice) y 23 mg (70%) de éster ter-butílico del ácido (4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]- 3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidin-1-il)-acético se eluyó con 25% de EtOAc/DCM. Este compuesto se disolvió en 1 mL de DCM y se añadieron 20 uL de EtOH y 1 mL de TFA y la reacción se agitó 3 horas a 25°C. El compuesto del título se purificó mediante FR-CLAR (C 18), eluyendo con 30-50% de CH₃CN en 0.1% de TFA/H₂O durante 12 minutos para producir 10 mg (40%) de un sólido de color blanco. 1H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8.16 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.72 (m, 1H), 4.04. (s, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.29 (m, 4H), 2.10 (m, 4H), 1.82 (m, 4H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₄H₂₇N₅O₃, 434.2 (M+H), encontrado 434.2.

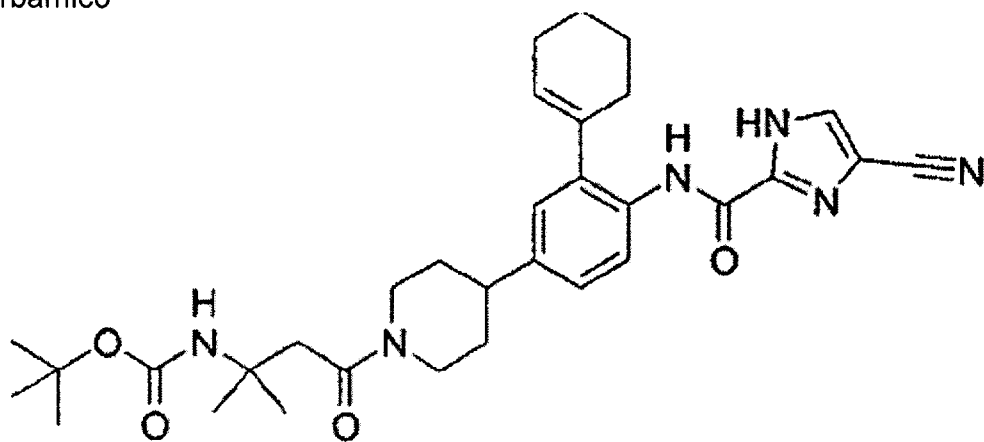
EJEMPLO 48

15 Sal del ácido trifluoroacético de {4-[1-(3-amino-3-metil-butiril)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-



a) Ester ter-butilico del ácido [3-(4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-3-oxo-propil]-carbámico

5

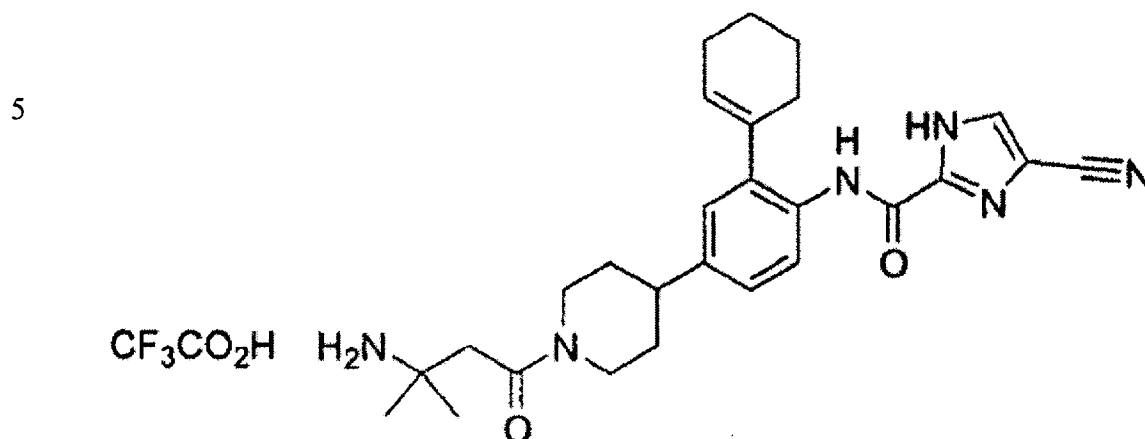


10

A una mezcla de sal del ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4- piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 14, paso (b), 40.0 mg, 0.0818 milimoles), ácido 3-ter-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico (J. Med. Chem., 34 (2), 633-642, (1991), 21.4 mg, 0.0981 milimoles) y PyBroP (55.0 mg, 0.0981 milimoles) en dicloroetano (2 mL) se le añadió DIEA (43 uL, 0.25 milimoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 día bajo Ar. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 mL) y se lavó con H₂O (2 x 10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 10-40% de EtOAc/hexano) para producir 33.0 mg (70%) del compuesto del título como un aceite incoloro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₃₂H₄₂N₆O₄, 575.3 (M+H), encontrado 574.8.

20

b) Sal del ácido trifluoroacético de {4-[1-(3-amino-3-metil-butiril)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



A una solución de éster ter-butílico del ácido [3-(4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidin-1-il)-1,1-dimetil-3-oxo-propil]-carbámico (33.0 mg, 0.0574 milimoles) (como se preparó en el paso previo) en 3 mL de DCM y 0.10 mL EtOH a 0°C se le añadió 1.0 mL de TFA, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 3

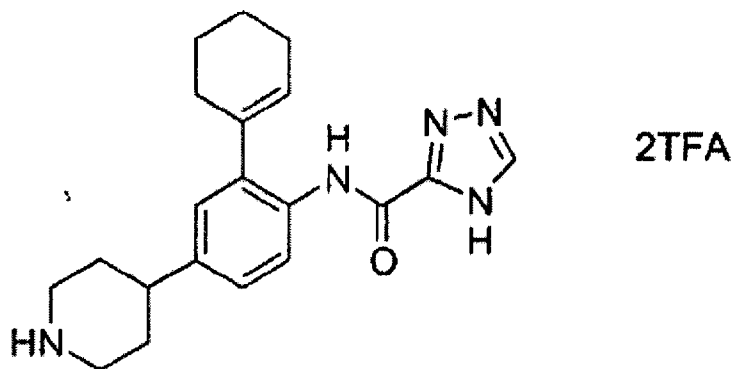
15 horas. La reacción se diluyó con 3 mL de n-PrOH y luego se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 3-8% de MeOH/DCM) para producir 33.5 mg (99%) del compuesto del título como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 13.3 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.57 (br s, 3H), 8.26 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.69 (s, 1H), 7.02 (dd, 1H, J = 8.6, 1.7 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 5.78 (m, 1H), 4.67 (br d, 1H, J = 13.4 Hz), 3.88 (br d, 1H, J = 13.4 Hz), 3.10 (m, 1H), 2.55-2.85 (m, 4H), 2.23 (m, 4H), 1.72-2.01 (m, 8H), 1.50 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₇H₃₄N₆O₂, 475.3 (M+H), encontrado 475.1.

20

EJEMPLO 49

sal del ácido bistrifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4H-[1,2,4]-triazol-3-ácido carboxílico

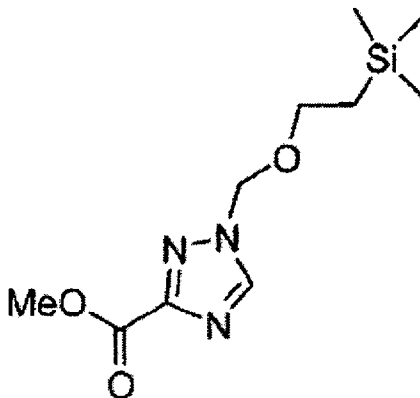
5



10

a) Ester metílico del ácido 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico

15



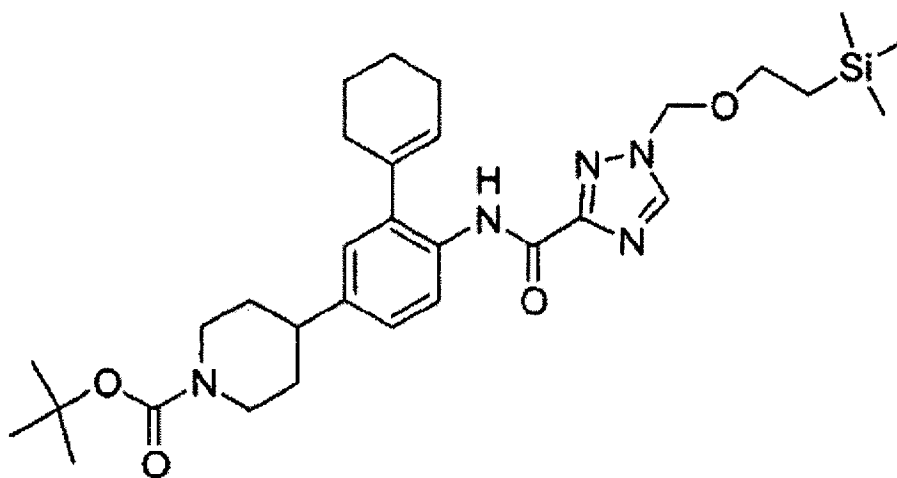
A una suspensión de NaH (dispersión al 60%) (200 mg, 5.00 milimoles) en DMF (5 mL) a 0°C, se le añadió gota a gota una solución de metil-1H-1,2,4-triazolcarboxilato (635 mg, 5.00 milimoles) en DMF (5 mL). La suspensión resultante se agitó a la misma temperatura por 30 minutos y se trató con SEMCl (0.90 mL, 5.0 milimoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos y se vertió sobre hielo. El producto se

extrajo con éter (3 x 20 mL). Las capas de éter se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron in vacuo. El residuo obtenido se sometió a cromatografía sobre sílice (10% de EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (530 mg, 41%). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₁₀H₁₉N₃O₃Si, 258.1 (M+H), encontrado 258.2.

b) Ester ter-butilico del ácido 4-(3-ciclohex-1-enil-4-[[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil]-amino]-fenil)-piperidina-1-carboxílico

10

15



A una solución de éster metílico del ácido 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico (como se preparó en el paso previo, 257 mg, 1.00 milimoles) en EtOH (2 mL), se le añadió KOH 2 N (0.5 mL, 1 milimoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos y se concentró in vacuo. El residuo obtenido se suspendió en éter (10 mL) y se sonicó por 5 minutos. El éter se removió entonces in vacuo y el residuo resultante se secó por 4 horas para obtener sal potásica del ácido 1-

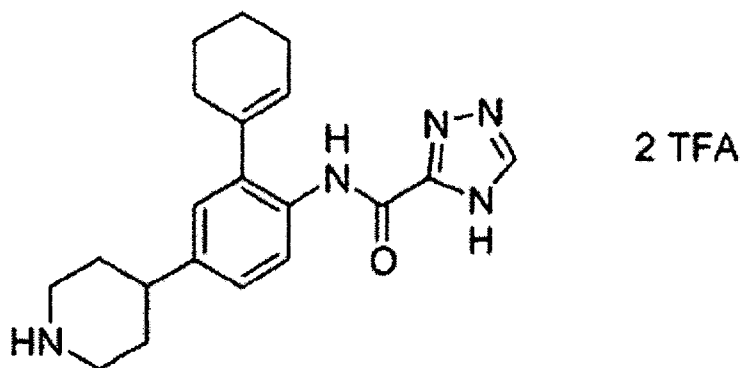
(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico (273 mg, 97%) la cual se utilizó directamente en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

Una mezcla de sal potásica del ácido 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico (como se preparó anteriormente, 28 mg, 0.10 milimoles), DIEA (34 uL, 0.20 milimoles), éster ter-butilico del ácido 4-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidina-1-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 14, paso (b), 35.6 mg, 0.100 milimoles) y PyBroP (69.9 mg, 0.150 milimoles) en DCM (2 mL) se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró in vacuo. El producto se sometió a cromatografía en sílice (20-40% de EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (31.9 mg, 55%). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₃₁H₄₇N₅O₄Si, 481.2 (M- BOC+2H), encontrado. 481.2.

154

c) sal del ácido bistrifluoroacético (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico

5



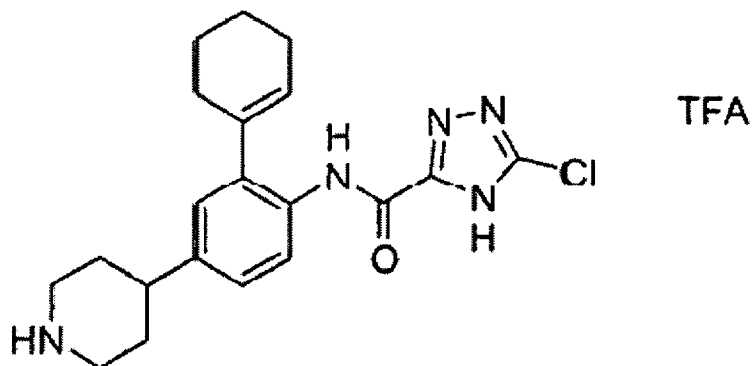
A una solución de éster ter-butilico del ácido 4-(3-ciclohex-1-enil-
 10 4-[[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carbonil]-amino]-fenil)-
 piperidina-1-carboxílico (como se preparó en el paso previo, 81.9 mg, 0.140
 milimoles) en DCM (0.4 mL) y EtOH (13 uL), se le añadió TFA (0.13 mL). La
 solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 3 horas y se
 concentró in vacuo. El residuo obtenido se secó bajo vacío por 1 hora, se
 15 suspendió en éter (10 mL) y se sonicó por 5 minutos. El sólido formado se
 recolectó mediante sección filtration para obtener el compuesto del título (56
 mg, 68%). ¹H-RMN (CD₃OD; 400 MHz): δ 8.53 (br s, 1H), 8.20 (d, 1H, J = 8.4
 Hz), 7.21 (dd, 1H, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 5.83 (br s, 1H),
 3.45 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.28 (m, 4H), 2.14 (m, 2H), y 1.95-
 20 1.75 (m, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₀H₂₅N₅O,
 352.4 (M+H), encontrado 352.2.

164

EJEMPLO 50

sal del ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-
amida del ácido 5-cloro-4H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico

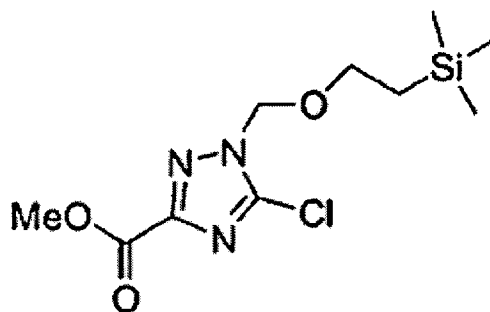
5



10

a) Ester metílico del ácido 5-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-
1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico

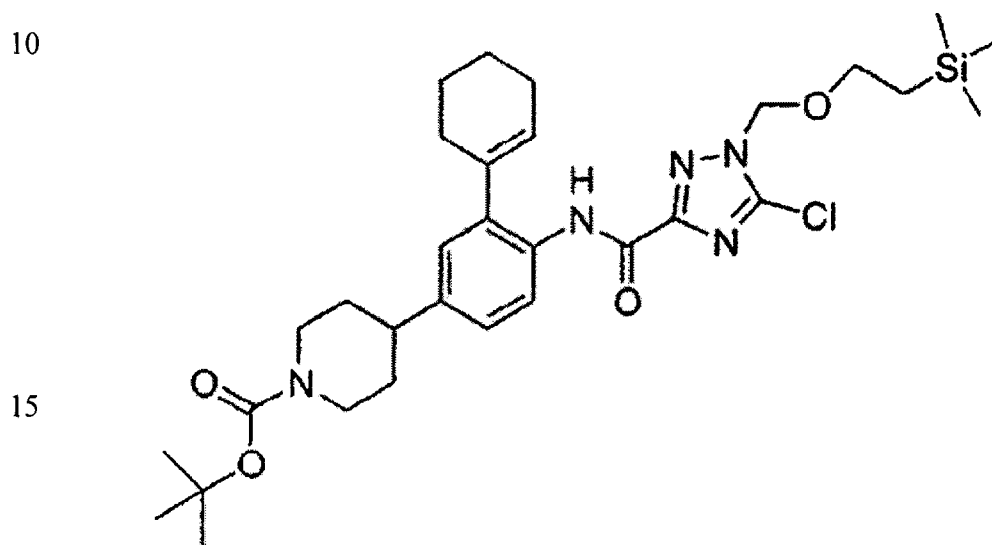
15



A una suspensión de NaH (dispersión al 60%, 53.9 mg, 1.34 milimoles) en DMF (5 mL) a 0°C, se le añadió gota a gota una solución de éster metílico del ácido 5-cloro-1H-[1, 2,4]-triazol-3-carboxílico (Bull. Pharm. Sci., 20 (1): 47-61, (1997), 218 mg, 1.35 milimoles) en DMF (10 mL). La suspensión resultante se agitó a la misma temperatura por 30 minutos y luego se trató con SEMCl (0.24 mL, 1.4 milimoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos y se vertió sobre hielo. La mezcla se

extrajo con éter (3 x 20 mL) y las capas de éter se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron in vacuo. El residuo obtenido se sometió a cromatografía sobre sílice (10% de EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (227 mg, 58%). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₁₀H₁₈ClN₃O₃Si, 292.0 y 294.0 (M+H), encontrado 291.5 y 293.6.

b) Ester ter-butilico del ácido 4-(4-{[5-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carbonil]-amino}-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidina-1-carboxílico

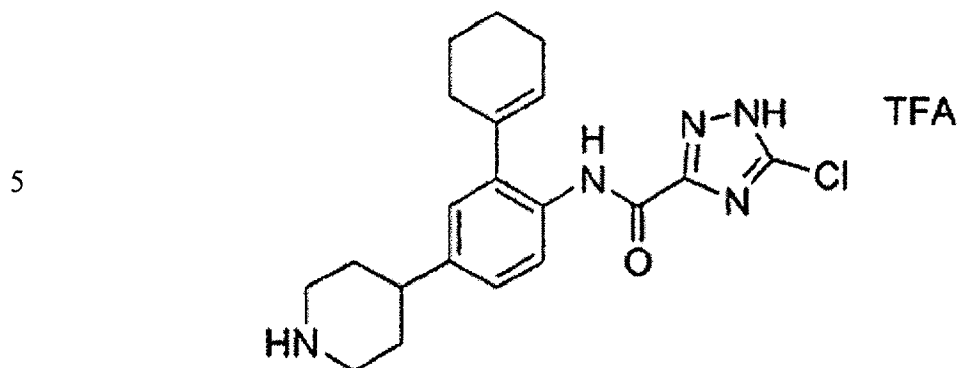


A una solución de éster metílico del ácido 4-(4-{[5-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico (como se preparó en el paso previo, 227 mg, 0.780 milimoles) en EtOH (2 mL), se le añadió KOH 2 N (0.4 mL, 0.8 milimoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos y se concentró in vacuo. El residuo obtenido se suspendió en éter (10 mL) y se sonicó por 5 minutos. El éter se removió

entonces y el residuo resultante se secó in vacuo por 4 horas para obtener sal potásica del ácido 4-(4-[[5-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico (223 mg, 91%) la cual se utilizó directamente en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

- 5 Una mezcla de sal potásica del ácido 4-(4-[[5-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]- triazol-3-carboxílico (como se preparó anteriormente, 35 mg, 0.10 milimoles), DIEA (34 uL, 0.10 milimoles), éster ter-butílico del ácido 4-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidina-1-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 14, paso (b), 35.6 mg, 0.100 milimoles) y
- 10 PyBroP (69.9 mg, 0.150 milimoles) en DCM (2 mL) se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró in vacuo. El producto se sometió a cromatografía en sílice (20-40% de EtOAc/hexano) para obtener el
- 15 compuesto del título (52 mg, 85%). ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 9.60 (s, 1H), 8.29 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.18 (dd, 1H, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.13 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 5.99 (s, 2H), 5.84 (br s, 1H), 4.18-4.25 (m, 2H), 3.72-3.76 (m, 2H), 2.58-2.67 (m, 2H), 2.51-2.64 (m, 1H), 2.18-2.33 (m, 4H), 1.78-1.92 (m, 6H), 1.55-1.65 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 0.93-0.98 (m, 2H), 0.10 (s, 9H).

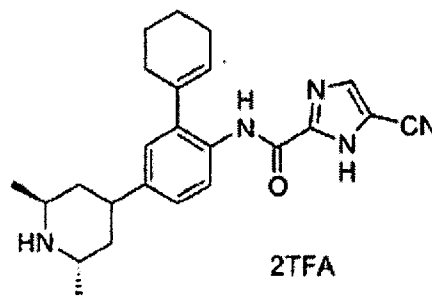
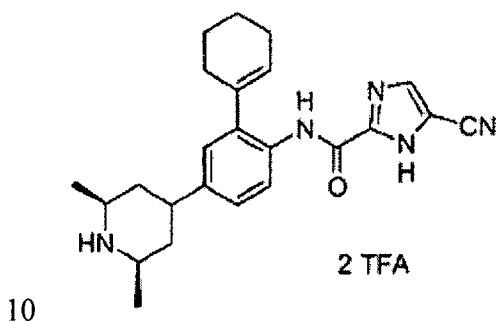
c) Sal del ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 5-cloro-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico



A una solución de éster ter-butilico del ácido 4-(4-[[5-cloro-1-(2-
 10 trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carbonil]-amino}-3-ciclohex-1-enil-
 fenil)-piperidina-1-carboxílico (como se preparó en el paso previo, 63.3 mg,
 0.102 milimoles) en DCM (0.5 mL) y EtOH (11 uL) se le añadió TFA (0.1 mL).
 Después de agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente por 12 horas,
 se añadió otro 0.1 mL de TFA. La mezcla de reacción se agitó por 5 horas
 15 adicionales a temperatura ambiente, los solventes se evaporaron, y el
 compuesto del título se purificó mediante FR-CLAR (C 18) eluyendo con 20-
 70% de CH₃CN en 0.1% de TFA/H₂O durante 20 minutos para obtener el
 compuesto del título (30 mg, 58%). 1H-RMN (CD₃OD; 400 MHz): δ 8.14 (d,
 1H, J = 8.4 Hz), 7.20 (dd, 1H, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.13 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 5.82
 20 (br s, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.28 (m, 4H), 2.14 (m,
 2H), y 1.95-1.75 (m, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para
 C₂₀H₂₄ClN₅O, 386.1 y 388.1 (M+H), encontrado 386.2 y 388.1.

EJEMPLO 51

Sal del ácido bistrifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(cis-2,6-dimetil-
piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico y
sal del ácido bistrifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(trans-2,6-dimetil-
piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



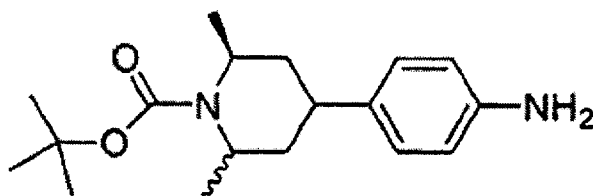
a) Cis/trans éster ter-butilico del ácido 2,6-Dimetil-4-oxo-piperidina-1-carboxílico



Una solución de cis/trans-2,6-dimetilpiperidinona (Coll. Czech.
 20 Chem. Commun.: 31 (11), 4432-41, (1966), 1.27 g, 10.0 milimoles) en éter
 (100 mL) se trató con NaOH acuoso 1N (11 mL, 11 milimoles) y (BOC)₂O
 (2.18 g, 10.0 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente
 por 48 horas. La capa de éter se separó, se secó y se concentró. El residuo se

sometió a cromatografía en sílice (10% de EtOAc-hexano) para obtener el compuesto del título (1.10 g, 50%): LC-MS (ESI, m/z): Calculado para $C_{21}H_{21}NO_3$, 128.1 (M-BOC+2H), encontrado 128.1.

- 5 b) Ester ter-butilico del ácido 4-(4-Amino-fenil)-cis/trans 2,6-dimetil-piperidina-1-carboxílico



- 10 Una solución de cis/trans N-Boc-2,6-dimetilpiperidinona (como se preparó en el paso previo, 1.14 g, 5.00 milimoles) en THF (20 mL) se enfrió a -78°C y se trató con LDA (solución 1.5 M en ciclohex, THF y etilbenceno, 4.4 mL, 6.5 milimoles) bajo Ar. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura por 30 minutos y se trató con N-feniltrifluorometansulfonimida
- 15 (2.34 g, 6.55 milimoles) en THF (20 mL). La mezcla de reacción se agitó por otros 30 minutos y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo se tomó en éter (20 mL) y se lavó con agua fría (2 x 10mL). La capa de éter se secó (Na_2SO_4) y se concentró para producir éster ter-butilico
- 20 del ácido cis/trans-2,6-dimetil-4-trifluorometansulfonilo-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (890 mg, 49%) el cual se utiliza directamente en el siguiente paso.

(7)

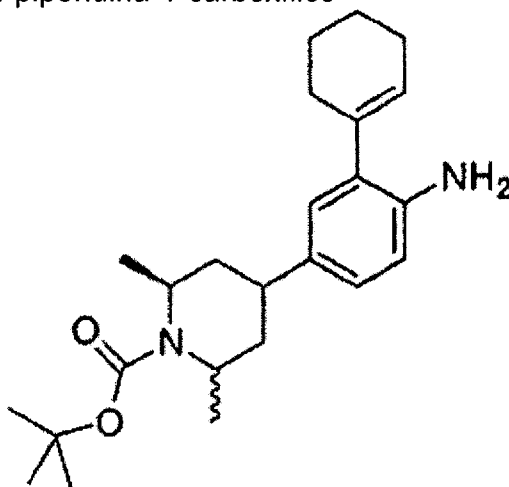
El compuesto del título se preparó entonces de conformidad con el procedimiento de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 35, paso (b) utilizando ácido 4-aminofenilborónico (219 mg, 1.00 milimoles) y cis/trans-éster ter-butilico del ácido 2,6-dimetil-4-trifluorometansulfonilo-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (como se preparó anteriormente, 321 mg, 1.00 milimoles). cromatografía en gel de sílice (10-20% de EtOAc/hexanos) produjo éster ter-butilico del ácido 4-(4-amino-fenil)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (172 mg, 57%): Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₁₈H₂₆N₂O₂, 303.2 (M+H) encontrado 303.1.

Una solución de éster ter-butilico del ácido 4-(4-amino-fenil)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (como se preparó anteriormente, 380 mg, 1.25 milimoles) en MeOH (10 mL) se hidrogenó sobre Pd/C al 10% (190 mg) a 1.4 kg/cm² por 1 hora. La solución se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró para producir el compuesto del título (360 mg, 94%). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₁₈H₂₈N₂O₂, 305.2 (M+H), encontrado 305.6.

(7)

c) Ester ter-butilico del ácido 4-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-
cis/trans 2,6-dimetil-piperidina-1-carboxílico

5



10

A una solución de éster ter-butilico del ácido 4-(4-amino-fenil)-
2,6-dimetil-piperidina-1-carboxílico (como se preparó en el paso previo, 334
mg, 1.09 milimoles) en DCM (10 mL) se le añadió NBS (195 mg, 1.09
milimoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 12
horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó con
15 NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se
separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró in vacuo para obtener éster ter-
butilico del ácido 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-cis/trans-2,6-dimetil-piperidina-1-
carboxílico (367 mg, 87%). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para
C₁₈H₂₇BrN₂O₂, 327.0 y 329.0 (M-t-Bu+H), encontrado 327.0 y 328.9.

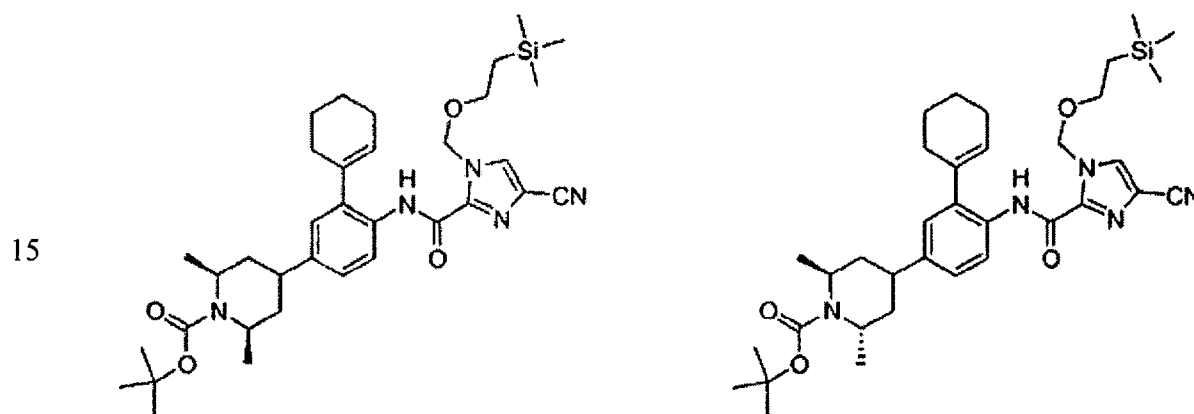
20

El compuesto del título se preparó entonces de conformidad con
el procedimiento de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 12, paso (d)
utilizando ácido ciclohexan-1-enil borónico (157 mg, 1.25 milimoles) y éster
ter-butilico del ácido 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-2,6-dimetil-piperidina-1-

carboxílico (como se preparó anteriormente, 382 mg, 1.00 milimoles) y se sometió a cromatografía en sílice (20% de EtOAc/ hexanos) para producir 254 mg (66%).

Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₄H₃₆N₂O₂,
5 384.2 (M+H), encontrado 385.1.

d) Ester ter-butílico del ácido 4-(4-{[4-ciano-1-(2-trimtilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-ciclohex-1-enil-fenil)-cis-2,6-
dimetil-piperidina-1-carboxílico y éster ter-butílico del ácido 4-(4-{[4-ciano-1-(2-
10 trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-ciclohex-1-enil-fenil)-
trans-2,6-dimetil-piperidina-1-carboxílico



Una mezcla de sal potásica del ácido 4-ciano-1-(2-trimethylsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 3, paso
20 (d), 384 mg, 1.00 milimoles), DIEA (0.34 uL, 2.0 milimoles), éster ter-butílico del ácido 4-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-2,6-dimetil-piperidina-1-carboxílico (como se preparó en el paso previo, 384 mg, 1.00 milimoles) y PyBroP (699 mg, 1.50 milimoles) en DCM (20 mL) se agitó a temperatura ambiente por 12

174

horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró in vacuo para obtener una mezcla de los dos compuestos del título anteriormente mencionados (321 mg, 50.7%).

- 5 La mezcla se sometió a cromatografía en sílice (10-20% de EtOAc/hexano) para obtener los compuestos individuales del título.

Ester ter-butilico del ácido 4-(4-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil)-trans-2,6-dimetil-piperidina-1-carboxílico (31 mg). Espectro de masas (ESI, m/z):

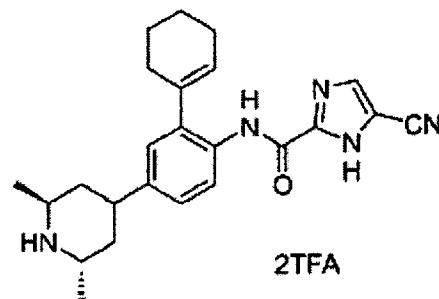
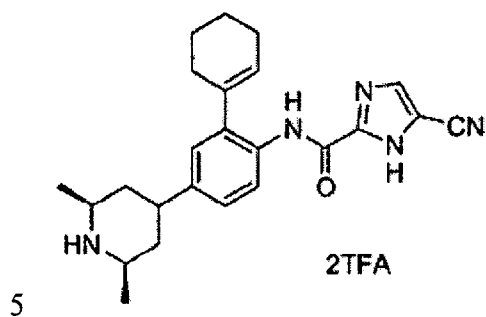
- 10 Calculado para C₃₅H₅₁N₅O₄Si, 634.3 (M+H), encontrado 634.1.

El éster ter-butilico del ácido 4-(4-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil)-cis-2,6-dimetil-piperidina-1-carboxílico se contraminó con 10% de éster ter-butilico del ácido 4-(4-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-

- 15 amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil)-trans-2,6-dimetil-piperidina-1-carboxílico (290 mg). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₃₅H₅₁N₅O₄Si, 634.3 (M+H), encontrado 634.1.

- e) Sal del ácido bistrifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(cis-2,6-dimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico y sal del ácido bistrifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(trans-2,6-dimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico
- 20

174



Los compuestos del título se prepararon a partir de 290 mg (0.457 milimoles) de éster ter-butílico del ácido 4-(4-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil)-cis-2,6-dimetil-piperidina-1-carboxílico y 31 mg (0.048 milimoles) de éster ter-butílico del ácido 4-(4-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil)-trans-2,6-dimetil-piperidina-1-carboxílico de conformidad con el procedimiento en el ejemplo 14, paso (b).

Sal del ácido bistrifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(cis-2,6-dimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (93 mg, 32%): $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8.17 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.03 (s, 1H), 7.22 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.11 (s, 1H), 5.72 (br s, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.22 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 1.75-1.92 (m, 4H), 1.56 (m, 3H), 1.37 (m, 6H). Espectro de masas, ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}$, 404.2 ($\text{M}+\text{H}$), encontrado 404.2.

Sal del ácido sal del ácido bistrifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(trans-2,6-dimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-1 H-imidazol-2-carboxílico (17.3 mg, 56%). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 13.9 (br s, 1H), 10.3 (br s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.41 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.75 (br s, 1H),

776

170

7.26 (dd, 1H, J=8.4, 2.0 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 2 Hz), 5.92 (br s, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.1-3.3 (m, 4H), 2.25-2.42 (m, 6H), 2.05-1.78 (m, 6H), 1.62 (d, 3H, J- 7.1 Hz), 1.43 (d, 3H, J= 6.3 Hz). Espectro de masas (ESI, m/z):
Calculado para C₂₄H₂₉N₅O, 404.2 (M+H), encontrado 404.2.

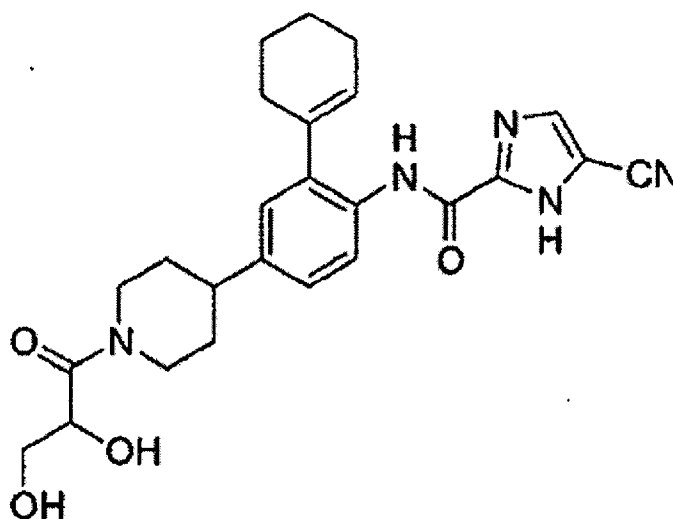
5

EJEMPLO 52

{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(R)-(+)-(2,3-dihidroxi-propionil)-piperidin-4-il]-
fenil}-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

10

15

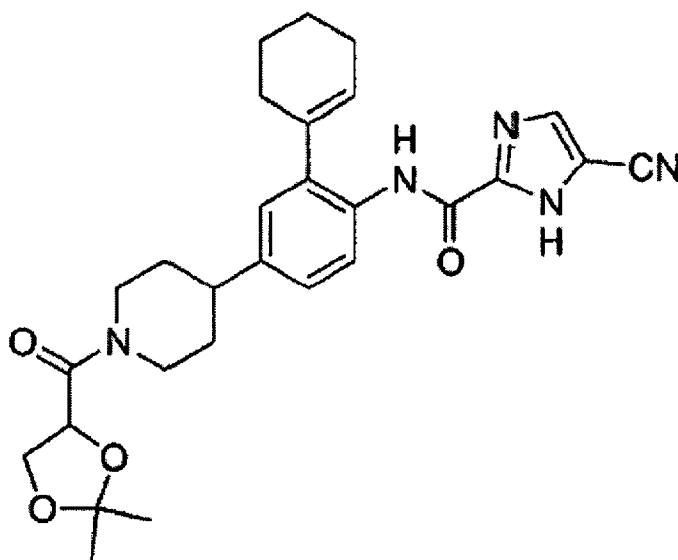


a) {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(R)-(+)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano-4-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

20

176

5

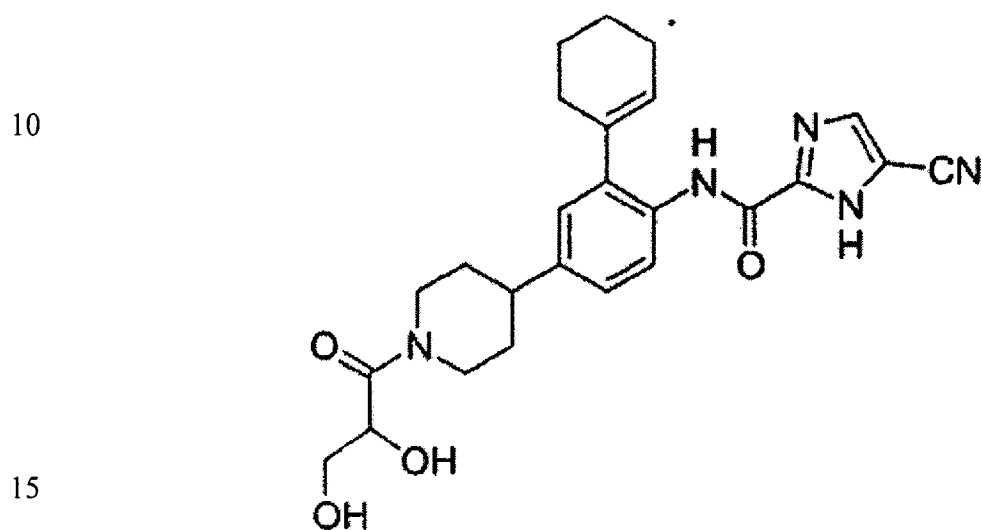


A una solución de metil (R)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-
10 carboxilato (0.16 mL, 1.0 milimoles) en MeOH (2 mL), se le añadió KOH 2 N
(0.5 mL, 1 milimoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente
por 20 minutos y se concentró in vacuo. El residuo obtenido se suspendió en
éter (10 mL) y se sonicó por 5 minutos. El éter se removió entonces y el
residuo resultante se secó in vacuo por 4 horas para obtener sal potásica del
15 ácido (R)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carboxílico (173 mg, 94%) la cual se
utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación.

A una solución de la sal del ácido trifluoroacético del ácido 4-
ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (2-ciclohex-1-enil-4- piperidin-4-il-fenil)-amida,
(como se preparó en el ejemplo 14, paso (b), 40 mg, 0.08 milimoles) en DCM
20 (1.5 mL) se le añadió a una mezcla de sal potásica del ácido (R)-(+)-2,2-
dimetil-1,3-dioxalano-4-carboxílico (como se preparó anteriormente, 18 mg,
0.090 milimoles), EDCI (18.8 mg, 0.0900 milimoles), HOBT (13.2 mg, 0.0900
milimoles) y DIEA (42 uL, 0.24 milimoles). La mezcla resultante se agitó a

temperatura ambiente por 6 horas. Se añadió agua (10 mL) y se separó la capa DCM, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo obtenido se sometió a cromatografía sobre sílice (2% de MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título (47 mg, 97%). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4$, 504.2 (M+H), encontrado 503.9.

b) 5-ciano-1H-imidazol-1-ácido carboxílico {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(R)-(+)-(2,3-dihidroxi-propionil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida

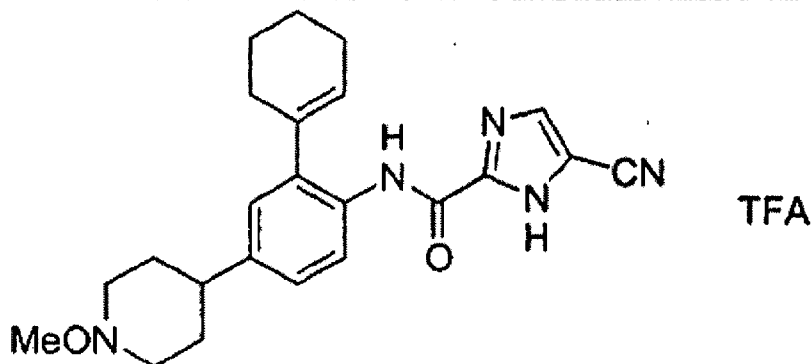


A una solución de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(R)-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolano-4-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el paso previo, 45 mg, 0.090 milimoles) en MeOH (1 mL) se le añadió HCl acuosa 2N (2 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. Los solventes se removieron in vacuo y el residuo resultante se secó por 4 horas. Se añadió éter (10 mL) y se sonicó por 5 minutos. El éter se removió in vacuo y el residuo se secó por 12 horas para obtener el compuesto del título (21.3 mg,

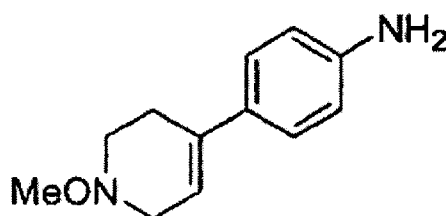
52%). ^1H -RMN (DMSO; 400 MHz): δ 14.1 (br s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.92 (d, 1H, J - 8.4 Hz), 7.18 (dd, 1H, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.13 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 5.72 (br s, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.12-2.24 (m, 4H), 1.31-1.38 (m, 10 H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4$, 464.2 (M+H), encontrado 464.1.

EJEMPLO 53

Sal del ácido trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(1-metoxi-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



a) 4-(1-Metoxi-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-fenilamina

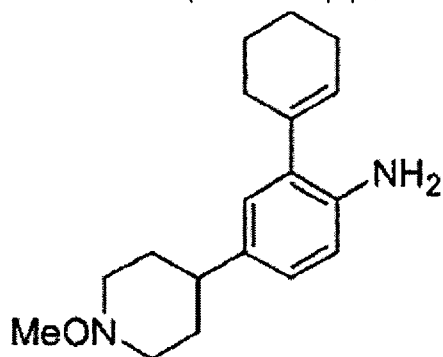


Una solución de N-metoxipiperidinona (J. Org. Chem., 26, 1867, (1961), 650 mg, 5.00 milimoles) en THF (20 mL)) se enfrió a -78°C y se trató con LDA (solución 1.5 M en ciclohex, THF y etilbenceno, 4.3 mL, 6.4 milimoles) bajo Ar. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura por

30 minutos y se trató con N-feniltrifluorometansulfonimida (2.3 g, 6.4 milimoles) en THF (20 mL). La mezcla de reacción se agitó por otros 30 minutos y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo obtenido se tomó en EtOAc (20 mL) y se lavó con agua fría (2 x 10 mL). La capa de EtOAc se secó (Na₂SO₄) y se concentró para producir 1-metoxi-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il ester del ácido trifluorometansulfónico (980 mg, 71%) como una espuma blanca la cual se utilizó directamente en el siguiente paso

El compuesto del título se preparó entonces de conformidad con el procedimiento de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 35, paso (b) utilizando ácido 4-aminofenilborónico (219 mg, 1.00 milimoles) y 1-metoxi-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il éster del ácido trifluorometansulfónico (como se preparó anteriormente, 261 mg, 1.00 milimoles). La cromatografía en gel de sílice (20-50% de EtOAc/ hexanos) produjo 60 mg (29%). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₁H₁₆N₂O, 205.1 (M+H), encontrado 205.2.

b) 2-ciclohex-1-enil-4-(1-metoxi-piperidin-4-il)-fenilamina

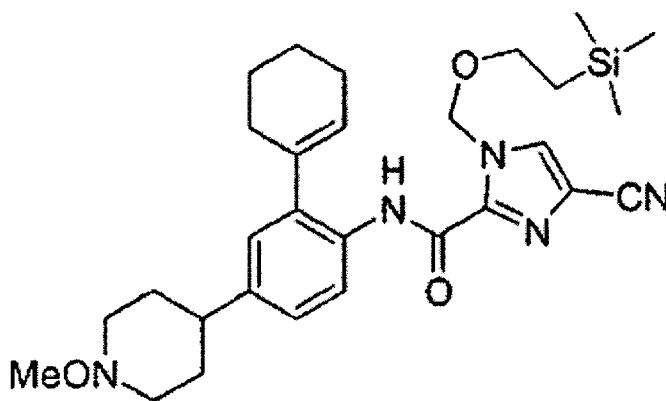


Una solución de 4-(1-metoxi-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-fenilamina (como se preparó en el paso previo) (40.8 mg, 0.200 milimoles) en MeOH (5 mL) se hidrogenó sobre Pd/C al 10% (20.4 mg) a 1.4 kg/cm² por 1 hora. La solución se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró para producir 4-(1-metoxi-piperidin-4-il)-fenilamina (38 mg, 92%) la cual se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación. A una solución de 4-(1-metoxi-piperidin-4-il)-fenilamina (como se preparó anteriormente, 42 mg, 0.20 milimoles) en DCM (2 mL) se le añadió NBS (36.2 mg, 0.20 milimoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró in vacuo para obtener 2-bromo-4-(1-metoxi-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-fenilamina (43 mg, 74.5%) la cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación.

El compuesto del título se preparó entonces de conformidad con el procedimiento de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 12, paso (d) utilizando ácido ciclohex-1-enil borónico (27.9 mg, 1.00 milimoles) y 2-bromo-4-(1-metoxi-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-fenilamina (como se preparó anteriormente, 44 mg, 0.15 milimoles) y se sometió a cromatografía en sílice (20-50% de EtOAc/ hexanos) produjo 2- ciclohex-1-enil-4-(1-metoxi-piperidin-4-il)-fenilamina (33 mg, 74%). Espectro de masas, (ESI, m/z): Calculado para C₁₈H₂₆N₂O, 287.2 (M+H), encontrado 286.8.

c) 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-ácido
carboxílico [2- ciclohex-1-enil-4-(1-metoxi-piperidin-4-il)-fenil]amida

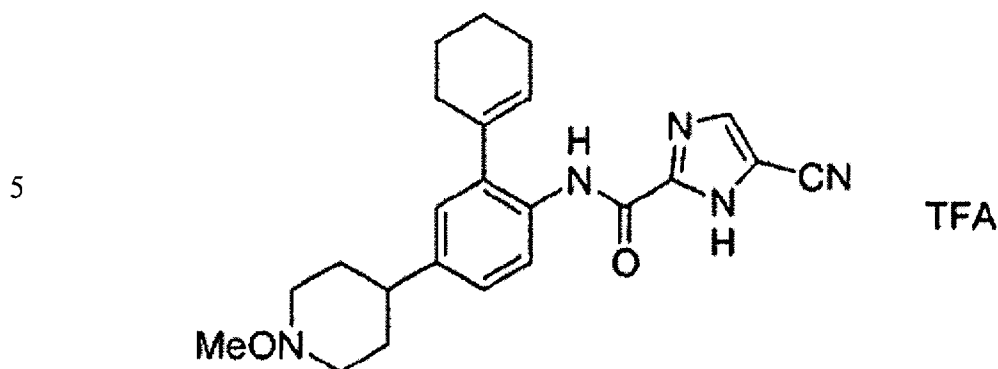
5



Una mezcla de sal potásica del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-
10 etoximetil)-1H-imidazol-2- ácido, (como se preparó en el ejemplo 3, paso (d),
35.6 mg, 0.100 milimoles), DIEA (0.34 uL, 0.20 milimoles), 2-ciclohex-1-enil-4-
(1-metoxi-piperidin-4-il)-fenilamina (como se preparó en el paso previo, 28.6
mg, 0.1 milimoles) y PyBroP (69.9 mg, 0.150 milimoles) en DCM (2 mL) se
agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó
15 con DCM (10 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso (10 mL) y agua (10
mL). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró in vacuo.
El producto se sometió a cromatografía en sílice (20-40% de EtOAc/hexano)
para obtener el compuesto del título (26 mg, 48%). Espectro de masas (ESI,
m/z): Calculado para C₂₀H₄₁N₅O₃Si, 536.3 (M+H), encontrado 536.2.

20

d) sal del ácido trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(1-metoxi-piperidin- 4-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

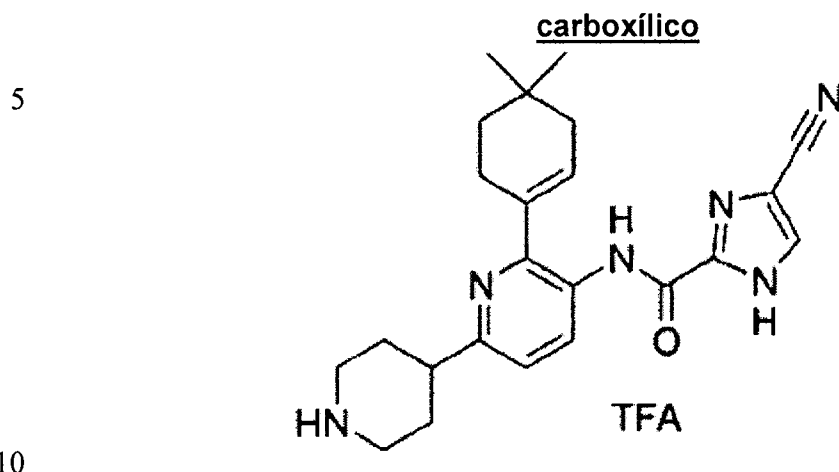


A una solución de [2-ciclohex-1-enil-4-(1-metoxi-piperidin-4-il)-
fenil]-amida del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-
10 carboxílico (como se preparó en el paso previo, 31 mg, 0.020 milimoles) en
DCM (0.5 mL) y EtOH (11 uL) se le añadió TFA (0.1 mL). La solución
resultante se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. La mezcla de
reacción se concentró in vacuo y el residuo resultante se secó por 1 hora, se
suspendió en eter (10 mL) y se sonicó por 5 minutos. El sólido formado se
15 recolectó mediante filtración por succión para obtener el compuesto del título
(17.3 mg, 58%). ¹H-RMN (DMSO; 400 MHz): δ 9.70 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.83
(d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.14 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.05 (s, 1H), 5.71 (br s, 1H), 3.30-
3.55 (m, 5H), 2.41-2.62 (m, 2H), 2.12-2.19 (m, 4H), 1.60-1.85 (m, 8H).
Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₃H₂₇N₅O₂, 406.2 (M+H),
20 encontrado 406.1.

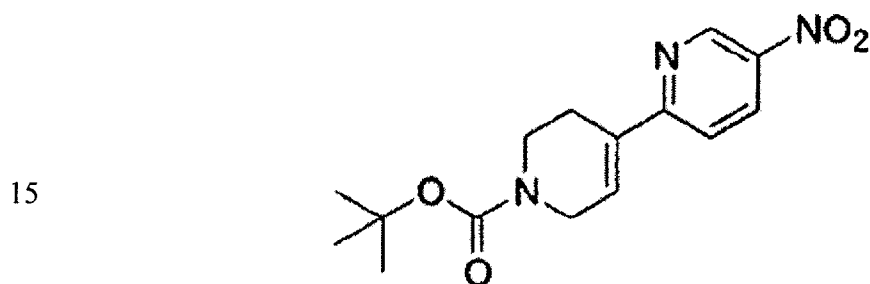
181

EJEMPLO 54

Sal del ácido trifluoroacético de [6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida 4-ciano-1H-imidazol-2-



a) Ester ter-butílico de ácido 5-Nitro-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico



Una solución de 202 mg (0.994 milimoles) 2-bromo-5-nitropiridina in 4 mL de tolueno y 2 mL de EtOH se trató con 338 mg (1.09 milimoles) 4-trifluorometano-sulfoniloxi- 3,6-dihidro-2H-piridina-1-ácido carboxílico éster ter-butílico {Synthesis, 993, (1991)) y 1.49 mL (2.981 milimoles) 2 M acuoso Na₂CO₃. La mezcla se desgasificó via sonicación, y se colocó bajo argon, se trató con 80.3 mg (0.00700 milimoles) de Pd(PPh₃)₄ y se calentó a 80°C por 4 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con

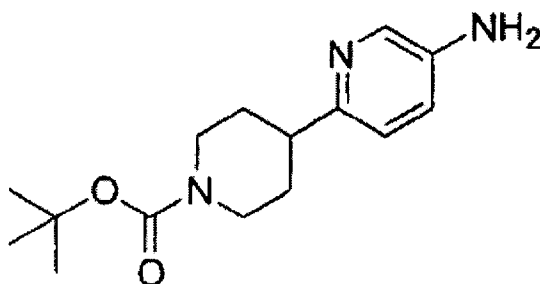
184

agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró in vacuo. El residuo resultante se sometió a cromatografía en una columna 50-g de sílice Varian MegaBond Elut con 10-25% de EtOAc-hexano para producir 226 mg (75%) del compuesto del título como un sólido de color amarillo claro:

5 Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$, 306.1 ($\text{M}+\text{H}$), encontrado 305.7.

b) éster ter-butílico del ácido 5-Amino-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico

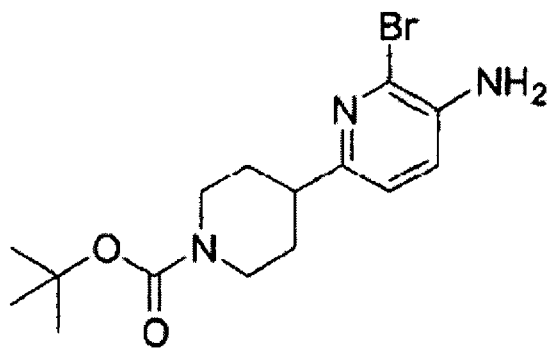
10



Una solución de 226 mg (0.740 milimoles) éster ter-butílico del
15 ácido 5-nitro-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (como se preparó en el paso previo) en 15 mL de MeOH se trató con 110 mg de Pd/C al 10% (Degussa tipo E101-NE/W, Aldrich, 50% en peso de agua) y 1 atmósfera H_2 a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se lavó con MeOH. La concentración produjo 220 mg (107%) del
20 compuesto del título como un sólido vidrioso incoloro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$, 278.2 ($\text{M}+\text{H}$), encontrado 278.0.

c) Ester ter-butílico del ácido 5-Amino-6-bromo-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico

5



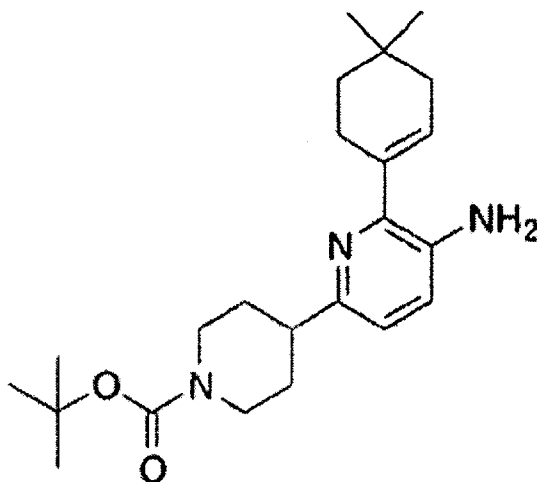
Una solución de 220 mg (0.793 milimoles) de éster ter-butílico del ácido 5-amino-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (como se preparó en el paso previo) en 10 mL CH₂Cl₂ se trató con 134 mg (0.753 milimoles) N-bromosuccinimida a temperatura ambiente for 20 minutos. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con saturated acuoso NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró in vacuo. La chromatography del residuo en una columna 50-g de sílice Varian MegaBond

15 Elut column con 10-35% de EtOAc-hexanos produjo 209 mg (74%) del compuesto del título como un sólido vítreo incoloro. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 6.97 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.91 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 4.28-4.15 (br s, 2H), 4.06-3.90 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.77-2.68 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.68-1.54 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

20

d) Ester ter-butílico del ácido 5-Amino-6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-3',4',5',6'-tetrahidro-2H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico

5



10

Una solución de 209 mg (0.587 milimoles) de éster ter-butílico del ácido 5-amino-6-bromo-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (como se preparó en el paso previo) en 5 mL de tolueno y 2.5 mL de EtOH se trató con 99.3 mg (0.645 milimoles) 4,4- diciclohex-1-enilborónico acid y 2.34 mL (4.69 milimoles) de Na₂CO₃ acuoso 2 M . La mezcla se

15 desgasificó via sonicación, y se colocó bajo argon, se trató con 47.4 mg (0.0410 milimoles) Pd(PPh₃)₄, y se calentó a 80°C por 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron in vacuo.

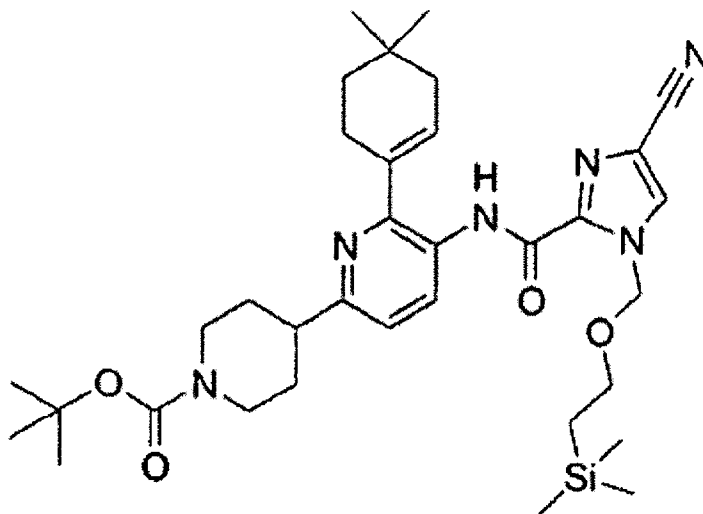
20

La cromatografía del residuo en una columna 50-g sílice varian MegaBond Elut con 25% de EtOH-hexanos produjo 150 mg (66%) del compuesto del título como un sólido espumoso de color blanco. Espectro de

masas (ESI, m/z): calculado para C₂₃H₃₅N₃O₂, 386.3 (M+H), encontrado 386.3

e) éster ter-butílico del ácido 5-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico

10



15

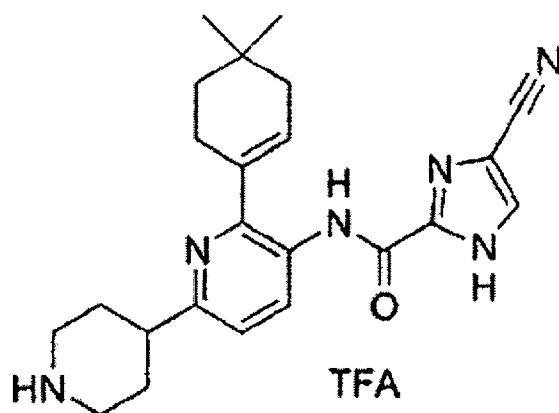
Una solución de 150 mg (0.389 milimoles) éster ter-butílico del ácido 5-amino-6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (como se preparó en el paso previo) en 15 mL de CH₂Cl₂ se trató con 131 mg (0.428 milimoles) de sal potásica de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato (como se preparó en el ejemplo 3, paso (b)), 272 mg (0.584 milimoles) PyBroP, y 203 μ L (1.17 milimoles) DIEA a temperatura ambiente por 3 horas. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró in vacuo. La cromatografía del residuo on una

50-g silica Varian MegaBond Elut la columna con 50% EtOAc-hexanos produjo 215 mg (87%) de El compuesto del título como un sólido de color blanco. Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₃₄H₅₀N₆O₄Si, 635.4 (M+H), encontrado 635.3.

5

f) sal del ácido trifluoroacético de [6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

10



15

Una solución de 215 mg (0.339 milimoles) 5-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-ácido carboxílico éster ter-butílico (como se preparó en el paso previo) en 10 mL de CH₂Cl₂ se trató con tres gotas de MeOH y 3 mL de TFA a temperatura ambiente por 4 hora. Se añadió MeOH (10 mL) y los solventes se evaporaron in vacuo. La cromatografía del residuo residuo en una columna 50-g silica Varian MegaBond Elut con 10% de MeOH-CH₂Cl₂ produjo 210 mg (97%) del compuesto del título como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CD₃OD; 400

20

MHz): δ 8.59 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.04 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.02-5.93 (m, 1H), 3.58-3.48 (m, 2H), 3.32-3.03 (m, 3H), 2.54-2.42 (m, 2H), 2.23-2.02 (m, 6H), 1.11 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $C_{23}H_{28}N_6O$, 405.2 ($M+H$), encontrado 405.2.

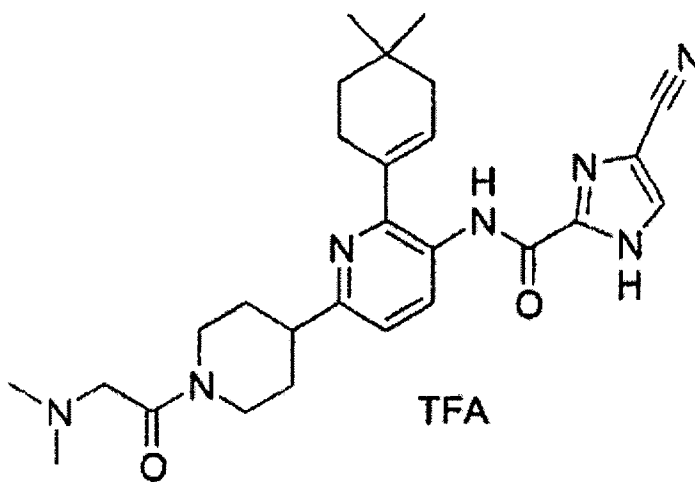
5

EJEMPLO 55

sal del ácido trifluoroacético de [1'-(2-dimetilamino-acetil)-6-(4,4-dimetil-
ciclohex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida del
ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

10

15



Una suspensión de 20.9 mg (0.203 milimoles) N,N-dimetilglicina en 4 mL de CH_2Cl_2 se trató con 49.8 mg (0.197 milimoles) cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOP-Cl) y 75 μ L (0.54 milimoles) de Et_3N a temperatura ambiente por 1 hora. Luego la mezcla se trató con 70.0 mg (0.135 milimoles) de [6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida trifluoroacetato del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 54, paso (f)) a temperatura

190

190

ambiente por 18 horas. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante FR-CLAR (C 18) con 10-80% de CH₃CN en 0.1% de TFA/H₂O durante 30 minutos para producir 34.9 mg (53%) del compuesto del

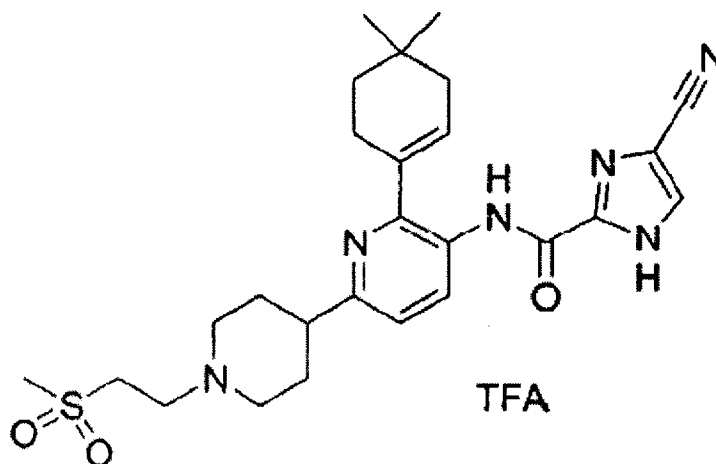
5 título como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CD₃OD; 400 MHz): δ 8.38 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.05 (s, 1H), 7.33 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.05-5.98 (m, 1H), 4.68 (d, 1H, J = 15.2 Hz), 3.82 (d, 1H, J = 15.2 Hz), 3.16-3.05 (m, 1H), 3.01-2.94 (m, 6H), 2.52-2.40 (m, 2H), 2.39 (s, 6H), 2.17-2.10 (m, 2H), 2.09-1.87 (m, 2H), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.12 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para

10 C₂₇H₃₅N₇O₂, 490.3 (M+H), encontrado 490.4.

EJEMPLO 56

sal del ácido trifluoroacético de [6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-1'-(2-
metansulfonil-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexhidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida del

15 ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



192

Una solución de 70.0 mg (0.135 milimoles) de [6-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 54, paso (f)) en 10 mL de CH₂Cl₂ se trató con 32.7 mg (0.162 milimoles) de 2-metansulfonil-etil ester ácido metansulfónico (como se preparó en el ejemplo 40, paso (a)) y 70.5 uL (0.405 milimoles) de DIEA a temperatura ambiente por 6 horas. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante FR-CLAR (C 18) con 20-60% de CH₃CN en 0.1% de TFA/H₂O durante 30 minutos para producir 48 mg (85%) del compuesto del título como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CD₃OD; 400 MHz): δ 8.65 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.05 (s, 1H), 7.34 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.05-5.98 (m, 1H), 3.85-3.66 (m, 6H), 3.29-3.21 (m, 2H), 3.20-3.01 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.53-2.45 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 4H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.62 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 1.1 1 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₆H₃₄N₆O₃S, 511.2 (M+H), encontrado 511.3.

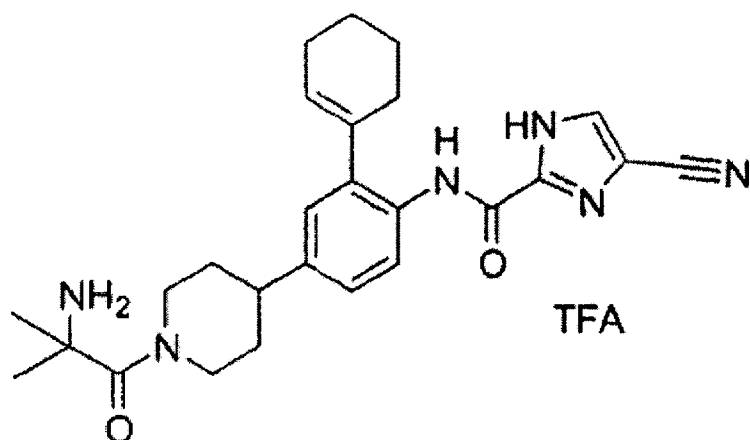
192

EJEMPLO 57

**sal del ácido trifluoroacético de {4-[1-(2-amino-2-metil-propionil)-
piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida del ácido 5-ciano-1H-
imidazol-2-carboxílico**

5

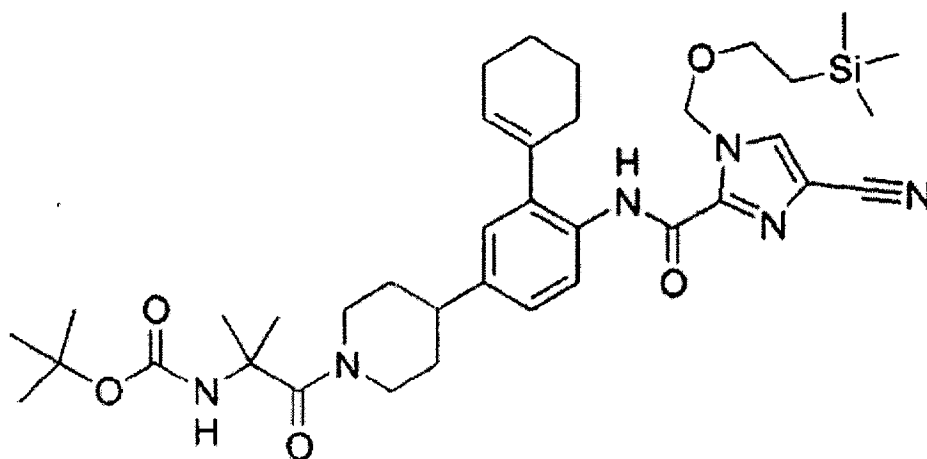
10



a) éster ter-butílico del ácido {2-[4-(4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-
etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidin-1-
il]-1,1-dimetil-2-oxo-etil}-carbámico

15

20



A una solución de éster ter-butílico del ácido 4-(4-{[4-ciano-1-(2-
trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-ciclohex-1-enil-fenil)-

piperidina-1-carboxílico (231 mg, 0.380 milimoles) (como se preparó en el ejemplo 14, paso (a)) en 2.5 mL de DCM y 0.4 mL de EtOH se le añadieron 700 uL de TFA y la solución se agitó por 3 horas a 25°C. La reacción se diluyó con 4 mL de EtOH y luego se concentró para producir casi una mezcla 2: 1 de
5 sal del ácido trifluoroacético (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 5-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico con respecto a la materia prima mediante ¹H-RMN y LC/MS las cuales se utilizaron en el siguiente paso sin purificación adicional. La mezcla en 3 mL de DCM se añadió a una solución del ácido 2-ter-butoxicarbonilamino-2-metil-
10 propiónico (53 mg, 0.70 milimoles), DIEA (122 uL, 0.700 milimoles) y PyBroP (144 mg, 0.300 milimoles) en 3 mL de DCM y la reacción se agitó a 25°C durante toda la noche. La reacción se diluyó con EtOAc (25 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 25 mL) y salmuera (25 mL) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró. La purificación del residuo
15 mediante CLAR preparativa (50% de EtOAc-hexanos) produjo 40 mg (15%) del compuesto del título como un sólido de color blanco. Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₃₇H₅₅N₆O₅Si, 691.3 (M+H), encontrado 691.1.

b) sal del ácido trifluoroacético de {4-[1-(2-amino-2-metil-
20 propionil)- }piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-1-carboxílico

A una solución de éster ter-butilico del ácido {2-[4-(4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-ciclohex-1-enil-

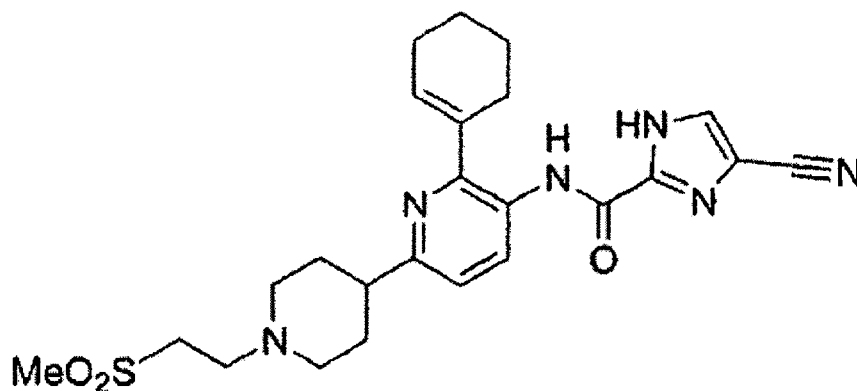
fenil)-piperidin-1-il]-1,1-dimetil-2-oxo-etil}-carbámico (40 mg, 0.050 milimoles) en 2 mL de DCM y 20 uL de EtOH se le añadieron 1.5 mL de TFA. La solución se agitó por 3 horas a 25°C, se diluyó con 2 mL de EtOH y se concentró in vacuo. La titulación del residuo con éter produjo 8.4 mg (29%) del compuesto
 5 del título como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CD₃OD ; 400 MHz): δ 8.10 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.00 (s, 1H), 7.16 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.07 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.55 - 4.48 (m, 1H), 3.30 (s, 6H), 2.89-2.87 (m, 2H), 2.40-2.25 (m, 4H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.86- 1.83 (m, 6H), 1.64-1.61 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₆H₃₃N₆O₂, 461.2 (M+H), encontrado 461.3.

10

EJEMPLO 58

[6-ciclohex-1-enil-1'-(2-metansulfonil-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-
[2,4']bipiridinil-5-il]-amide del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

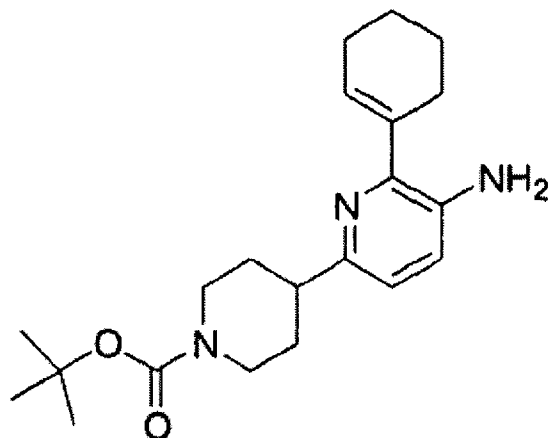
15



20

a) éster ter-butilico del ácido 5-amino-6-ciclohex-1-enil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico

5



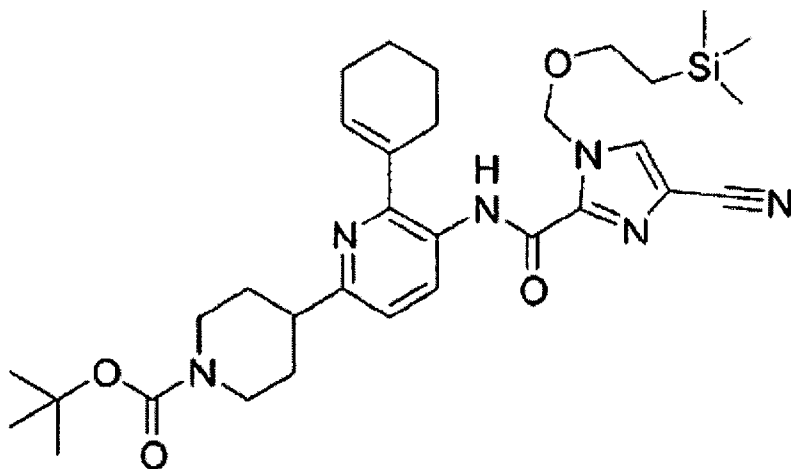
A una mezcla de éster ter-butílico del ácido 5-amino-6-bromo-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (331 mg, 0.93 milimoles) (como se preparó en el ejemplo 54, paso (c)) y ácido ciclohexen-1-il borónico (141 mg, 1.11 milimoles) en 5 mL de EtOH, 10 mL de tolueno y 5 mL de Na₂CO₃ 2 M, se le añadió Pd(PPh₃)₄ (107 mg, 0.0930 milimoles) y el resultado se calentó a 80°C por 16 horas. La reacción se diluyó con 100 mL de eter y 100 mL de salmuera y las capas se separaron. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró in vacuo. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 30-60% de éter-hexanos) produjo 248 mg (74%) del compuesto del título como un aceite de color café claro. LC-MS (ESi, m/z): Calculado para C₂₁H₃₂N₃O₂ (M+H), 358.2, encontrado 358.1.

20

b) éster ter-butílico el ácido 5-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-6-ciclohex-1-enil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico

102

5

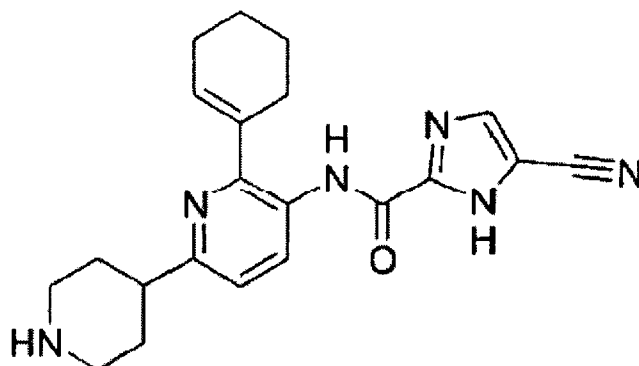


A una solución de sal potásica de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-
10 etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato (296 mg, 0.970 milimoles) (como se
preparó en el ejemplo 3, paso (d)) en 8 mL de DCM se le añadió DIEA (291
uL, 1.72 milimoles) y PyBroP (512 mg, 1.10 milimoles), y la reacción se agitó a
25°C por 15 minutos. Una solución de éster ter-butílico del ácido 5-amino-6-
ciclohex-1-enil- 3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (233 mg,
15 0.65 milimoles) (como se preparó en el paso previo) en 4 mL DCM se le
añadió y la reacción se agitó durante toda la noche a 25°C. La reacción se
diluyó con EtOAc (25 mL) y se lavó con NaHCO₃ (1 x 25 mL) y salmuera (25
mL) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y luego se concentró. El
residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 5% de
20 MeOH-CHCl₃) para producir 167 mg (40%) del compuesto del título como un
sólido de color blanco. Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para
C₃₂H₄₆N₆O₄Si, 607.3 (M+H), encontrado 607.3.

197

c) Sal del ácido trifluoroacético de (6-ciclohex-1-enil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il)-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

5



10

El compuesto del título se preparó a partir de éster ter-butilico del ácido 5-[[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino]-6-ciclohex-1-enil-3',4',5',6'-tetrahidro-2H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (167 mg, 0.27 milimoles) utilizando un procedimiento similar al del ejemplo 14, paso (b) para producir 57 mg (43%) del compuesto del título como un sólido de color blanco. LC-MS (ESI, m/z): Calculado para C₂₁H₂₄N₆O, 377.2 (M+H), encontrado 377.2.

15

d) [6-ciclohex-1-enil-1'-(2-metansulfonil-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il)-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico

20

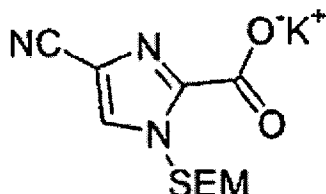
A una pasta aguada de sal del ácido trifluoroacético de (6-ciclohex-1-enil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il)-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (57 mg, 0.11 milimoles) en 5 mL de DCM se le

añadió DIEA (50.4 uL, 0.290 milimoles) seguido por 30.5 mg (0.150 milimoles) de 2-metansulfonil-etil éster del ácido metansulfónico (como se preparó en el ejemplo 40, paso (a)). La reacción se dejó agitar durante toda la noche, se diluyó con 20 mL de DCM, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 20 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La purificación mediante CLAR preparativa (gel de sílice, 40% de EtOAc-hexanos) produjo 22.3 mg (40%) del compuesto del título como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (DMSO; 400 MHz): δ 10.02 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.96 (s, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.02-2.99 (m, 3H), 2.73 (t, 2H, J = 2.7 Hz), 2.39-2.37 (m, 2H), 2.11-2.05 (m, 4H), 1.85-1.64 (m, 10H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₄H₃₁N₆O₃S, 483.2 (M+H), encontrado 483.3.

EJEMPLO 59

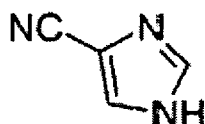
Un método alternativo para la síntesis de intermediario descrito en el ejemplo 3 se describe a continuación.

Sal potásica del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico



a) 1H-Imidazole-4-carbonitrilo

200

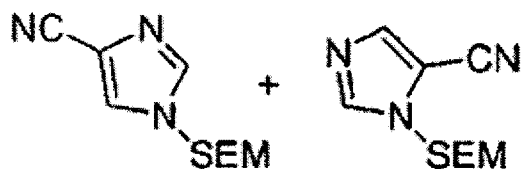


Un matraz de fondo de redondo, con cuatro cuellos de 22-L,
5 equipado con un agitador mecánico, a temperature sonda, un condensador, y
un embudo adicional con una entrada de nitrógeno se cargó con 1H-imidazol-
4-carboxaldehído (Aldrich, 1.10 kg, 11.5 moles) y piridina (3.0 L, 3.0 moles). El
matraz de reacción se enfrió a 8°C con un baño con hielo y lentamente se
añadió clorhidrato de hidroxilamina (871 g, 12.5 moles) en porciones para
10 mantener la temperatura interna por debajo de 30°C. La reacción se dejó
enfriar a temperatura ambiente y se agitó por 2 horas a temperatura ambiente.
La solución de color amarillo rápido resultante se calentó a 80°C con una
camisa de calentamiento y se añadió anhídrido acético (2.04 L, 21.6 mol) gota
a gota durante 200 minutos para mantener la temperatura por debajo de
15 110°C durante la adición. La mezcla de reacción se calentó a 100°C por 30
minutos, después de dicho tiempo se dejó enfriar a ambient temperature y
luego se enfrió adicionalmente en un baño con hielo. El pH se ajustó a 8.0 (pH
metro) mediante la adición de 25% en peso de NaOH (5.5 L) a tal proporción
que la temperatura interna se mantuvo por debajo de 30°C. La mezcla de
20 reacción se transfirió entonces dentro de un embudo de separación de 22-L y
se extrajo con acetato de etilo (6.0 L). La capa orgánica combinada se lavó
con salmuera (2 x 4.0 L), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró hasta
secar bajo presión reducida a 35°C para producir el producto sin purificar

200

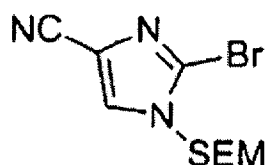
como un semisólido de color amarillo. El semisólido resultante se suspendió suspendió en tolueno (3.0 L) y se agitó por 1 hora, tiempo después del cual se filtró para producir un sólido de color amarillo claro, el cual se resuspendió en tolueno (3.0 L) y se agitó por 1 hora. La pasta aguada resultante el filtrado y el
5 concentrado se lavaron con tolueno (2 x 500 mL) para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (870 g, 82%). Los espectros de ^1H y ^{13}C RMN fueron consistentes con la estructura asignada.

b) 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo y 3-(2-
10 trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-carbonitrilo



Un matraz de fondo redondo, con cuatro cuellos, de 22
15 Lequipado con una secador magnético, una sonda para temperatura, y un embudo a la adición con una entrada de nitrógeno se cargó con 1H-imidazol-4-carbonitrilo (830 g, 8.91 moles, como se preparó en el paso previo), carbonato de potasio (2.47 kg, 17.8 moles), y acetona (6.0 L). La agitación se inició y la mezcla se enfrió a 10°C con un baño con hielo. SEMCI (1.50 kg, 20 9.00 moles) se añadió a través del embudo para adición durante 210 minutos para mantener la temperatura interna por debajo de 15°C . La reacción se dejó calentar entonces la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche (20 horas). La mezcla de reacción se enfrió entonces en

15 c) 2-Bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-
carbonitrilo

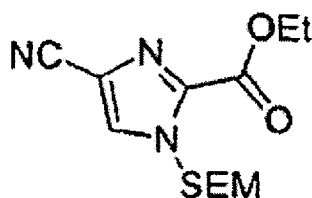


202

etoximetil)-3H-imidazol-4-carbonitrilo [600 g, 2.69 mol, como se preparó en el paso previo) y tetracloruro de carbono (1.8 L). Se inició la agitación y la mezcla se calentó a 60°C. En este momento se añadió N-bromosuccinimida (502 g, 2.82 moles) en varias porciones durante 30 minutos, lo cual resultó en una reacción exotérmica 74°C. La reacción se dejó enfriar a 60°C y se agitó adicionalmente 60°C por 1 hora. La reacción se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente y la pasta aguada resultante se filtró y el filtrado se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (4.0 L). Los elementos orgánicos se pasaron a través de un tapón de gel de sílice (8 x 15 cm, gel de sílice; 600 g) utilizando heptano/acetato de etilo 2:1 (6.0 L) como eluyente. Las fracciones que contenían el producto (basándose en el análisis TLC) se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para producir un sólido de color amarillo cristalino, el cual se filtró posteriormente y se lavó con heptano (500 mL) para producir el compuesto del título como un sólido cristalino de color blanco (593 g, 73%). Los espectros ¹H y ¹³C RMN fueron consistentes con la estructura asignada y no mostraron evidencia del regioisómero menor.

d) Ester etílico del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-1-carboxílico

20

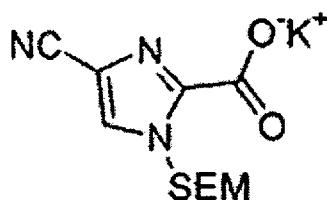


Un matraz de fondo redondo, con cuatro cuellos, de 12-L equipado con un agitador mecánico, una sonda para temperatura, y un embudo adicional con una entrada de nitrógeno se cargó con 2-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo (390 g, 1.29 moles, como se preparó en el paso previo) y tetrahidrofurano anhidro (4.0 L). La agitación se inició y la mezcla de reacción se enfrió a -50°C utilizando un baño de hielo seco/acetona. Se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2.0 M en THF, 760 mL, 1.52 moles) a través del embudo para adición durante 30 minutos para mantener la temperatura interna por debajo de -40°C . La reacción se agitó por 30 minutos adicionales a -43°C , después de este tiempo se enfrió a -78°C . Se añadió formato de cloroetilo (210 mL, 2.20 moles) a través del embudo para adición durante 10 minutos para mantener la temperatura interna por debajo de -60°C . La reacción se agitó por 40 minutos adicionales a -70°C , tiempo en el cual se removió el baño de hielo seco/acetona y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo a 0°C y se detuvo mediante la lenta adición de solución saturada de cloruro de amonio (1.8 L) a una velocidad de tal manera que la temperatura interna se mantuvo por debajo de 10°C . La mezcla de reacción se transfirió dentro de un embudo de separación de 12-L, se diluyó con acetato de etilo (4.0 L), y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 2.0 L) y se concentró bajo presión reducida a 35°C para producir un aceite de color café. El aceite sin purificar se disolvió en diclorometano (300 mL) y se purificó mediante cromatografía (15 x 22 cm, 1.5

kg de gel de sílice, heptano/acetato de etilo 10:1 a 4:1) para producir un aceite de color amarillo, el cual se disolvió en EtOAc (100 mL), se diluyó con heptano (2.0 L), y se almacenó en un refrigerador por 5 horas. La pasta aguada resultante se filtró para producir el compuesto del título como un sólido cristalino de color blanco (141 g, 37%). Los espectros ^1H y ^{13}C RMN fueron consistentes con la estructura asignada.

e) sal potásica del ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico

10



Un embudo de fondo redondo, con tres cuellos de 5-L, equipado con un agitador mecánico, una sonda para temperatura, y un embudo para adición con una entrada de nitrógeno se cargó con 5 (400 g, 1.35 moles) y etanol (4.0 L). La agitación se inició y se aplicó un baño con agua después de que todos los sólidos se habían disuelto. Una solución de KOH 6 N (214.0 mL, 1.29 moles) se añadió a través del embudo para adición durante 15 minutos para mantener la temperatura interna por debajo de 25°C y la reacción se agitó por 5 minutos a temperatura ambiente. La solución se concentró posteriormente hasta secado bajo presión reducida a 20°C para producir un sólido de color blanco. El sólido resultante se suspendió en metil t-butil éter (MTBE, 4.0 L) y se agitó por 30 minutos, después de este tiempo la pasta

aguada del filtrado y el concentrado se lavó con MTBE (1.0 L) para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco, el cual se secó adicionalmente bajo vacío a temperatura ambiente por 4 días (366 g, 89%). Los espectros ^1H RMN, ^{13}C RMN, y el espectro de masas fueron
5 consistentes con la estructura asignada. Cálculos analíticos para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{KN}_3\text{O}_3\text{Si}$: C, 43.25; H, 5.28; N, 13.76. Encontrado: C, 42.77; H, 5.15; N, 13.37. Karl Fisher: 1.3% de H_2O .

IV. Resultados

10 Se utilizó un inmunoensayos de competencia de polarización por la fluorescencia, autofosforilación, para determinar la potencia de la inhibición de c-fms exhibida por los compuestos seleccionados de fórmula I. el ensayo se llevó a cabo en microplacas negras de 96 pozos (LJL BioSystems). El regulador de pH para ensayo utilizado fue 100 mM del ácido 4-(2-
15 hidroxietil)piperazina 1-etansulfónico (HEPES), pH 7.5, 1 mM 1,4-ditio-DL-threitol (DTT), 0.01% (v/v) de Tween-20. Los compuestos se diluyeron en el regulador de pH para ensayo que contenían 4% de dimetilsulfóxido (DMSO) justo antes del ensayo. A cada pozo, se le añadieron 5 uL de compuesto seguido por la adición de 3 uL de una mezcla que contenía 33 nM de c-fms
20 (Johnson & Johnson PRD) y 16.7 mM de MgCl_2 (Sigma) en un regulador de P. H. para ensayo. La reacción de la cinasa se inició mediante la adición de 2 uL de 5 mM ATP (Sigma) en regulador de pH para ensayo. Las concentraciones finales en el ensayo fueron 10 nM c-fms, 1 mM ATP, 5 mM

207

MgCl₂, 2% de DMSO. Las reacciones control se llevaron a cabo en cada placa: en los pozos control positivos y negativos, el regulador de pH para ensayo (elaborado con 4% en DMSO) se sustituyó por el compuesto; además, los pozos control positivos recibieron 1.2 uL de ácido etilendiaminatetraacético

5 50 mM (EDTA).

Las placas se incubaron a temperatura ambiente por 45 minutos. Al término de la incubación, La reacción se detuvo con 1.2 uL de 50 mM EDTA (EDTA no se añadió a los pozos control positivos en este momento; véase lo anteriormente mencionado). Después de una incubación de 5-

10 minutos, cada pozo recibió 10 uL de una mezcla 1:1:3 de anticuerpo anti-fosfo tirosina, 10X, PTK de trazador verde, 10 X (mezclado), regulador de pH para dilución FP, respectivamente (todos a partir de Pan Vera, cat. # P2837). Las placas se cubrieron, se incubaron por 30 minutos a temperatura ambiente y se leyó la polarización de la fluorescencia en el Analyst. La calificación de los

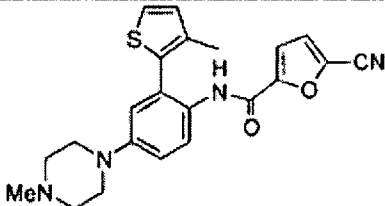
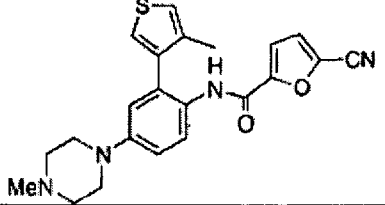
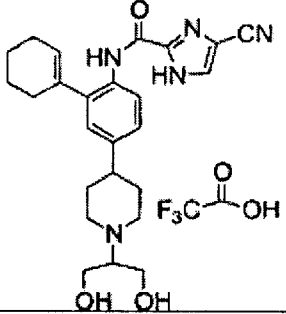
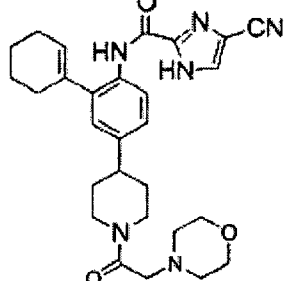
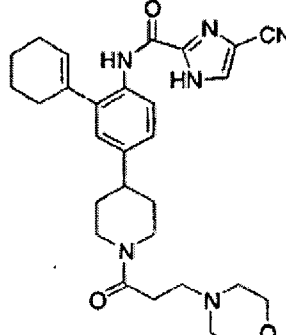
15 instrumentos fue: filtro excitador a 485 nm; filtró emisor a 530 nm; altura Z: parte media de pozo; factor G: 0.93. bajo estas condiciones, los valores de polarización de la fluorescencia para los controles positivos y negativos fueron de aproximadamente 300 y 150, respectivamente, y se utilizaron para definir la inhibición de 100% y 0% de la reacción de c-fms. Los valores IC₅₀

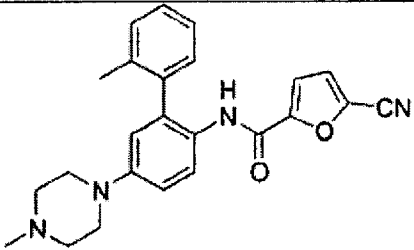
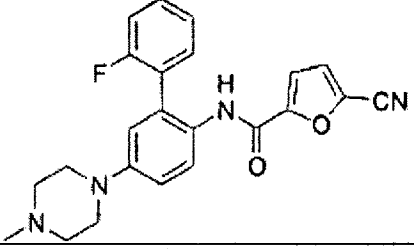
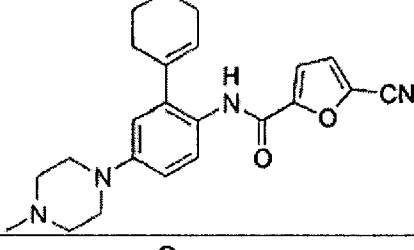
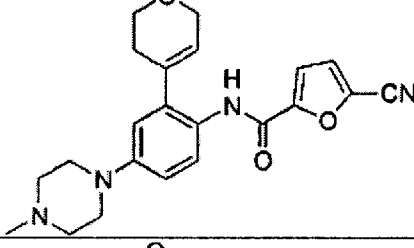
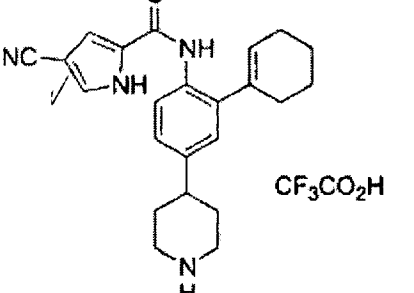
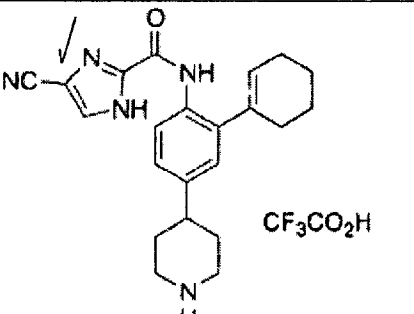
20 reportados son promedio de tres mediciones independientes.

El cuadro 1 lista los compuestos representativos de la invención.

207

CUADRO 1

Ejemplo #	Estructura	c-fms IC50 (uM)
4		0.47
5		0.95
6		0.0016
7		0.0043
8		0.001

9		0.63
10		0.9
11		0.12
12		0.06
13	 CF ₃ CO ₂ H	0.012
14	 CF ₃ CO ₂ H	0.018

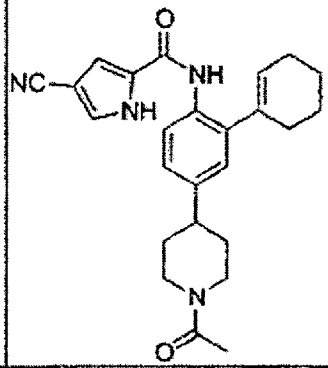
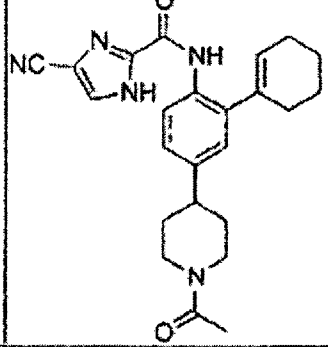
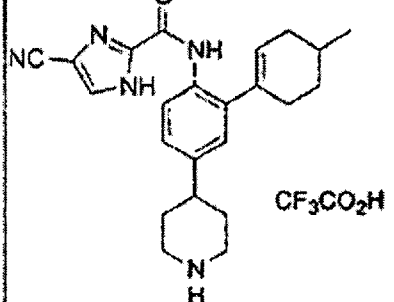
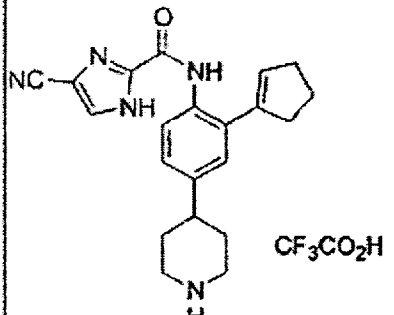
210

5

10

15

20

15		0.028
16		0.0026
17		0.00055
18		0.0082

2,5,14

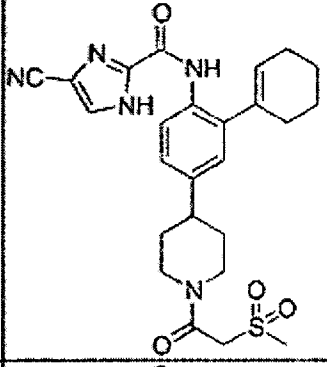
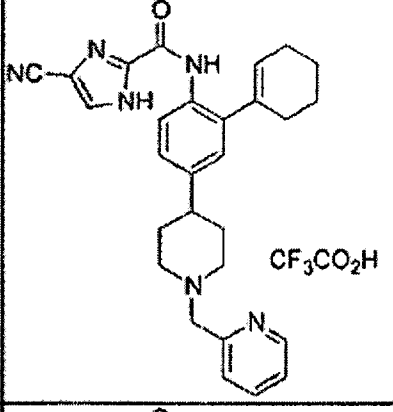
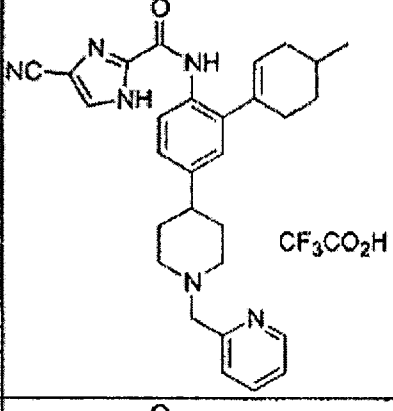
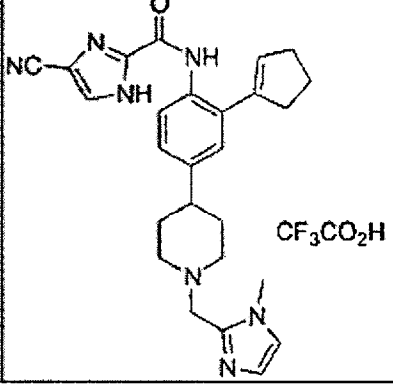
210

5

10

15

20

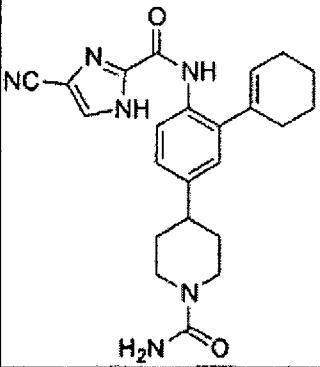
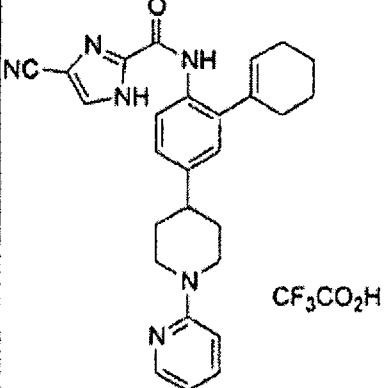
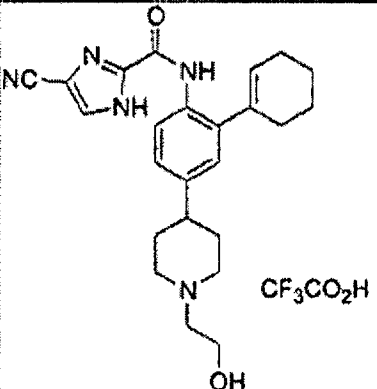
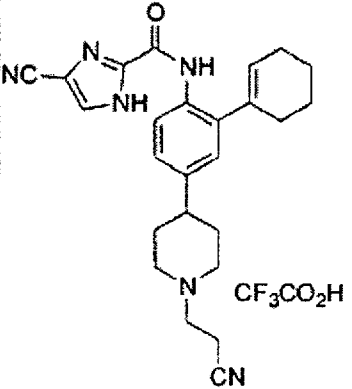
20		0.002
21		0.0024
22		0.0014
23		0.0066

5

10

15

20

24		0.0046
25		0.022
26		0.0011
27		0.0016

5

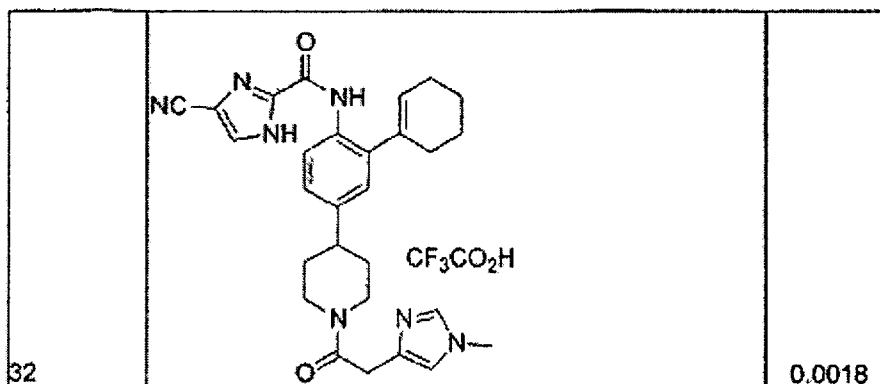
28	 <chem>NC(=O)c1ccc(cc1)NNC(=O)c2ccc(cc2)C3CCCCC3C(=O)C(F)(F)F</chem> <chem>NC(=O)c1ccc(cc1)NNC(=O)c2ccc(cc2)C3CCCCC3C(=O)C(F)(F)F</chem>	0.0014
29	 <chem>NC(=O)c1ccc(cc1)NNC(=O)c2ccc(cc2)C3CCCCC3C(=O)C(F)(F)F</chem> <chem>NC(=O)c1ccc(cc1)NNC(=O)c2ccc(cc2)C3CCCCC3C(=O)C(F)(F)F</chem>	0.0025
30	 <chem>NC(=O)c1ccc(cc1)NNC(=O)c2ccc(cc2)C3CCCCC3C(=O)C(F)(F)F</chem> <chem>NC(=O)c1ccc(cc1)NNC(=O)c2ccc(cc2)C3CCCCC3C(=O)C(F)(F)F</chem>	0.0017
31	 <chem>NC(=O)c1ccc(cc1)NNC(=O)c2ccc(cc2)C3CCCCC3C(=O)C(F)(F)F</chem> <chem>NC(=O)c1ccc(cc1)NNC(=O)c2ccc(cc2)C3CCCCC3C(=O)C(F)(F)F</chem>	0.0014

10

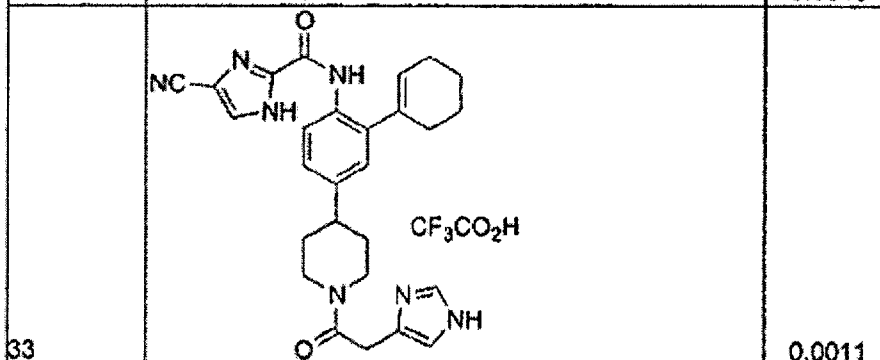
15

20

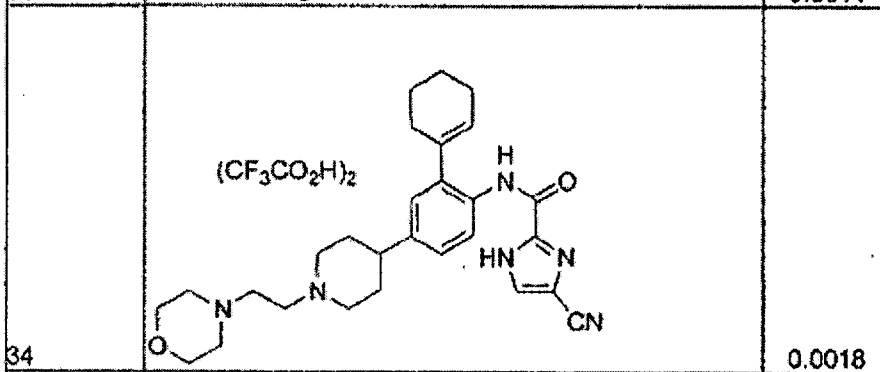
5



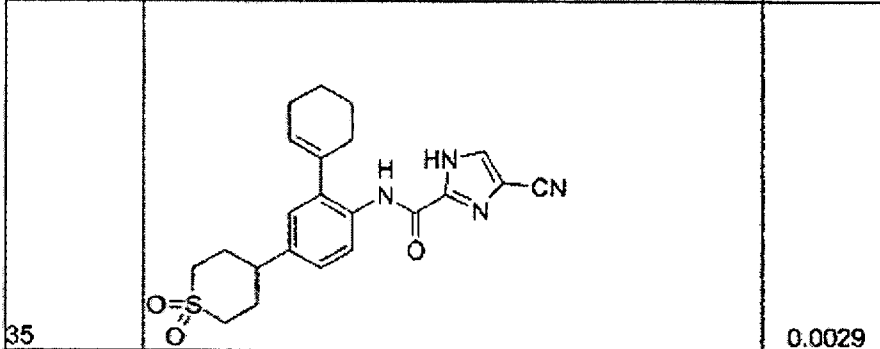
10



15



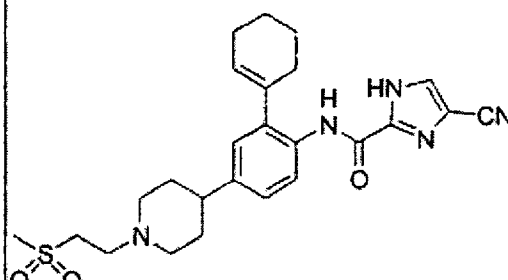
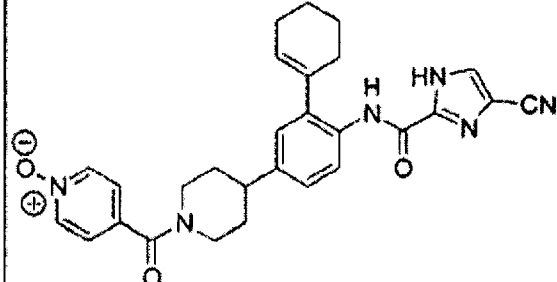
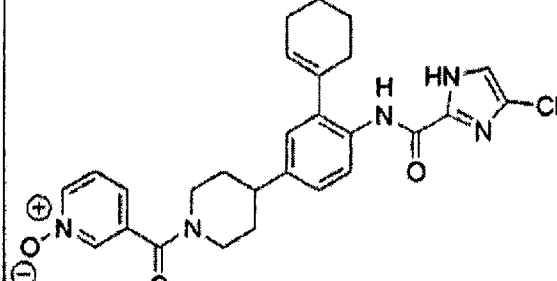
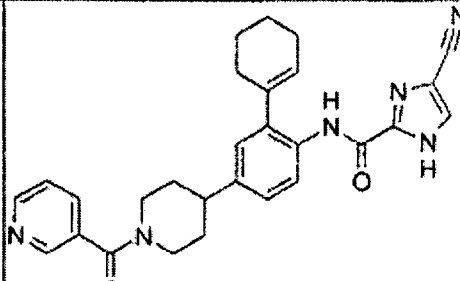
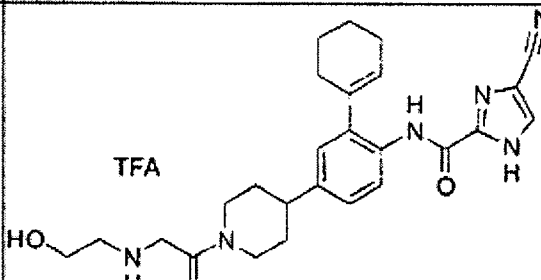
20



5	36		0.060
10	37		0.060
15	38		0.0024
	38b		0.0014
20	39		0.00095

0,95 mg.

5

40		0.0019
41		0.0013
42		0.0014
43		0.0031
44		0.00095

d, 7.3 mH

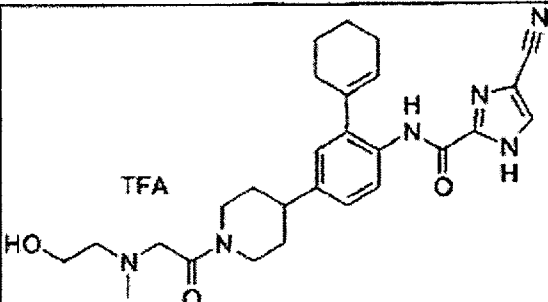
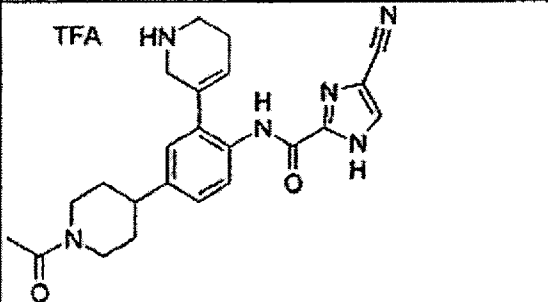
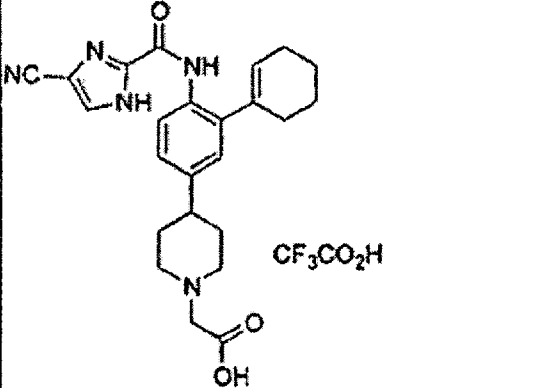
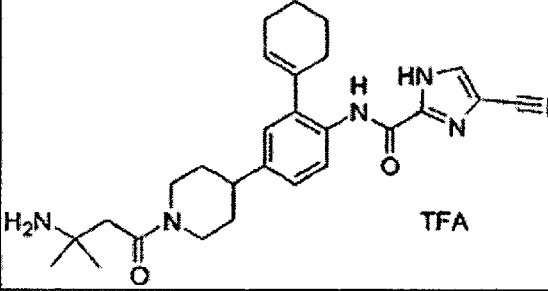
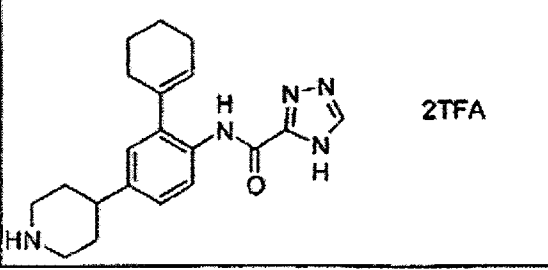
10

15

20

217

211

5	45	 TFA	0.001
	46	 TFA	N/A
10	47	 CF₃CO₂H	0.0013
15	48	 TFA	0.00064
20	49	 2TFA	0.060

0.64 n/h

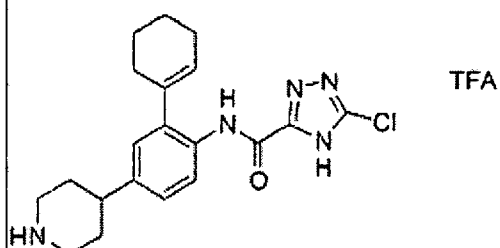
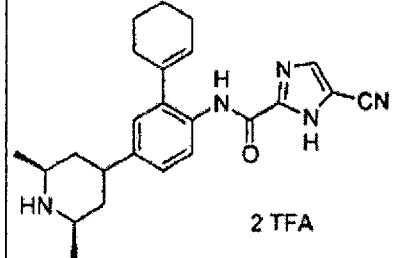
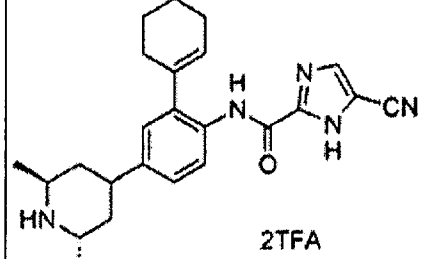
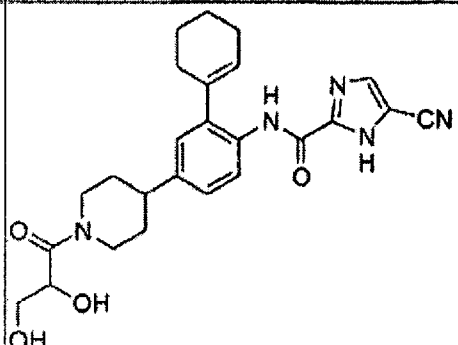
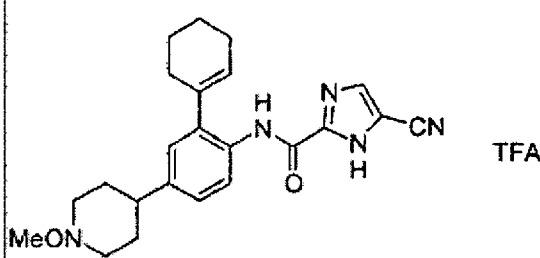
217

5

10

15

20

50	 TFA	0.060
51a	 2 TFA	0.00020
51b	 2TFA	0.0004
52	 OH	0.0012
53	 TFA	0.0053

0,2 nM

0,4 nM

5	✓		0.0008	0.8 mH
	✓		0.0007	0.7 mH
10	✓		0.001	
15			0.0013	
20	✓		0.0070	

no

Aunque la especificación precedente enseña los principios de la presente invención, con los ejemplos provistos para el propósito de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones usuales, adaptaciones/modificaciones que se encuentren dentro del alcance
5 de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

Todas las publicaciones descritas en la especificación anteriormente mencionada se incorporan en la presente invención como referencia en su totalidad.

10

15

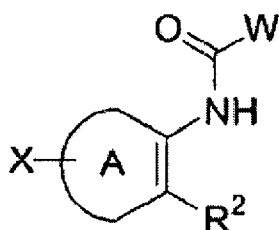
20

no

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

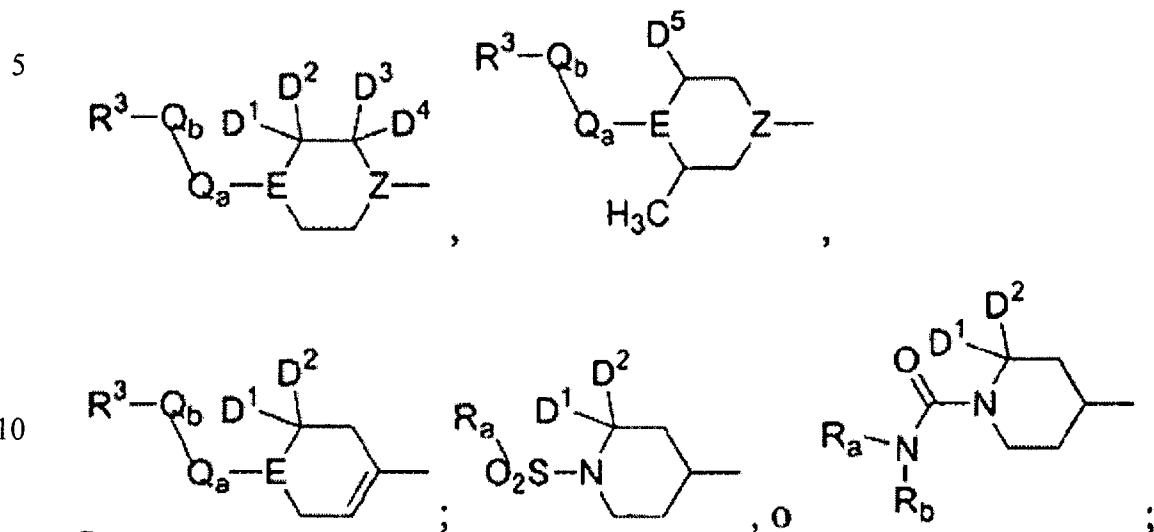
5 1.- Los compuestos novedosos de fórmula I:



10

o un solvato, hidrato, tautómeros o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde A es fenilo o piridilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno de cloro, fluoro, metilo, -N₃, -NH₂, -NH(alquil), -N(alquil)₂, -S(alquil), -O(alquil), o 4-aminofenilo; W es pirrolilo (incluyendo 1H-pirrol-2-il),
15 imidazolilo, (incluyendo 1H-imidazol-2-il), isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4 triazolilo, o furanilo (incluyendo furan-2-il), cualquiera de los cuales puede estar conectado a través de cualquier átomo de carbono, en donde el pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4 triazolilo, o furanilo puede contener una sustitución -Cl, -CN, -NO₂, -OMe, o -CF₃, conectada a cualquier otro carbono;
20 R² es cicloalquilo (incluyendo ciclohexenilo, ciclopentenilo), tiofenilo, dihidrosulfonopiranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo, o dihidropiranilo, cualquiera de los cuales puede estar independientemente sustituido con uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro, y (incluyendo 4,4-dimetil

ciclohexenilo, 4-metil ciclohexenilo, 2-metil tiofenilo, 3-metil tiofenil), con la condición de que el tetrahidropiridilo se conecte al anillo A a través de un enlace de carbono-carbono. (X) es



Z es CH o N; D¹ y D² son cada uno hidrógeno o tomados juntos forman un enlace doble a un oxígeno; D³ y D⁴ son cada uno hidrógeno o tomados juntos forman un enlace doble a un oxígeno; D⁵ es hidrógeno o -CH₃, en donde dicho -CH₃ puede estar relativamente orientado syn o anti; (R_a) y (R_b) son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo; E es N, S, O, SO o SO₂, con la condición de que E puede no ser N si las siguientes tres condiciones son simultáneamente met: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R³ es un grupo amino o un radical amino cíclico en donde el punto de unión a E es N; Q_a está ausente, -CH₂-, -CH₂CH₂-, o C(O); Q_b está ausente, -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, o C(O), con la condición de que Q_b puede no ser C(O) si Q_a es C(O), y con la condición adicional de que Q_b puede no ser -NH- si E es N y Q_a está ausente, con la condición adicional

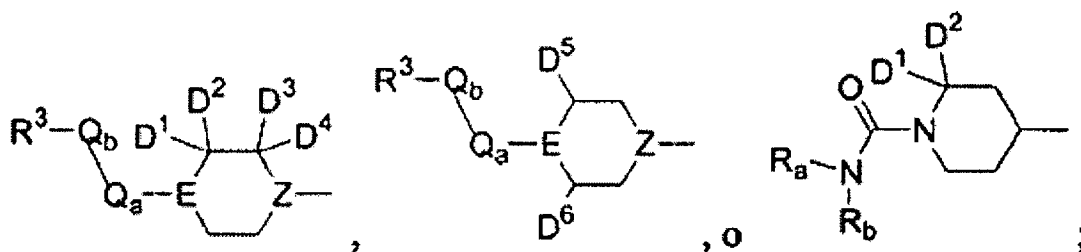
de que Q_b puede no ser -NH- si R^3 es un grupo amino o un radical amino cíclico en donde el punto de unión a Q_b es N; R^3 es hidrógeno, fenilo, hidroxialquilamino (incluyendo 2-hidroxi etilamino), (hidroxialquil)2amino, hidroxialquil(alquil)amino (incluyendo 1-hidroxiet- 2-il(metil)amino), alquilamino
5 (incluyendo metilamino), aminoalquilo (incluyendo 2-amino isopropil), dihidroxialquilo (incluyendo 1,3-dihidroxi isopropilo, 1,2-dihidroxi etil), alcoxi (incluyendo metoxi), dialquilamino (incluyendo dimetilamino), hidroxialquilo (incluyendo 1-hidroxi et-2-il), - COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂-alquil-R₄ (incluyendo -SO₂CH₃), -NH₂, o un anillo de 5 o seis miembros el cual contiene
10 al menos un heteroátomo N y opcionalmente puede contener una porción hetero adicional seleccionada a partir de S, SO₂, N, y O, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar saturado, parcialmente insaturado o aromático (incluyendo piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, y piridilo) en donde el nitrógeno aromático en el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar presente como
15 un N-óxido (incluyendo piridil N-óxido), y el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con metilo, halógeno, alquilamino, o alcoxi (incluyendo 1 metil imidazolilo); R^3 también puede estar ausente, con la condición de que R^3 no está ausente cuando E es nitrógeno; R^4 es hidrógeno, -OH, alcoxi, carboxi, carboxamido, o carbamoilo.

20 2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque W está sustituido con un -CN.

 3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque A es piridilo, el cual puede estar sustituido con

uno de cloro, fluoro, metilo, $-N_3$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquil})$, $-N(\text{alquil})_2$, $-S(\text{alquil})$, $-O(\text{alquil})$, o 4-aminofenilo; W es imidazolilo, (incluyendo 1H-imidazol-2-ilo), el cual puede contener un $-CN$; y R^2 es cicloalquilo.

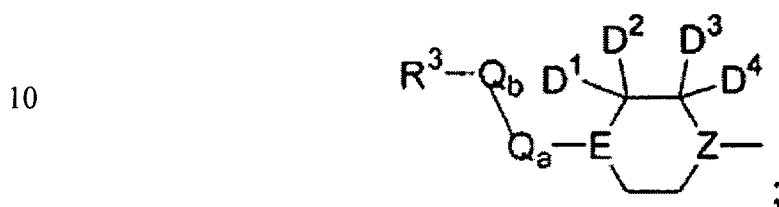
- 4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
 5 caracterizado además porque: W es imidazolilo, 1,2,4 triazolilo, o furanilo cualquiera de los cuales puede estar conectado a través de cualquier átomo de carbono, en donde el imidazolilo, 1,2,4 triazolilo, o furanilo puede contener un $-Cl$ o $-CN$, conectado a cualquier otro carbono; R^2 es cicloalquilo, tiofenilo, fenilo sustituido conalquilo de $C_{(1-3)}$, dihidropiranilo, y 1,1 -dioxo-
 10 tetrahidrotiopiranilo; X es



- 15 E es N o SO_2 , con la condición de que E puede no ser N si las siguientes tres condiciones son simultáneamente met: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R^3 es un grupo amino o un radical amino cíclico en donde el punto de unión a E es N; y R^3 es hidrógeno, fenilo, hidroxialquilamino (incluyendo 2-hidroxi etilamino), hidroxialquil(alquil)amino (incluyendo 1 -hidroxiet-2-il(metil)amino),
 20 alquilamino (incluyendo metilamino), aminoalquilo (incluyendo 2-amino isopropilo), dihidroxialquilo (incluyendo 1,3-dihidroxi isopropilo, 1,2-dihidroxi etilo), alcoxi (incluyendo metoxi), dialquilamino (incluyendo dimetilamino), hidroxialquilo (incluyendo 1 -hidroxi et-2-ilo), $-COOH$, $-CONH_2$, $-CN$, $-SO_2CH_3$,

-NH₂, o un anillo de 5 o seis miembros seleccionado a partir del grupo que consiste de: piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, y piridilo, en donde el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con metilo, halógeno, alquilamino, o alcoxi (incluyendo 1 metil imidazolilo), R³ también puede estar
5 ausente, con la condición de que R³ no está ausente cuando E es nitrógeno.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque: A es fenilo el cual puede estar sustituido con uno de cloro, fluoro, o metilo; X es



y está unido al anhidro fenilo A para al sustituyente de nitrógeno, como se ilustra en la fórmula II;



II

D³ y D⁴ son hidrógeno; E es N o SO₂, con la condición de que E puede no ser N si las siguientes tres condiciones son simultáneamente met: Q_a está
20 ausente, Q_b está ausente, y R³ es un grupo amino o un radical amino cíclico en donde el punto de unión a E es N; y R³ es hidrógeno, piperidinilo, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilamino, (hidroxialquil)₂amino, imidazolilo, 1 -metil imidazolilo, piridilo, piridil N-óxido, hidroxialquilo, -COOH, -

CONH₂, -CN, -SO₂CH₃, -NH₂, morfolinilo; R³ también puede estar ausente, con la condición de que R³ no está ausente cuando E es nitrógeno.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado además porque: A es fenilo; W es furan-2-ilo, 1H-pirrol-2-ilo, o
5 1H-imidazol-2-ilo, cualesquiera de los cuales puede estar sustituido en los 4 ó 5 carbonos con -CN; R² es cicloalquilo, dihidrosulfonopiranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo, o dihidropiranilo, cualquiera de los cuales puede estar independientemente sustituido con uno o dos de cada uno de los
10 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste de cloro, fluoro, y alquilo de C₍₁₋₃₎, con la condición de que tetrahidropiridil debe estar conectado al anillo A a través de un enlace de carbono-carbono.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque: W es 3H-2-imidazolil-4-carbonitrilo o 5-ciano-1H-pirrol-2-ilo; R² es ciclohexenilo, o ciclopentenilo, cualquiera de los cuales
15 puede estar sustituido con cloro, fluoro o uno o dos grupos alquilo de C₍₁₋₃₎; E es N, con la condición de que E puede no ser N si las siguientes tres condiciones son simultáneamente met: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R³ es un grupo amino o un radical amino cíclico en donde el punto de unión a E es N; Z es CH.

20 8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque: W es 3H-2-imidazolil-4-carbonitrilo; R³ es hidrógeno, piperidinilo, hidroxialquilamino, (hidroxialquil)₂amino, alquilamino,

dialquilamino, imidazolilo, 1-metil imidadolilo, piridinilo, piridinil N-óxido, hidroxialquilo, -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₂CH₃, -NH₂, morfolinilo.

- 9.- Un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste de: [4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-fenil]-amida del ácido 5-
 5 ciano-furan-2-carboxílico, [4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(2-metil-tiofen-3-il)-fenil]-
 amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico, [4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-
 (1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-
 carboxílico, [2-ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ ⁶-tiopiran-4-il)-fenil]-
 amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, [2-ciclohex-1-enil-4-(4-
 10 metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico, [2-(3,6-
 dihidro-2H-piran-4-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-
 furan-2-carboxílico, [2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1 λ ⁶-tiopiran-4-il)-4-
 piperidin-4-il-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, [4-(1-
 acetil-piperidin-4-il)-2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1 λ ⁶-tiopiran-4-il)-fenil]-
 15 amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, [2'-metil-5-(4-metil-
 piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico, [2'-
 fluoro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-
 carboxílico, ácido (4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-
 enil-fenil}-piperidin-1-il)-acético, a [4-(1-carbamoilmetil-piperidin-4-il)-2-ciclohex-
 20 1-enil-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, [2-(4-metil-
 ciclohex-1-enil)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-
 carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del
 ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, [2-(4-metil-ciclohex-1-enil)-4-(1-

- piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, {4-[1-(2-ciano-etil)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-
- 5 carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metansulfonil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, [2-ciclohex-1-enil-4-(1-piridin-2-ilmetil-
- 10 piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, {2-ciclopent-1-enil-4-[1-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, (2-ciclopent-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico, [2-ciclohex-
- 15 1-enil-4-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, [4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(1-oxi-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(1-oxi-piridina-4-carbonil)-
- 20 piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(3-morfolin-4-il-propionil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, amida del ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidina-1-carboxílico, 4-

- ciano-1H-imidazol-2-ácido carboxílico {2-ciclohex-1-enil-4-[1 -(piridina-3-carbonil)- piperidin-4-il]-fenil}-amida, (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidina-1-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-3H-imidazol-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, (2-ciclohex-1-enil-4-{1-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-acetil]-piperidin-4-il}-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-3-il-acetil)- piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-2-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, [4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, [2-ciclohex-1-enil-4-(1-{2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-acetil}-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético {4-[1-(3-amino-3-metil-butil)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida bis del ácido 4H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético (2-ciclohex-1-en il-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido

5-cloro-4H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético [2-ciclohex-1-enil-4-(cis-2,6-dimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida bis del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético [2-ciclohex-1-enil-4-(trans-2,6-dimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida bis del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(R)-(+)-(2,3-dihidroxi-propionil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético [2-ciclohex-1-enil-4-(1-metoxi-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético [6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético {4-[1-(2-amino-2-metil-propionil)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, [6-ciclohex-1-enil-1'-(2-metansulfonil-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético [1'-(2-dimetilamino-acetil)-6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético [6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-1'-(2-metansulfonil-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado además porque se selecciona a partir del grupo que consiste

de: [4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-furan-2- carboxílico, y [4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(2-metil-tiofen-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico, y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque se selecciona a partir del grupo que consiste de: [4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-(1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-ácido carboxílico, [2-ciclohex-1-enil-4-(1,1 -dioxo-hexahidro- 116- tiopiran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-
10 carboxílico, [2-ciclohex-1-enil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico, [2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico, [2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-116-tiopiran-4-il)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, [4-(1 -acetil-piperidin-4-il)-2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-
15 tetrahidro-116-tiopiran-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, [2'-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida del ácido 5-ciano-furan-2- carboxílico, y [2'-fluoro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida del ácido 5-ciano-furan-2-ácido carboxílico, y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque se selecciona a partir del grupo que consiste de: ácido (4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidin-1-il)- acético, [4-(1-carbamoilmetil-piperidin-4-il)-2- ciclohex-1-

enil-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, [2-(4-metil-ciclohex-1-enil)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-ácido carboxílico, [2-(4-metil-ciclohex-1-enil)-4-(1-
5 -piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, {4-[1-(2-ciano-etil)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-
10 amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-ácido carboxílico, (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metansulfonil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-ácido carboxílico, [2-ciclohex-1-enil-4-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,
15 {2-ciclopent-1-enil-4-[1-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-ácido carboxílico, (2-ciclopent-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico, [2-ciclohex-1-enil-4-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-fenil]-
20 amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, y [4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico, y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además porque se selecciona a partir del grupo que consiste de: {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(1-oxi-piridina-3- carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1 -(1 -oxi-
5 piridina-4- carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1 -(3-morfolin-4-il- propionil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, amida del ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil} -piperidina- 1-ácido carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(piridina-3-carbonil)- piperidin-4-il]-
10 fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil} -piperidina-1-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-3H-imidazol-4-il- acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-4-il-acetil)- piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido
15 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, (2-ciclohex-1-enil-4-{l -[2-(l -metil- 1H-imidazol-4-il)-acetil]-piperidin-4-il}-fenil)-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-3-il-acetil)- piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metansulfonil- acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-
20 2-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1 -(2-piridin-2-il-acetil)- piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2- carboxílico, y [4-(1 -acetil -piperidin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, y

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

14.- Un compuesto el cual es: [2-ciclohex-1-enil-4-(1- {2-[(2-hidroxi-etil)- metil-amino]-acetil}-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15.- Un compuesto el cual es: {2-ciclohex-1-enil-4-[1 -(2-dimetilamino- acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

16.- Un compuesto el cual es: {2-ciclohex-1-enil-4-[1 -(2-morfolin-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

17.- Un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste de: sal del ácido trifluoroacético de {4-[1-(3-amino-3-metil-butil)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida bis sal del ácido trifluoroacético del ácido 4H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico, (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida sal del ácido trifluoroacético del ácido 5-cloro-4H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico, sal del ácido bis trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(cis-2,6-dimetil- piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, sal del ácido bis trifluoroacético [2-ciclohex-1-enil-4-(trans-2,6-dimetil-

piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(R)-(+)-(2,3-dihidroxi-propionil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(1-metoxi-piperidin-4-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético de [6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético de {4-[1-(2-amino-2-metil-propionil)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, y [6-ciclohex-1-enil-1'-(2-metansulfonil-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida del ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

18.- Un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste de: {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético de [1'-(2-dimetilamino-acetil)-6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, y sal del ácido trifluoroacético de [6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-1'-(2-metansulfonil-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida del ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

19.- Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de conformidad con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20.- Una forma de dosis farmacéutica que comprende un
5 vehículo farmacéuticamente aceptable y de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 10 g de al menos un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

21.- La forma de dosis de conformidad con la reivindicación 20, caracterizada además porque se adapta para administración parenteral u oral.

10 22.- Un método para inhibir la actividad de la proteína tirosina cinasa, que comprende poner en contacto la cinasa con una cantidad inhibidora efectiva de al menos un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

23.- El método de conformidad con la reivindicación 22,
15 caracterizada además porque la proteína tirosina cinasa es c-fms.

24.- Un método para el tratamiento de la inflamación en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

20 25.- Un método para el tratamiento de un cáncer en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

26.- Un método para el tratamiento de una enfermedad cardiovascular en un mamífero, comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

5 27.- Un método para el tratamiento de enfermedades con un componente inflamatorio incluyendo glomerulonefritis, enfermedad de intestino inflamatorio, falla de la prótesis, sarcoidosis, enfermedad pulmonar obstructiva congestiva, asma, pancreatitis, infección por VIH, psoriasis, diabetes, angiogénesis relacionada con el tumor, degeneración macular relacionada con
10 la edad, retinopatía diabética, restenosis, esquizofrenia o demencia de Alzheimer en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

 28.- Un método para el tratamiento de dolor, incluyendo dolor
15 esquelético ocasionado por metástasis tumoral o osteoartritis, o dolor visceral, inflamatorio, y neurogénico en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que necesita de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

 29.- Un método para el tratamiento de osteoporosis, enfermedad
20 de Paget, y otras enfermedades en las cuales la reabsorción ósea media la morbilidad incluyendo artritis, falla de la prótesis, sarcoma osteolítico, mieloma, y metástasis tumoral al hueso, que comprende administrar al mamífero que

necesita de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

30.- Un método para el tratamiento y prevención de metástasis a partir de cáncer ovárico, cáncer uterino, cáncer de mama, cáncer de colon, 5 cáncer de estómago, leucemia de célula pilosa y carcinoma de pulmón no de célula pequeña, que comprende administrar al mamífero que necesita de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

31.- Un método para el tratamiento de enfermedades 10 autoinmunes tales como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple, o uveitis, que comprende administrar al mamífero que necesita de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY model] Version 3.50 (Build 0002.175)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	PRD2368
I	Title of Invention	INHIBITORS OF C-FMS KINASE
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.
II-5	Address	TURNHOUTSEWEG 30 2340 BEERSE Belgium
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No.	610-240-8006
II-9	Facsimile No.	610-651-6940
II-10	e-mail	ysterch@corus.jnj.com
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	ILLIG, Carl
III-1-5	Address	25 Jonathan Drive PHOENIXVILLE, Pennsylvania 19460 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	BALLENTINE, Shelley
III-2-5	Address	35 Meadow Lane LANSDALE, Pennsylvania 19446 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	CHEN, Jinsheng
III-3-5	Address	11 FAIRWIND LANE EXTON, Pennsylvania 19341 United States of America
III-3-6	State of nationality	CN
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	MEEGALLA, Sanath
III-4-5	Address	3822 HIGHLAND DRIVE BOOTHWYN, Pennsylvania 19061 United States of America
III-4-6	State of nationality	LK
III-4-7	State of residence	US
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	RUDOLPH, M
III-5-5	Address	3820 WEST BRANDON WAY DOYLESTOWN, Pennsylvania 18901 United States of America
III-5-6	State of nationality	US
III-5-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	WALL, Mark
III-6-5	Address	221 GREEN BANK WAY HARLEYSVILLE, Pennsylvania 19438 United States of America
III-6-6	State of nationality	US
III-6-7	State of residence	US
III-7	Applicant and/or inventor	
III-7-1	This person is	applicant and inventor
III-7-2	Applicant for	US only
III-7-4	Name (LAST, First)	WILSON, Ken
III-7-5	Address	639A S. ORANGE STREET MEDIA, Pennsylvania 19063 United States of America
III-7-6	State of nationality	US
III-7-7	State of residence	US
III-8	Applicant and/or inventor	
III-8-1	This person is	applicant and inventor
III-8-2	Applicant for	US only
III-8-4	Name (LAST, First)	DESJARLAIS, Renee
III-8-5	Address	11 CORNWALL CIRCLE SAINT DAVIDS, Pennsylvania 19087 United States of America
III-8-6	State of nationality	US
III-8-7	State of residence	US
III-9	Applicant and/or inventor	
III-9-1	This person is	applicant and inventor
III-9-2	Applicant for	US only
III-9-4	Name (LAST, First)	MOLLOY, Christopher
III-9-5	Address	409 SWEETWATER CT YARDLEY, Pennsylvania 19067 United States of America
III-9-6	State of nationality	US
III-9-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-10	Applicant and/or inventor	
III-10-1	This person is	applicant and inventor
III-10-2	Applicant for	US only
III-10-4	Name (LAST, First)	MANTHEY, Carl
III-10-5	Address	616 COMSTOCK AVE DOWNINGTOWN, Pennsylvania 19335 United States of America
III-10-6	State of nationality	US
III-10-7	State of residence	US
III-11	Applicant and/or inventor	
III-11-1	This person is	applicant and inventor
III-11-2	Applicant for	US only
III-11-4	Name (LAST, First)	FLORES, Christopher
III-11-5	Address	107 VERONICA LANE LANSDALE, Pennsylvania 19446 United States of America
III-11-6	State of nationality	US
III-11-7	State of residence	US
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence	agent
	The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	
IV-1-1	Name (LAST, First)	STERCHO, Yuriy
IV-1-2	Address	Johnson & Johnson 145 King of Prussia Road RADNOR, Pennsylvania 19087 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	610-240-8006
IV-1-4	Facsimile No.	610-651-6940
IV-1-5	e-mail	YSterch@corus.jnj.com
IV-1-6	Agent's registration No.	33797
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	

247.

242

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

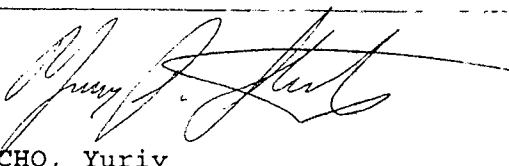
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	22 October 2004 (22.10.2004)	
VI-1-2	Number	60/621,211	
VI-1-3	Country	US	
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VII-1	International Searching Authority Chosen	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (ISA/US)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	6	✓
IX-2	Description	148	-
IX-3	Claims	21	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	176	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	IPCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	

243

243

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

X-1	Signature of applicant, agent or common representative	
X-1-1	Name (LAST, First)	STERCHO, Yuriy
X-1-2	Name of signatory	
X-1-3	Capacity	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/US
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
4 May 2006 (04.05.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/047277 A2(51) International Patent Classification:
A61K 31/4439 (2006.01)616 Comstock Ave, Downingtown, PA 19335 (US).
FLORES, Christopher [US/US]; 107 Veronica Lane,
Lansdale, PA 19446 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2005/037868

(74) Agent: **STERCHO, Yuriy**; Johnson & Johnson, 1 John-
son & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933 (US).

(22) International Filing Date: 20 October 2005 (20.10.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/621,211

22 October 2004 (22.10.2004)

US

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. [BE/BE];
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

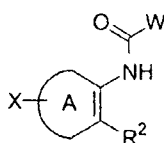
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **ILLIG, Carl**
[US/US]; 25 Jonathan Drive, Phoenixville, PA 19460 (US).
BALLENTINE, Shelley [US/US]; 35 Meadow Lane,
Landsdale, PA 19446 (US). **CHEN, Jinsheng** [CN/US];
11 Fairwind Lane, Exton, PA 19341 (US). **MEEGALLA,**
Sanath [LK/US]; 3822 Highland Drive, Boothwyn,
PA 19061 (US). **RUDOLPH, M.** [US/US]; 3820 West
Brandon Way, Doylestown, PA 18901 (US). **WALL,**
Mark [CA/US]; 221 Green Bank Way, Harleysville, PA
19438 (US). **WILSON, Ken** [US/US]; 639A S. Orange
Street, Media, PA 19063 (US). **DESJARLAIS, Renee**
[US/US]; 11 Cornwall Circle, Saint Davids, PA 19087
(US). **MOLLOY, Christopher** [US/US]; 409 Sweetwater
Ct, Yardley, PA 19067 (US). **MANTHEY, Carl** [US/US];

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that reportFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: INHIBITORS OF C-FMS KINASE



(I)

(57) Abstract: The invention is directed to compounds of Formula (I): wherein A, X, R² and W are set forth in the specification, as well as solvates, hydrates, tautomers and pharmaceutically acceptable salts thereof, that inhibit protein tyrosine kinases, especially c-fms kinase. Methods of treating autoimmune diseases; and diseases with an inflammatory component; treating metastasis from ovarian cancer, uterine cancer, breast cancer, colon cancer, stomach cancer, hairy cell leukemia and non-small lung carcinoma; and treating pain, including skeletal pain caused by tumor metastasis or osteoarthritis, or visceral, inflammatory, and neurogenic pain; as well as osteoporosis, Paget's disease, and other diseases in which bone resorption mediates morbidity including arthritis, prosthesis failure, osteolytic sarcoma, myeloma, and tumor metastasis to bone with the compounds of Formula (I), are also provided.

WO 2006/047277 A2

245

IN TESTIMONY WHEREOF, Assignor has hereunto set his
hand and seal this 12 day of Nov, 2004

246

Mark J. Wall (L.S.)
Mark J. Wall

STATE OF PA)
COUNTY OF Chester) ss.

BE IT REMEMBERED, That on this 12th day of Nov, 2004, before me, a Notary Public, personally appeared Mark J. Wall, who I am satisfied is the person named in and who executed the foregoing instrument in my presence, and I having first made known to him the contents thereof, he did acknowledge that he signed, sealed, and delivered the same as his voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Geraldine F. Cooney
Notary Public

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA

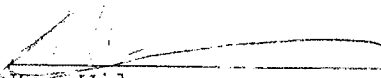
Notarial Seal
Geraldine F. Cooney, Notary Public
Uwchlan Twp., Chester County
My Commission Expires June 7, 2008

Member: Pennsylvania Association Of Notaries

246

IN TESTIMONY WHEREOF, Assignor has hereunto set his
hand and seal this 2 day of Nov, 2007

247


Ken Wilson

(L.S.)

STATE OF PA)

) ss.

COUNTY OF CHESTER

BE IT REMEMBERED, That on this 2nd day of Nov, 2007, before me, a Notary Public, personally appeared Ken Wilson, who I am satisfied is the person named in and who executed the foregoing instrument in my presence, and I having first made known to him the contents thereof, he did acknowledge that he signed, sealed, and delivered the same as his voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.


Notary Public

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA

Notarial Seal

Geraldine F. Cooney, Notary Public

Uwchlan Twp., Chester County

My Commission Expires June 7, 2008

Member, Pennsylvania Association Of Notaries

247

IN TESTIMONY WHEREOF, Assignor has hereunto set her
hand and seal this 17th day of Nov, 2001

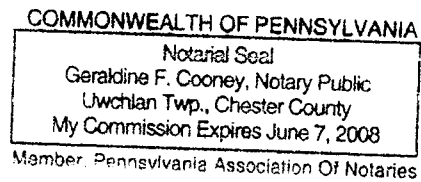
248

Renee DesJarlais (L.S.)
Renee DesJarlais

STATE OF)
) ss.
COUNTY OF)

BE IT REMEMBERED, That on this 17th day of Nov, 2001, before me, a Notary Public, personally appeared Renee DesJarlais, who I am satisfied is the person named in and who executed the foregoing instrument in my presence, and I having first made known to her the contents thereof, she did acknowledge that she signed, sealed, and delivered the same as her voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Geraldine F. Cooney
Notary Public



248

249

A S S I G N M E N T

Serial No.
Filed

WHEREAS, Carl R. Illig, Shelley K. Ballentine, Jinsheng Chen, Sanath Meegalla, M. Jonathan Rudolph, Mark J. Wall, Ken Wilson and Renee DesJarlais, residing at 25 Jonathan Drive, Phoenixville, PA 19460, 35 Meadow Lane, Lansdale, PA 19446, 11 Fairwind Lane, Exton, PA 19341, 3822 Highland Drive, Boothwyn, PA 19061, 3820 West Brandon Way, Doylestown, PA 18901-6232, 221 Green bank Way, Harleysville, PA 19438, 639A S. Orange Street, Media, PA 19063 and 11 Cornwall Circle, Saint Davids, PA 19087 respectively (hereinafter called "Assignors"), have made certain new and useful inventions or discoveries relating to

INHIBITORS OF C-FMS KINASE

for which they have executed an application for Letters Patent of the United States; and

WHEREAS, Janssen Pharmaceutica, N.V., a corporation of Belgium, (hereinafter called "Assignee"), is desirous of acquiring Assignors' entire right, title, and interest therein:

NOW, THEREFORE, BE IT KNOWN that for and in consideration of the sum of One Dollar and other valuable considerations, the receipt of which is hereby acknowledged, Assignors have sold, assigned, and transferred, and do hereby sell, assign and transfer unto said Assignee their entire right, title and interest in and to all said inventions and discoveries disclosed in said application whose identification above by serial number and filing date, when available is hereby authorized, and in and to said application, all substitutions, divisions, and continuations thereof, and in and to all Letters Patent, United States and foreign, that may be granted for said inventions and discoveries, and in and to all extensions, renewals, and reissues thereof, the same to be held and enjoyed by said Assignee, its successors and assigns, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by Assignors if this Assignment and sale had not been made;

And Assignors hereby authorize and request the Commissioner of Patents of the United States to issue said Letters Patent in accordance with this Assignment;

249

250

And for the consideration aforesaid, Assignors covenant and agree with said Assignee that he has a full and unencumbered title to the inventions and discoveries above described and hereby assigned, which title they warrant unto said Assignee, its successors and assigns;

And for the consideration aforesaid, Assignors further covenant and agree that they will, whenever requested, but without cost to them promptly communicate to said Assignee or its representatives any facts known to them relating to said inventions and discoveries, testify in any interference or legal proceedings involving said inventions and discoveries, and execute any additional papers that may be necessary to enable said Assignee or its representatives, successors, nominees, or assigns to secure full and complete protection for the said inventions and discoveries or that may be necessary to vest in said Assignee the complete title to the said inventions and discoveries and patents hereby conveyed and to enable it to record said title.

251

IN TESTIMONY WHEREOF, Assignor has hereunto set his
hand and seal this 10th day of Nov, 2004

Carl R. Illig (L.S.)
Carl R. Illig

STATE OF Pa.)
) ss.
COUNTY OF Berks)

BE IT REMEMBERED, That on this day of ,
2004, before me, a Notary Public, personally appeared Carl R.
Illig, who I am satisfied is the person named in and who
executed the foregoing instrument in my presence, and I having
first made known to him the contents thereof, he did acknowledge
that he signed, sealed, and delivered the same as his voluntary
act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Geraldine F. Cooney
Notary Public

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA
Notarial Seal
Geraldine F. Cooney, Notary Public
Uwchlan Twp., Chester County
My Commission Expires June 7, 2008
Member, Pennsylvania Association Of Notaries

252.

Shelley K. Ballentine

STATE OF ⁴A)

COUNTY OF (HARRIS)

Notarial Seal
Geraldine F. Cooney, Notary Public
Uwchlan Twp., Chester County
My Commission Expires June 7, 2008

Member, Pennsylvania Association Of Notaries

IN TESTIMONY WHEREOF, Assignor has hereunto set his
hand and seal this 12th day of Nov, 2004

Jinsheng Chen (L.S.)

STATE OF PA)

) ss.

COUNTY OF CHESTER

BE IT REMEMBERED, That on this 12th day of Nov, 2004, before me, a Notary Public, personally appeared Jinsheng Chen, who I am satisfied is the person named in and who executed the foregoing instrument in my presence, and I having first made known to him the contents thereof, he did acknowledge that he signed, sealed, and delivered the same as his voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Geraldine F. Cooney
Notary Public

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA

Notarial Seal

Geraldine F. Cooney, Notary Public

Uwchlan Twp., Chester County

My Commission Expires June 7, 2008

Member, Pennsylvania Association Of Notaries

IN TESTIMONY WHEREOF, Assignor has hereunto set his
hand and seal this 12 day of Nov., 2004

Sanath Meegalla

(L.S.)

STATE OF)

) ss.

COUNTY OF)

BE IT REMEMBERED, That on this 12 day of Nov., 2004, before me, a Notary Public, personally appeared Sanath Meegalla, who I am satisfied is the person named in and who executed the foregoing instrument in my presence, and I having first made known to him the contents thereof, he did acknowledge that he signed, sealed, and delivered the same as his voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Geraldine F. Cooney
Notary Public

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA

Notarial Seal

Geraldine F. Cooney, Notary Public

Uwchlan Twp., Chester County

My Commission Expires June 7, 2008

Member, Pennsylvania Association Of Notaries

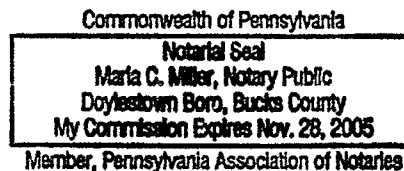
IN TESTIMONY WHEREOF, Assignor has hereunto set his
hand and seal this day of , 200

M. Jonathan Rudolph (L.S.)
M. Jonathan Rudolph

STATE OF)
 Pennsylvania) ss.
COUNTY OF)
 Bucks

BE IT REMEMBERED, That on this *10* day of *November*
200*4*, before me, a Notary Public, personally appeared M.
Jonathan Rudolph, who I am satisfied is the person named in and
who executed the foregoing instrument in my presence, and I
having first made known to him the contents thereof, he did
acknowledge that he signed, sealed, and delivered the same as
his voluntary act and deed for the uses and purposes therein
expressed.

Maria C. Miller
Notary Public



From the RECEIVING OFFICE

PCT

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211, Geneva 20
Switzerland

REQUEST FOR THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) 11 April 2007International application No.
PCT/US2005/037868International filing date
(day/month/year) 20 October 2005

1. The following indications appear on record concerning:

☐ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and address

WALL, Mark
221 Green bank Way
Harleysville, Pennsylvania 19438
United States of America

State of Nationality*

State of Residence*

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. This receiving Office hereby requests the International Bureau to record the following change in:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality* ☐ the residence*

Name and address

WALL, Mark J.

State of Nationality*

State of Residence*

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

International Publication Number: WO2006/047277. If additional information is needed contact attorney on record: Alana G. Kriegsman, Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933. Phone Number 732-524-1495.

* To be indicated only for a change concerning the applicant.

Name and mailing address of the receiving Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

PATENT COOPERATION TREATY

From the RECEIVING OFFICE

238

PCT

REQUEST FOR THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1)

To:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211, Geneva 20
Switzerland

Date of mailing
(day/month/year) 11 April 2007International application No.
PCT/US2005/037868International filing date
(day/month/year) 20 October 2005

1. The following indications appear on record concerning:

☐

the applicant

☒

the inventor

☐

the agent

☐

the common representative

Name and address

RUDOLPH, M.
3820 West Brandon Way
Doylestown, Pennsylvania 18901
United States of America

State of Nationality*

State of Residence*

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. This receiving Office hereby requests the International Bureau to record the following change in:

☐

the person

☒

the name

☐

the address

☐

the nationality*

☐

the residence*

Name and address

RUDOLPH, M. Jonathan

State of Nationality*

State of Residence*

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

International Publication Number: WO2006/047277. If additional information is needed contact attorney on record: Alana G. Kriegsman, Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933. Phone Number 732-524-14995.

* To be indicated only for a change concerning the applicant.

Name and mailing address of the receiving Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

254

258

From the RECEIVING OFFICE

PCTREQUEST FOR THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1)

To:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211, Geneva 20
SwitzerlandDate of mailing
(day/month/year) 11 April 2007International application No.
PCT/US2005/037868International filing date
(day/month/year) 20 October 2005

1. The following indications appear on record concerning:

☐ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and address

ILLIG, Carl
25 Jonathan Drive
Phoenixville, Pennsylvania 19460
United States of America

State of Nationality*

State of Residence*

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. This receiving Office hereby requests the International Bureau to record the following change in:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality* ☐ the residence*

Name and address

ILLIG, Carl R.

State of Nationality*

State of Residence*

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

International Publication Number: WO2006/047277. If additional information is needed contact attorney on record: Alana G. Kriegsman, Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933. Phone Number 732-524-1495.

* To be indicated only for a change concerning the applicant.

Name and mailing address of the receiving Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

258

PATENT COOPERATION TREATY

From the RECEIVING OFFICE

259

To:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211, Geneva 20
Switzerland

PCT

REQUEST FOR THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) 11 April 2007

International application No.
PCT/US2005/037868

International filing date
(day/month/year) 20 October 2005

1. The following indications appear on record concerning:

☐

the applicant

☒

the inventor

☐

the agent

☐

the common representative

Name and address

BALLENTINE, Shelley
35 Meadow Lane
Lansdale, Pennsylvania 19446
United States of America

State of Nationality*

State of Residence*

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. This receiving Office hereby requests the International Bureau to record the following change in:

☐

the person

☒

the name

☐

the address

☐

the nationality*

☐

the residence*

Name and address

BALLENTINE, Shelley K.

State of Nationality*

State of Residence*

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

International Publication Number: WO2006/047277. If additional information is needed contact attorney on record: Alana G. Kriegsman, Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933. Phone Number 732-524-1495.

* To be indicated only for a change concerning the applicant.

Name and mailing address of the receiving Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

259



No. 07-050827- -00000-0000

Fecha: 2007-05-22 16:14:43 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 261**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

230

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒MODELO DE UTILIDAD ☐

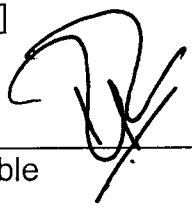
- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒INCOMPLETA ☐DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐Firma Responsable 

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia