08/40087

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

CSA481072

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 08-40087

54. **TÍTULO** *METODO DE INHIBICION DE CINASA DE TIROSINA CINASA 3 SIMILAR A FMS.*

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** *A61K 31/4439*

71. **SOLICITANTE** *JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.*

DOMICILIO *BEERSE, BÉLGICA*

74. **APODERADO** *JIMENA ESCOBAR URIBE*

22. **BOGOTÁ, D. C.,**

(FORMA P-10)

OF

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-040087- -00000-0000
Fecha: 2008-04-21 15:51:40 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 358

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[X] 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: Jiescobar@clarkemodet.com.co	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [X] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] **Número** 39.779.452 **T.P** 68228
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: **VER ANEXO** Dirección: Nacionalidad o domicilio	

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No: **PCT/US2006/060028** Fecha: **17 de octubre de 2006**

Publicación Internacional No: **WO 2007/048088 A3** Fecha: **26 de abril de 2007**

6 TITULO (54) **METODO DE INHIBICION DE CINASA DE TIROSINA CINASA 3 SIMILAR A FMS**

7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/4439

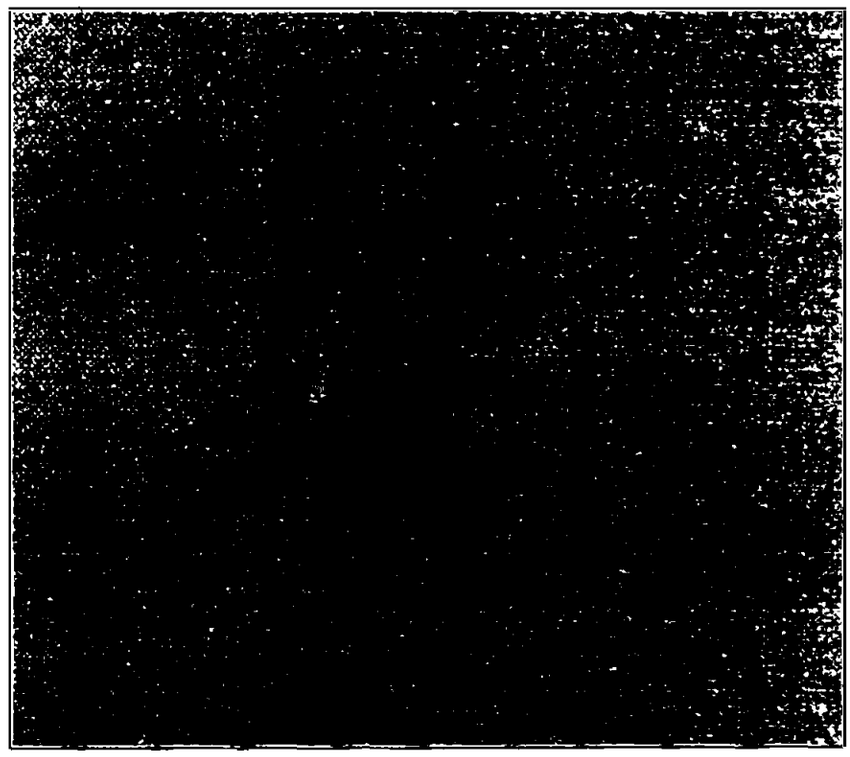
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI [ ] NO [X]	**Estados Unidos de América**	**18 de octubre de 2005**	60/727.687

9 Comprobante de pago No: 08 - 26.942 // 08 - 23.834 // 08 - 26.873 **Fecha** 3/4/08 // 18/3/08 // 3/4/08

10 ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona **17.154**
- [x] Poderes si fuere el caso * Protocolo No. 17.154
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- [ ] De ser el caso copia 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
- [x] Otros * Opinión escrita.

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. P-1175

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 26,942
FECHA : ABRIL 3 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-040087- -00000-0000
Fecha: 2008-04-21 15:51:40 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 358

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	686700	03/04/2008	35,124,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES		11,000.00
			TOTAL : $	11,000.00

SON: ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 23,634
FECHA : MARZO 18 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-040087- -00000-0000
Fecha: 2008-04-21 15:51:40 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTE(YII Evb: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 358

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2661310	18/03/2008	5,879,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	31 PRORROGA DE TERMINOS	75,000.00
		TOTAL : $	75,000.00

SON: SETENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 26,873
FECHA : ABRIL 3 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-040087- -00000-0000
Fecha: 2008-04-21 15:51:40 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 358

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	686700	03/04/2008	35,124,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85	EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	420,000.00
			TOTAL : $	420,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

ANEXOS

INVENTORES

1.) **BALLENTINE, Shelley, K.**
(1985 Armstrong Drive, Lansdale, Pennsylvania 19446, Estados Unidos de América);

2.) **BAUMANN, Christian, Andrew**
(231 Biddle Drive, Exton, Pennsylvania 19341, Estados Unidos de América);

3.) **CHEN, Jingsheng**
(11 Fairwind Lane, Exton, Pennsylvania 19341, Estados Unidos de América);

4.) **ILLIG, Carl, R.**
(25 Jonathan Drive, Phoenixville, Phoenixville, Pennsylvania 19460, Estados Unidos de América);

5.) **MEEGALLA, Saneth**
(3822 Highland Drive, Boothwyn, Pennsylvania 19061, Estados Unidos de América);

6.) **RUDOLPH, M. Jonathan**
(3820 West Brandon Way, Doylestown, Pennsylvania 18901-6232, Estados Unidos de América);

7.) **TUMAN, Robert, W.**
(103 Homestead Court, Chalfont, Pennsylvania 18914, Estados Unidos de América);

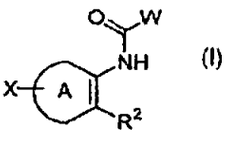
8.) **WALL, Mark, J.**
(36 West Mill Road, Flourtown, Pennsylvania 19031, Estados Unidos de América);

9.) **WILSON, Kenneth**
(639A S. Orange Street, Media, Pennsylvania 19063, Estados Unidos de América);

10.) **JOHNSON, Dana, L.**
(1343 Lonely Cottage Road, Upper Black Eddy, Pennsylvania 18972, Estados Unidos de América).

RESUMEN DE LA INVENCION

Un método para reducir o inhibir la actividad de cinasa de FLT3 en una célula o un sujeto, y el uso de dichos compuestos para prevenir o tratar en un sujeto un trastorno proliferativo de células y/o trastornos relacionados con FLT3 usando un compuesto de la presente invención (I)



(I)

o solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo; la presente invención además está dirigida a métodos para tratar condiciones como cánceres y otros trastornos proliferativos de células.

JJ

P08/529F

METODO DE INHIBICION DE CINASA DE TIROSINA CINASA 3 SIMILAR A FMS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reclama prioridad a la solicitud provisional para patente de E.U.A. No. 60/727,687, presentada el 18 de octubre de 2005, cuya descripción completa se incorpora aquí en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a métodos para reducir o inhibir la actividad de cinasa de FLT3 en una célula o un sujeto, y el uso de dichos métodos para prevenir o tratar en un sujeto un trastorno proliferativo de células y/o trastornos relacionados con FLT3.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las proteína cinasas son componentes enzimáticos de las vías de transducción de señal que catalizan la transferencia del fosfato terminal de ATP al grupo hidroxi de residuos de tirosina, serina y/o treonina de proteínas. Por lo tanto, los compuestos que inhiben funciones de proteína cinasa son herramientas valiosas para evaluar las consecuencias fisiológicas de

activación de proteína cinasa. La sobreexpresión o expresión inapropiada de proteína cinasas normales o mutantes en mamíferos ha sido un tema de estudio extensivo y se ha demostrado que juega un papel significativo en el desarrollo de muchas enfermedades, incluyendo diabetes, angiogénesis, psoriasis, restenosis, enfermedades oculares, esquizofrenia, artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular y cáncer. También se han estudiado los beneficios cardiotónicos de la inhibición de cinasa. En resumen, los inhibidores de proteína cinasas tienen utilidad particular en el tratamiento de enfermedades humanas y de animales.

El ligando de tirosina cinasa similar a fms 3 (FLT3) (FLT3L) es una de las citocinas que afecta el desarrollo de múltiples linajes hematopoyéticos. Estos efectos ocurren a través de la unión de FLT3L al receptor de FLT3, también referido como cinasa de hígado fetal 2 (flk-2) y STK-1, una tirosina cinasa de receptor (RTK) expresada sobre células madre y progenitoras hematopoyéticas. El gen de FLT3 codifica una RTK unida a membrana que juega un papel importante en la proliferación, diferenciación y apoptosis de las células durante hematopoyesis normal. El gen de FLT3 es expresado principalmente por células progenitoras meiloide y linfoide tempranas. Véase McKenna, Hilary J. et al. Mice lacking flt3 ligand have deficient hematopoiesis affecting hematopoietic progenitor cells, dendritic cells, and natural killer cells. Blood. Junio de 2000; 95: 3489-3497; Drexler, H. G. y H. Quentmeier (2004). "FLT3: receptor and ligand." Growth Factors 22(2): 71-3.

El ligando para FLT3 es expresado por las células estromáticas de médula ósea y otras células y sinergiza con otros factores de crecimiento para estimular la proliferación de células madre, células progenitoras, células dendríticas, y células asesinas naturales.

Los trastornos hematopoyéticos son trastornos pre-malignos de estos sistemas e incluyen, por ejemplo, los trastornos mieloproliferativos, tales como trombocitemia, trombocitosis esencial (ET), metaplasma mieloide angiogénica, mielofibrosis (MF), mielofibrosis con metaplasma mieloide (MMM), mielofibrosis idiopática crónica (IMF), y policitemia vera (PV), las citopenias, y síndromes mielodisplásicos pre-malignos. Véase Stirewalt, D. L. y J. P. Radich (2003). "The role of FLT3 in haematopoietic malignancies." Nat Rev Cancer 3(9): 650-65; Scheijen, B. y J. D. Griffin (2002). "Tyrosine kinase oncogenes in normal hematopoiesis and hematological disease." Oncogene 21(21): 3314-33.

Las malignidades hematológicas son cánceres de los sistemas formador de sangre e inmune del cuerpo, los tejidos de médula ósea y linfático. Mientras tanto, en la médula ósea normal, la expresión de FLT3 está restringida a células progenitoras tempranas, en malignidades hematológicas, FLT3 se expresa a altos niveles o mutaciones de FLT3 causan una inducción no controlada del receptor de FLT3 y la vía molecular corriente abajo, posiblemente activación de Ras. Las malignidades hematológicas incluyen leucemias, linfomas (linfoma no Hodgkin), enfermedad de Hodgkin (también llamada linfoma de Hodgkin), y mieloma-- por ejemplo, leucemia linfocítica

aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML), leucemia neutrofílica crónica (CNL), leucemia no diferenciada aguda (AUL), linfoma de células grandes anaplásica (ALCL), leucemia prolinfocítica (PML), leucemia mielomonocítica juvenil (JMML), ALL de células T adultas, AML con mielodisplasia de trilinaje (AML/TMDS), leucemia de linaje mixto (MLL), síndromes mielodisplásicos (MDSs), trastornos mieloproliferativos (MPD), mieloma múltiple, (MM) y sarcoma mieloide. Véase Kottaridis, P. D., R. E. Gale, et al. (2003). "Flt3 mutations and leukaemia." Br J Haematol 122(4): 523-38. El sarcoma mieloide también está asociado con mutaciones de FLT3. Véase Ansari-Lari, Ali et al. FLT3 mutations in myeloid sarcoma. British Journal of Haematology. Septiembre de 2004. 126(6):785-91.

Se han detectado mutaciones de FLT3 en aproximadamente 30% de pacientes con leucemia mielógena aguda y un pequeño número de pacientes con leucemia linfomática aguda o síndrome mielodisplásico. Pacientes con mutaciones de FLT3 tienden a tener un pronóstico pobre, con tiempos de remisión disminuidos y supervivencia libre de enfermedad. Hay dos tipos conocidos de mutaciones activadoras de FLT3. Una es una duplicación de 4-40 aminoácidos en la región de yuxtamembrana (mutación de ITD) del receptor (25-30% de pacientes) y la otra es una mutación puntual en el dominio de cinasa (5-7% de los pacientes). Las mutaciones muy frecuentemente implican duplicaciones en tándem pequeñas de aminoácidos dentro del dominio de yuxtamembrana del receptor y dan por resultado

actividad de tirosina cinasa. La expresión de un receptor de FLT3 mutante en células de médula ósea de murino da por resultado un síndrome mieloproliferativo letal, y estudios preliminares (Blood. 2002; 100: 1532-42) sugieren que FLT3 mutante coopera con otros oncogenes de leucemia para conferir un fenotipo más agresivo.

Los inhibidores específicos de la cinasa FLT3 presentan un objetivo atractivo para el tratamiento de trastornos hematopoyéticos y malignidades hematológicas.

Los inhibidores de FLT3 cinasa conocidos en la técnica incluyen AG1295 y AG1296; Lestaurtinib (también conocidos como CEP 701, anteriormente KT-5555, Kyowa Hakko, con licencia para Cephalon); CEP-5214 y CEP-7055 (Cephalon); CHIR-258 (Chiron Corp.); EB-10 y IMC-EB10 (ImClone Systems Inc.); GTP 14564 (Merk Biosciences R.U.). Midostaurin (también conocido como PKC 412 Novartis AG); MLN 608 (Millennium E.U.A.); MLN-518 (anteriormente CT53518, COR Therapeutics Inc., con licencia para Millennium Pharmaceuticals Inc.); MLN-608 (Millennium Pharmaceuticals Inc.); SU-11248 (Pfizer E.U.A.); SU-11657 (Pfizer E.U.A.); SU-5416 y SU 5614; THRX-165724 (Theravance Inc.); AMI-10706 (Theravance Inc.); VX-528 y VX-680 (Vertex Pharmaceuticals E.U.A., con licencia para Novartis (Suiza), Merck & Co E.U.A.); y XL 999 (Exelixis E.U.A.). Las siguientes solicitudes internacionales del PCT y solicitud de patente de E.U.A. describen moduladores de cinasa adicionales, incluyendo moduladores de FLT3: WO 2002032861, WO 2002092599, WO 2003035009, WO

2003024931, WO 2003037347, WO 2003057690, WO 2003099771, WO 2004005281, WO 2004016597, WO 2004018419, WO 2004039782, WO 2004043389, WO 2004046120, WO 2004058749, WO 2004058749, WO 2003024969 y la solicitud de patente de E.U.A. No. 20040049032.

Véase también Levis, M., K. F. Tse, et al. 2001 "A FLT3 tyrosine kinase inhibitor is selectively cytotoxic to acute myeloid leukemia blasts harboring FLT3 internal tandem duplication mutations." Blood 98(3): 885-7; Tse KF, et al. Inhibition of FLT3-mediated transformation by use of a tyrosine kinase inhibitor. Leukemia. Julio de 2001; 15(7):1001-10; Smith, B. Douglas et al. Single-agent CEP-701, a novel FLT3 inhibitor, shows biologic and clinical activity in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia Blood, Mayo de 2004; 103: 3669 – 3676; Griswold, Ian J. et al. Effects of MLN518, A Dual FLT3 and KIT Inhibitor, on Normal and Malignant Hematopoiesis. Blood, Julio de 2004; [por publicarse]; Yee, Kevin W. H. et al. SU5416 y SU5614 inhibit kinase activity of wild-type and mutant FLT3 receptor tyrosine kinase. Blood, Sep 2002; 100: 2941 – 294; O'Farrell, Anne-Marie et al. SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. Blood, Mayo de 2003; 101: 3597 – 3605; Stone, R.M. et al. PKC 412 FLT3 inhibitor therapy in AML: results of a phase II trial. Ann Hematol. 2004; 83 Suppl 1:S89-90; y Murata, K. et al. Selective cytotoxic mechanism of GTP-14564, a novel tyrosine kinase inhibitor in leukemia cells expressing a constitutively active Fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3). J Biol Chem. 2003 Aug 29; 278(35):32892-8; Levis, Mark et al. Novel FLT3 tyrosine kinase inhibitors.

Expert Opin. Investing. Drugs (2003) 12(12) 1951-1962; Levis, Mark et al. Small Molecule FLT3 Tyrosine Kinase Inhibitors. Current Pharmaceutical Design, 2004, 10, 1183-1193.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención provee métodos para reducir o inhibir actividad de tirosina cinasa de FLT3 en una célula o un sujeto, y el uso de dichos métodos para prevenir o tratar en un sujeto un trastorno proliferativo de células y/o trastornos relacionados con FLT3.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de la invención y de las reivindicaciones.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra los efectos de administración oral del ejemplo #38 de la presente invención sobre el crecimiento de xenoinjertos de tumor de MV4-11 en ratones sin pelo.

La figura 2 muestra los efectos de administración oral del ejemplo #38 de la presente invención sobre el peso final de xenoinjertos de tumor de MV4-11 en ratones sin pelo.

La figura 3 muestra los efectos de administración oral del

ejemplo #38 de la presente invención sobre el peso corporal de ratón.

La figura 4 muestra la fosforilación de FLT3 en tumores de MV4-11 obtenidos de ratones tratados con el ejemplo #38 de la presente invención.

DESCRIPCION DETALLADA LA INVENCION

Los términos "que comprende", "que incluye" y "que contiene" se usan aquí en su sentido no limitado, abierto.

Abreviaturas

Como se usa aquí, se pretende que las siguientes abreviaturas tengan los siguientes significados (abreviaturas adicionales se proveen en donde es necesario a lo largo de la especificación):

ATP	trifosfato de adenosina
Boc o BOC	*tert*-butoxicarbonilo
DCM	diclorometano
DMF	dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
DIEA	diisopropiletilamina
EDCI	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
EtOAc	acetato de etilo

FBS	suero de bovino fetal
FP	polarización de fluorescencia
GM-CSF	factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
HOBT o HOBt	hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
HPβCD	hidroxipropil-β-ciclodextrina
HRP	peroxidasa de rábano picante
CL/EM (IEA)	Cromatografía de líquidos/espectro de masa (ionización por electroaspersión)
ionization)	
MeOH	alcohol metílico
RMN	resonancia magnética nuclear
PBS	solución salina regulada en su pH con
RPMI	Rosewell Park Memorial Institute
T.A.	temperatura ambiente
RTK	tirosina cinasa de receptor
SDS-PAGE	electroforesis de gel de poliacrilamida de dodecilsulfato de sodio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
CCD	cromatografía de capa delgada

Definiciones

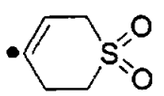
El término "alquilo" se refiere a radicales de cadena lineal y ramificada de hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente hasta 6 átomos de carbono, a menos que se indique otra cosa, e incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo,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

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

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

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

El término "dihidrosulfonopiranilo" se refiere al siguiente radical:



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

El término "aminoalquilo" se refiere a por lo menos un grupo amino 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 sustituyentes alquilo, en donde el grupo amino es el punto de unión al resto de la molécula.

El término "heteroaromático" o "heteroarilo" se refiere a sistemas 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 cuatro heteroátomos seleccionados de N, O o S en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden existir en cualquier estado de oxidación permitido. Ejemplos incluyen bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, furilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, tiazolilo y tienilo.

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 cualquier estado de oxidación permitido.

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

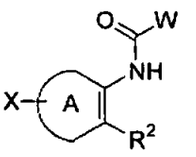
El término "arilo" se refiere a sistemas de anillo monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 12 carbonos en el anillo. Los sustituyentes alquilo pueden estar opcionalmente presentes en el anillo. Ejemplos incluyen benceno, bifenilo y naftaleno.

El término "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo de C_{1-6} que contiene un sustituyente arilo. 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 sulfonilante" añade el grupo $-S(O)_2R_a$ a una molécula.

Fórmula I

La presente invención comprende métodos de uso de los compuestos de la fórmula I (referidos aquí como "los compuestos de la presente invención"):



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 ser sustituido con uno de cloro, fluoro, metilo, $-N_3$, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, -S(alquilo), -O(alquilo) o 4-aminofenilo;

W es

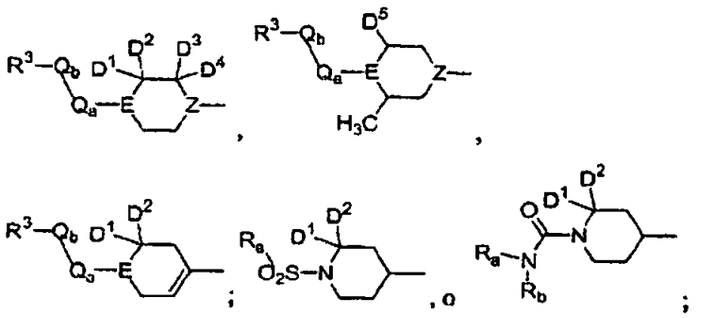
pirrolilo (incluyendo 1H-pirrol-2-ilo), imidazolilo, (incluyendo 1H-imidazol-2-ilo), isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo o furanilo (incluyendo furan-2-ilo), cualquiera de los cuales puede ser conectado a través de cualquier átomo de carbono, en donde el pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo o furanilo puede contener una sustitución -Cl, -CN, $-NO_2$, -OMe, o $-CF_3$, conectada a cualquier otro carbono;

R^2 es

cicloalquilo (incluyendo ciclohexenilo, ciclopentenilo), tiofenilo, dihidrosulfonopiranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo o dihidropiranilo, cualquiera de los cuales puede ser independientemente sustituido con uno o más de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro y alquilo de $C_{(1-3)}$ (incluyendo 4,4-dimetilciclohexenilo, 4-metilciclohexenilo, 2-metiltiofenilo, 3-metiltiofenilo),

con la condición de que el tetrahidropiridilo sea conectado al anillo A a través de un enlace carbono-carbono;

X es



Z es

CH o N;

D^1 y D^2 son

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

D^3 y D^4 son

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

D^5 es

hidrógeno o $-CH_3$, en donde dicho $-CH_3$ puede ser *sin* o *anti* relativamente orientado;

R_a y R_b son independientemente

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

E es

N, S, O, SO o SO_2, con la condición de que E pueda no ser N si se cumplen las siguientes tres condiciones en forma simultánea: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a E es N;

Q_a está

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

Q_b está

ausente, -NH-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o C(O), con la condición de que Q_b pueda no ser C(O) si Q_a es C(O), y además siempre que Q_b pueda no ser -NH- si E es N y Q_a está ausente, además siempre que Q_b pueda no ser -NH- si R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a Q_b es N;

R^3 es

hidrógeno, fenilo, hidroxialquilamino (incluyendo 2-hidroxi etilamino), $(hidroxialquilo)_2$amino, hidroxialquil(alquilo)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, $-CONH_2$, -CN, $-SO_2$-alquilo-R^4 (incluyendo $-SO_2CH_3$), $-NH_2$ o un anillo de 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo N y opcionalmente puede contener una porción hetero adicional seleccionada de

S, SO_2, N, y O, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede ser 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 N-óxido (incluyendo N-óxido de piridilo), y el anillo de 5 ó 6 miembros puede ser opcionalmente sustituido con metilo, halógeno, alquilamino o alcoxi (incluyendo 1 metilo imidazolilo); R^3 también puede estar ausente, con la condición de que R^3 no esté ausente cuando E es nitrógeno; y

R^4 es

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

Modalidades

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

a) A es

fenilo o piridilo, cualquiera de los cuales puede ser sustituido con uno de cloro, fluoro, metilo, $-N_3$, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, -S(alquilo), -O(alquilo) o 4-aminofenilo;

b) A es

fenilo ;

c) W es

pirrolilo (incluyendo 1H-pirrol-2-ilo), imidazolilo, (incluyendo 1H-imidazol-2-ilo), isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo o furanilo (incluyendo furan-2-ilo), cualquiera de los cuales puede ser 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, -NO_2, -OMe o -CF_3, conectada a cualquier otro carbono;

d) W es

furan-2-ilo, 1H-pirrol-2-ilo o 1H-imidazol-2-ilo, cualquiera de los cuales puede ser sustituido en los carbonos 4 ó 5 por -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, dihidrosulfonopiranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo o dihidropiranilo, cualquiera de los cuales puede ser independientemente sustituido con uno o más de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro y alquilo de $C_{(1-3)}$ (incluyendo 4,4-dimetilciclohexenilo, 4-metilciclohexenilo, 2-metiltiofenilo, 3-metiltiofenilo), con la condición de que el tetrahidropiridilo sea conectado al anillo A a través de un enlace carbono-carbono;

h) R^2 es

cicloalquilo (incluyendo ciclohexenilo, ciclopentenilo), que puede ser sustituido con uno o dos alquilo de $C_{(1-3)}$ (incluyendo 4,4-dimetilciclohexenilo, 4-metilciclohexenilo);

i) R^2 es

ciclohexenilo, que puede ser sustituido con uno o dos alquilo de $C_{(1-3)}$:

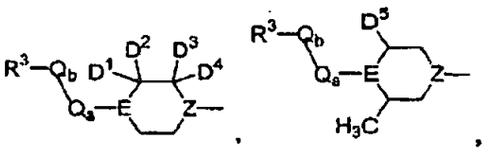
j) R^2 es

ciclohexenilo, 4,4-dimetilciclohexenilo o 4-metilciclohexenilo;

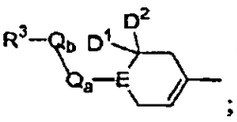
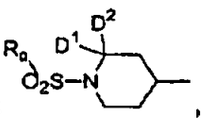
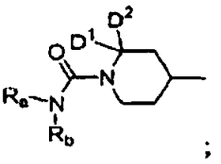
k) R^2 es

ciclohexenilo;

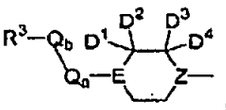
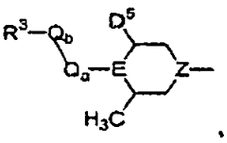
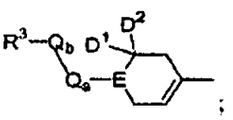
l) X es


,

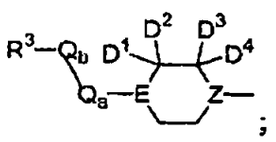
,


;

, o

;

m) X es


,

,

;

n) X es


;

o) Z es

CH o N;

p) Z es

CH;

q) D^1 y D^2 son

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

r) D^1 y D^2 son

cada uno hidrógeno;

s) D^3 y D^4 son

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

t) D^3 y D^4 son

cada uno hidrógeno;

u) D^5 es

hidrógeno o $-CH_3$, en donde dicho $-CH_3$ puede ser *sin* o *anti* relativamente orientado;

v) R_a y R_b son independientemente

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

w) E es

N, S, O, SO o SO_2, con la condición de que E pueda no ser N si se cumplen las siguientes tres condiciones en forma simultánea: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a E es N;

x) E es

N, con la condición de que E pueda no ser N si se cumplen las siguientes tres condiciones en forma simultánea: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a E es N;

y) Q_a está

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

z) Q_a está

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

aa) Q_a está

ausente o C(O);

bb) Q_a es

C(O);

cc) Q_b está

ausente, -NH-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o C(O), con la condición de que Q_b pueda no ser C(O) si Q_a es C(O), y además siempre que Q_b pueda no ser -NH- si E es N y Q_a está ausente, además siempre que Q_b pueda no ser –NH- si R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico 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 pueda no ser C(O) si Q_a es C(O);

ee) Q_b está

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

ff) R^3 es

hidrógeno, fenilo, hidroxialquilamino (incluyendo 2-hidroxi etilamino), (hidroxialquilo)$_2$amino, hidroxialquil(alquilo)amino (incluyendo 1-hidroxiet-2-il(metil)amino), alquilamino (incluyendo metilamino), aminoalquilo (incluyendo 2-aminoisopropilo), dihidroxialquilo (incluyendo 1,3-dihidroxi isopropilo, 1,2-dihidroxietilo), alcoxi (incluyendo metoxi), dialquilamino (incluyendo dimetilamino), hidroxialquilo (incluyendo 1-hidroxi et-2-ilo), -COOH, -$CONH_2$, -CN, -SO_2-alquilo-R^4 (incluyendo -SO_2CH_3), -NH_2 o un anillo de 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo N y opcionalmente puede contener una porción hetero adicional seleccionada de S, SO_2, N, y O, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede ser saturado, parcialmente insaturado o aromático (incluyendo piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo y piridilo) en donde aromático nitrógeno en el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar presente como N-óxido (incluyendo N-óxido de piridilo), y el anillo de 5 ó 6 miembros puede ser opcionalmente sustituido con metilo, halógeno, alquilamino o alcoxi (incluyendo 1 metilimidazolilo); R^3 también puede estar ausente, con la condición de que R^3 no esté ausente cuando E es nitrógeno;

gg) R^3 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, -$CONH_2$, -CN, -SO_2-, -

SO_2CH_3), -NH_2, piperidinilo, morfolinilo, imidazolilo, piridilo, N-óxido de piridilo) o 1 metilo imidazolilo;

hh) R^3 es

alquilamino (incluyendo metilamino), dialquilamino (incluyendo dimetilamino) o -SO_2-alquilo-R^4 (incluyendo -SO_2CH_3);

ii) R^3 es

metilamino, dimetilamino o - -SO_2CH_3;

jj) R^3 es

dimetilamino;

kk) R^4 es

hidrógeno, -OH, alcoxi, carboxi, carboxamido o carbamoilo; y

ll) R^4 es

hidrógeno;

y todas las combinaciones de a) a ll), inclusive, anteriores.

Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos en donde W es sustituido con un -CN.

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

A es

fenilo que puede ser sustituido con uno de cloro, fluoro, y metilo;

W es

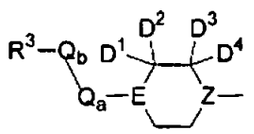
pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo o furanilo cualquiera de los cuales puede ser conectado a través de cualquier

átomo de carbono, en donde el pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo o furanilo puede contener una sustitución -Cl, -CN, $-NO_2$, -OMe o $-CF_3$, conectada a cualquier otro carbono;

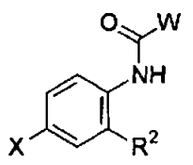
R^2 es

cicloalquilo, tiofenilo, dihidrosulfonopiranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo o dihidropiranilo, cualquiera de los cuales puede ser independientemente sustituido con uno o más de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro, y alquilo de $C_{(1-3)}$, con la condición de que el tetrahidropiridilo sea conectado al anillo A a través de un enlace carbono-carbono;

X es



y se une al del anillo de fenilo A *para* al nitrógeno sustituyente, como se ilustra en la fórmula II;



II

Z es

CH o N;

D^1 y D^2 son

cada uno hidrógeno o tomados juntos forman un doble enlace a

un oxígeno;

D^3 y D^4 son hidrógeno;

E es

N o SO_2; con la condición de que E pueda no ser N si se cumplen las siguientes tres condiciones en forma simultánea: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a E es N;

Q_a está

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

Q_b está

ausente, -NH-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o C(O), con la condición de que Q_b pueda no ser C(O) si Q_a es C(O), y además siempre que Q_b pueda no ser -NH- si E es N y Q_a está ausente, además siempre que Q_b pueda no ser -NH- si R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a Q_b es N; y

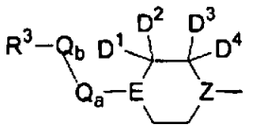
R^3 es

hidrógeno, piperidinilo, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilamino, (hidroxialquilo)$_2$amino, imidazolilo, 1-metilo imidazolilo, piridilo, N-óxido de piridilo, hidroxialquilo, -COOH, $-CONH_2$, -CN, $-SO_2CH_3$, $-NH_2$, morfolinilo; R^3 también puede estar ausente, con la condición de que R^3 no esté ausente cuando E es nitrógeno.

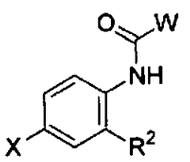
A es

fenilo que puede ser sustituido con uno de cloro, fluoro o metilo;

X es



y se une al anillo de fenilo A *para* al nitrógeno sustituyente, como se ilustra en la fórmula II;



II

D^3 y D^4 son hidrógeno;

E es

N o SO_2, con la condición de que E pueda no ser N si se cumplen las siguientes tres condiciones en forma simultánea: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a E es N; y

R^3 es

hidrógeno, piperidinilo, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilamino, (hidroxialquilo)$_2$amino, imidazolilo, 1-metilo imidazolilo, piridilo, N-óxido de piridilo, hidroxialquilo, -COOH, -$CONH_2$, -CN, -SO_2CH_3, -NH_2, morfolinilo; R^3 también puede estar ausente, con la condición de que R^3 no esté ausente cuando E es nitrógeno; además siempre que R^3 no sea piperidinilo, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilamino,

(hidroxialquilo)$_2$amino, imidazolilo, 1-metilo imidazolilo, -NH_2 o morfolinilo si Q_a y Q_b están ambos ausentes.

Los compuestos más preferidos de la fórmula I son aquellos en donde:

A es

fenilo;

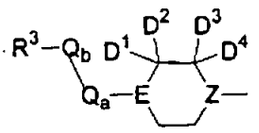
W es

pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo o 1,2,4-triazolilo, cualquiera de los cuales puede ser conectado a través de cualquier átomo de carbono, en donde el pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo o 1,2,4-triazolilo, puede contener una sustitución -Cl, -CN, -NO_2, -OMe o -CF_3 , conectada a cualquier otro carbono;

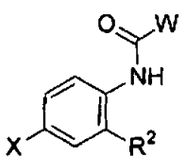
R^2 es

cicloalquilo, furanilo o tetrahidropiridilo, cualquiera de los cuales puede ser independientemente sustituido con uno o dos de cada uno de los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de cloro, fluoro, y alquilo de $C_{(1-3)}$, con la condición de que el tetrahidropiridilo sea conectado al anillo A a través de un enlace carbono-carbono.

X es



y se une al anillo de fenilo A *para* al nitrógeno sustituyente, como se ilustra en la fórmula II;



II

Z es

CH o N;

D^1 y D^2 son

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

D^3 y D^4 son hidrógeno;

E es

N o SO_2; con la condición de que E pueda no ser N si se cumplen las siguientes tres condiciones en forma simultánea: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a E es N;

Q_a está

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

Q_b está

ausente, -NH-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o C(O), con la condición de que Q_b pueda no ser C(O) si Q_a es C(O), y además siempre que Q_b pueda no ser –NH- si E es N y Q_a está ausente, además siempre que Q_b pueda no ser -NH- si R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a Q_b es N; y

R^3 es

hidrógeno, piperidinilo, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilamino, (hidroxialquilo)$_2$amino, imidazolilo, 1-metilo imidazolilo, piridilo, N-óxido de piridilo, hidroxialquilo, -COOH, $-CONH_2$, -CN, $-SO_2CH_3$, $-NH_2$, morfolinilo; R^3 también puede estar ausente, con la condición de que R^3 no esté ausente cuando E es nitrógeno.

A es

fenilo;

W es

pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo o 1,2,4-triazolilo, cualquiera de los cuales puede ser conectado a través de cualquier átomo de carbono, en donde el pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo o 1,2,4-triazolilo, puede contener una sustitución -Cl, -CN, $-NO_2$, -OMe o $-CF_3$, conectada a cualquier otro carbono;

R^2 es

cicloalquilo, furanilo o tetrahidropiridilo, cualquiera de los cuales puede ser independientemente sustituido con uno o dos de cada uno de los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de cloro, fluoro, y alquilo

de $C_{(1-3)}$, con la condición de que el tetrahidropiridilo sea conectado al anillo A a través de un enlace carbono-carbono.

Los compuestos aún más preferidos de la fórmula I son aquellos en donde:

A es

fenilo;

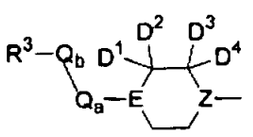
W es

pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo o 1,2,4-triazolilo, cualquiera de los cuales puede ser conectado a través de cualquier átomo de carbono, en donde el pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo o 1,2,4-triazolilo, puede contener una sustitución -Cl, -CN, $-NO_2$, -OMe o $-CF_3$, conectada a cualquier otro carbono;

R^2 es

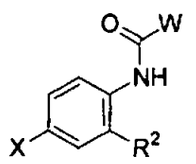
cicloalquilo, furanilo o tetrahidropiridilo, cualquiera de los cuales puede ser independientemente sustituido con uno o dos de cada uno de los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de cloro, fluoro, y alquilo de $C_{(1-3)}$, con la condición de que el tetrahidropiridilo sea conectado al anillo A a través de un enlace carbono-carbono.

X es



y se une al anillo de fenilo A *para* al nitrógeno sustituyente, como

se ilustra en la fórmula II;



II

Z es

CH o N;

D^1 y D^2 son

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

D^3 y D^4 son hidrógeno;

E es N; con la condición de que E pueda no ser N si se cumplen las siguientes tres condiciones en forma simultánea: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a E es N;

Q_a está

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

Q_b está

ausente, -NH-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o C(O), con la condición de que Q_b pueda no ser C(O) si Q_a es C(O), y además siempre que Q_b pueda no ser -NH- si E es N y Q_a está ausente, además siempre que Q_b pueda no ser -NH- si R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a Q_b es N; y

R^3 es

hidrógeno, piperidinilo, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilamino, $(hidroxialquilo)_2amino$, imidazolilo, 1-metilo imidazolilo, hidroxialquilo, -COOH, $-CONH_2$, -CN, $-SO_2CH_3$, $-NH_2$ o morfolinilo.

E es N;

R^3 es

hidrógeno, piperidinilo, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilamino, $(hidroxialquilo)_2amino$, imidazolilo, 1-metilo imidazolilo, hidroxialquilo, -COOH, $-CONH_2$, -CN, $-SO_2CH_3$, $-NH_2$ o morfolinilo, siempre que R^3 no sea piperidinilo, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilamino, $(hidroxialquilo)_2amino$, imidazolilo, 1-metilo imidazolilo, $-NH_2$ o morfolinilo si Q_a y Q_b están ambos ausentes.

Los compuestos especialmente preferidos de la fórmula I son aquellos en donde:

A es

fenilo;

W es

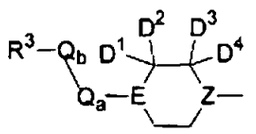
pirrolilo o imidazolilo, en donde el pirrolilo o imidazolilo, puede contener una sustitución -Cl, -CN, $-NO_2$, -OMe o $-CF_3$, conectada a cualquier otro carbono;

R^2 es

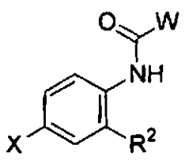
cicloalquilo, furanilo o tetrahidropiridilo, cualquiera de los cuales puede ser independientemente sustituido con uno o dos de cada uno de los

sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de cloro, fluoro, y alquilo de $C_{(1-3)}$, con la condición de que el tetrahidropiridilo sea conectado al anillo A a través de un enlace carbono-carbono.

X es



y se une al anillo de fenilo A *para* al nitrógeno sustituyente, como se ilustra en la fórmula II;



II

Z es

CH o N;

D^1 y D^2 son

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

D^3 y D^4 son hidrógeno;

E es N; con la condición de que E pueda no ser N si se cumplen las siguientes tres condiciones en forma simultánea: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a E es N;

Q_a es CO

Q_b está

ausente, -NH-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o C(O), con la condición de que Q_b pueda no ser C(O) si Q_a es C(O), y además siempre que Q_b pueda no ser -NH- si E es N y Q_a está ausente, además siempre que Q_b pueda no ser -NH- si R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a Q_b es N; y

R^3 es

hidrógeno, piperidinilo, hidroxialquilamino, $(hidroxialquilo)_2$amino, alquilamino, dialquilamino, imidazolilo, 1-metilo imidazolilo, piridilo, N-óxido de piridilo, hidroxialquilo, -COOH, $-CONH_2$, -CN, $-SO_2CH_3$, $-NH_2$ o morfolinilo.

W es

pirrolilo (incluyendo 1H-pirrol-2-ilo) o imidazolilo, en donde el pirrolilo o imidazolilo, puede contener una sustitución -Cl, –CN, $-NO_2$, -OMe o $-CF_3$, conectada a cualquier otro carbono;

Q_a es CO; y

R^3 es

hidrógeno, piperidinilo, hidroxialquilamino, $(hidroxialquilo)_2$amino, alquilamino, dialquilamino, imidazolilo, 1-metilo imidazolilo, piridilo, N-óxido de piridilo, hidroxialquilo, -COOH, $-CONH_2$, -CN, $-SO_2CH_3$, $-NH_2$, morfolinilo.

Ejemplos de compuestos de la fórmula I incluyen:

R^2 es tiofenilo; corresponde a la reivindicación 2

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

ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico, y

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

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

Ejemplos adicionales de compuestos de la fórmula I incluye: reivindicación 3 o el resto

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ejemplos adicionales de compuestos de la fórmula I son: 3H-2-imidazolil-4-carbonitrilo o 5-ciano-1H-pirrol-2-ilo; R^2 es ciclohexenilo o ciclopentenilo, cualquiera de los cuales puede ser sustituido con cloro, fluoro o un grupo alquilo de $C_{(1-3)}$; E es N; Z es CH; corresponde a la reivindicación 4;

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

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

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

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

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

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

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

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

(2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenilo)-amida de ácido 4-ciano-

1H-imidazol-2-carboxílico,

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

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

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

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

(2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenilo)-amida de ácido 4-ciano-1H-pirrolo-2-carboxílico,

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

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

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

Otros ejemplos de compuestos de la fórmula I son:

W es 3H-2-imidazolil-4-carbonitrilo;Q_a es CO; corresponde a la reivindicación 5

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

{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(1-oxi-piridin-4-carbonilo)-piperidin-4-il]-

fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

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

amida de ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonilo)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidin-1-carboxílico,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Otro ejemplo del compuesto de la fórmula I es:

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

y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Otro ejemplo de compuesto de la fórmula I es:

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

y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Otro ejemplo de compuesto de la fórmula I es:

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

y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Otros compuestos de ejemplo de la fórmula I son:

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

Sal de ácido bis trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenilo)-amida de ácido 4H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico,

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

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

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

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

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

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

Sal de ácido trifluoroacético de {4-[1-(2-amino-2-metil-propionilo)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida de 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 de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

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

Ejemplos adicionales de compuestos de la fórmula I son:

{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-

amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

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

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

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

Como se usa aquí, el término "los compuestos de la presente invención" incluirá solvatos, hidratos, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Sales farmacéuticamente aceptables

Como se establece, los compuestos de la presente invención también pueden estar presentes en la forma de sales farmacéuticamente aceptables.

Para usarse en medicinas, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Formas de sales farmacéuticamente aceptables aprobadas por la FDA (*Ref. International J. Pharm.* 1986, 33, 201-217; *J. Pharm. Sci.*, enero de 1977, 66(1), p1) incluyen sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables.

Las sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y no se limitan a acetato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gliceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, stearato, subacetato, succinato, sulfato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato y trietiyoduro. Los ácidos orgánicos o inorgánicos también incluyen, y no se limitan a, ácido yodhídrico, perclórico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, glicólico, metanesulfónico, hidroxietansulfónico, oxálico, 2-naftalensulfónico, p-toluensulfónico, ciclohexansulfámico, sacarínico o trifluoroacético.

Las sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen, y no se limitan a aluminio, 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol (también conocido como tris(hidroximetil)aminometano, trometano o "TRIS"), amoniaco, benzatina, *t*-butilamina, calcio, gluconato de calcio, hidróxido de calcio, cloroprocaína, colina, bicarbonato de colina, cloruro de colina, ciclohexilamina, dietanolamina, etilenediamina, litio, LiOMe, L-lisina, magnesio, meglumina, NH_3, NH_4OH, N-metil-D-glucamina, piperidina, potasio, *t*-butóxido de potasio, hidróxido de potasio (acuoso), procaína, quinina, sodio, carbonato de sodio, 2-etilhexanoato de sodio (SEH), hidróxido de sodio, o

zinc.

Profármacos

La presente invención también incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de la presente invención. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertible *in vivo* a un compuesto activo. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" abarcará los significados para tratar, mitigar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad descrito aquí con los compuestos de la presente invención o un profármaco del mismo, que sería obviamente incluido dentro del alcance de la invención a pesar de que no se describe específicamente cualquier compuesto dado. Procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Isómeros estereoquímicos

Un experto en la técnica reconocerá que algunos compuestos de de la presente invención tienen uno o más átomos de carbono asimétricos de carbono en su estructura. Se pretende que la presente invención incluya dentro de su alcance formas de enantiómero individuales de los compuestos de la presente invención, mezclas racémicas y mezclas de enantiómeros en los cuales un exceso enantiomérico está presente.

48

El término "enantiómero individual" como se usa aquí define todas las formas homoquirales posibles que los compuestos de la presente invención y sus N-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias o derivados fisiológicamente funcionales pueden poseer.

Formas isoméricas estereoquímicamente puras se pueden obtener mediante la aplicación de principios conocidos en la técnica. Los diastereoisómeros se pueden separar por métodos de separación física tales como cristalización fraccionada y técnicas cromatográficas, y los enantiómeros se pueden separar unos de otros por la cristalización selectiva de las sales diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos o por cromatografía quiral. Los estereoisómeros puros también se pueden preparar sintéticamente a partir de materiales de partida estereoquímicamente puros apropiados, o usando reacciones estereoselectivas.

El término "isómero" se refiere a compuestos que tienen la misma composición y peso molecular pero difieren en propiedades físicas y/o químicas. Dichas sustancias tienen el mismo número y tipo de átomos pero difieren en estructura. La diferencia de estructura puede ser en constitución (isómeros geométricos) o en una capacidad para girar el plano de luz polarizada (enantiómeros).

El término "estereoisómero" se refiere a isómeros de constitución idéntica que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio. Enantiómeros y diastereómeros son ejemplos de estereoisómeros.

El término "quiral" se refiere a la característica estructural de una

molécula que hace imposible traslaparla sobre su imagen de espejo.

El término "enantiómero" se refiere a uno de un par de especies moleculares que son imágenes de espejo una de otra y no son traslapables.

El término "diastereómero" se refiere a estereoisómeros que no son imágenes de espejo.

Los símbolos "*R*" y "*S*" representan la configuración de sustituyentes alrededor de átomo(s) de carbono quiral(es).

El término "racemato" o "mezcla racémica" se refiere a una composición compuesta de cantidades equimolares de dos especies enantioméricas, en donde la composición está desprovista de actividad óptica.

El término "homoquiral" se refiere a un estado de pureza enantiomérica.

El término "actividad óptica" se refiere al grado al cual una molécula homoquiral o una mezcla no racémica de moléculas quirales gira un plano de luz polarizada.

Cabe entender que los varios estereoisómeros, isómeros geométricos y mezclas de los mismos usados para preparar compuestos de la presente invención están ya sea comercialmente disponibles, se pueden preparar sintéticamente de materiales de partida comercialmente disponibles o se pueden preparar como mezclas isoméricas y después obtener como isómeros resueltos usando técnicas bien conocidas para los expertos en la técnica.

Los descriptores isoméricos "R" y "S" se usan como se describe

aquí para indicar configuración(es) de átomos en relación con una molécula de núcleo y se pretende que se usen como se define en la literatura (IUPAC Recommendations for Fundamental Stereochemistry (Sección E), *Pure Appl. Chem.*, 1976, 45:13-30).

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar como isómeros individuales ya sea por síntesis específica de isómero o resolverse a partir de una mezcla isomérica. Las técnicas de resolución convencionales incluyen formar la base libre de cada isómero de un par isomérico usando una sal ópticamente activa (seguido por cristalización fraccionada y regeneración de la base libre), formando un éster o amida de cada uno de los isómeros de cada par isomérico (seguido por separación cromatográfica y remoción del auxiliar quiral) o resolviendo una mezcla isomérica ya sea de un material de partida o un producto final usando CCD (cromatografía de capa delgada) preparativa o una columna de CLAR quiral.

Polimorfos y solvatos

Además, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas cristalinas polimorfa o amorfa y como tales se pretende que sean incluidos en el alcance de la invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes. Como se usa aquí, el término "solvato" significa una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o más moléculas de solvente. Esta asociación física implica grados variables en

enlace iónico y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En ciertos casos el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo, cuando una o más moléculas de solvente se incorporan en la retícula de cristal del sólido cristalino. El término "solvato" pretende abarcar tanto solvatos en fase de solución como solvatos aislables. Ejemplos no limitantes adecuados incluyen etanolatos, metanolatos, y 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" abarcará el medio para tratar, aliviar o prevenir un síndrome, trastorno o enfermedad descrito aquí con los compuestos de la presente invención o un solvato de los mismos, que se incluiría obviamente dentro del alcance de la invención a pesar de que no se describe específicamente.

N-óxidos

Los compuestos de la fórmula I pueden ser convertidos a las formas de N-óxido correspondientes siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente a su forma de N-óxido. Dicha reacción de N-oxidación generalmente se puede llevara cabo haciendo reaccionar el material de partida con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metal alcalino y metal alcalinotérreo, v.gr., peróxido de sodio, peróxido de potasio; peróxidos orgánicos apropiados

pueden comprender peroxiácidos como tales, por ejemplo, ácido bencencarboperoxoico o ácido bencencarboperoxoico halógeno-sustituido, v.gr., ácido 3-clorobencencarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, v.gr., ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, v.gr., hidro-peróxido de *t*-butilo. Solventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, v.gr., etanol y similares, hidrocarburos, v.gr., tolueno, cetonas, v.gr., 2-butanona, hidrocarburos halogenados, v.gr., diclorometano, y mezclas de dichos solventes.

Formas tautoméricas

Los compuestos de la presente invención también pueden existir en sus formas tautoméricas. Dichas formas, aunque no se indican explícitamente en la presente solicitud se pretende que sean incluidas dentro del alcance de la presente invención.

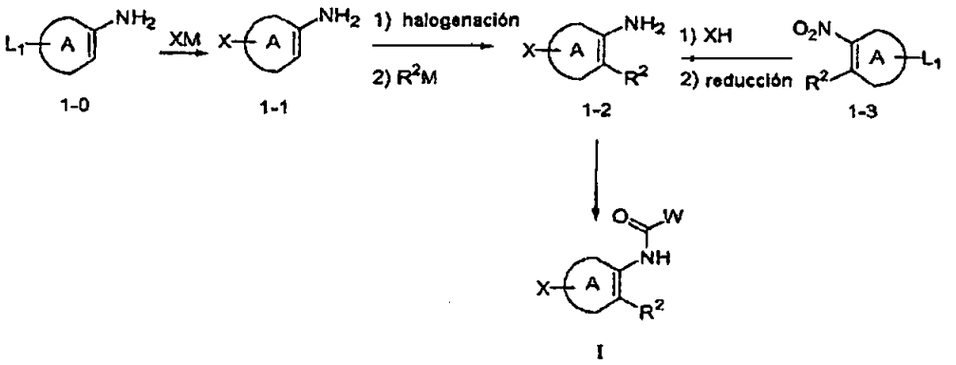
Preparación de compuestos de la presente invención

Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos sobre cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en Protecting Groups, P. Kocienski, Thieme Medical Publishers, 2000; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª ed. Wiley Interscience, 1999. Los

grupos protectores pueden ser removidos en una etapa subsecuente conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

Métodos de preparación

ESQUEMA1



El esquema 1 ilustra la metodología general para la preparación de compuestos de la fórmula I. Los compuestos de la fórmula 1-2 se pueden obtener por orto-halogenación, preferiblemente bromación, de compuestos amino de la 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 $R^2Sn(alquilo)_3$) (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 la fórmula 1-1 pueden estar comercialmente disponibles o las reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio anteriores descritas anteriormente se pueden usar para generar compuestos de la fórmula 1-1 a partir de material de partida 1-0.

Las condiciones preferidas para la bromación de 1-1 son N-bromosuccinimida (NBS) en un solvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida (DMF), diclorometano (DCM) o acetonitrilo. Los acoplamientos catalizados por metal, preferiblemente reacciones de Suzuki, se pueden llevar a cabo de conformidad con metodología estándar, preferiblemente en presencia de un catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) ($Pd(PPh_3)_4$), una base acuosa tal como Na_2CO_3 ac., y un solvente adecuado tal como tolueno, etanol, dimetoxietano (DME) o DMF.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar por reacción de los compuestos de la fórmula 1-2 con ácidos carboxílicos WCOOH de conformidad con procedimientos estándares para formación de enlace de amida (para una revisión, véase: M. Bodansky y A. Bodansky, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, NY (1984)) o por reacción con cloruros ácidos WCOCl o ésteres activados WCO_2Rq (en donde Rq es un grupo residual tal como pentafluorofenilo o N-succinimida). Las condiciones de reacción preferidas para acoplar con WCOOH son: cuando W es un furano, cloruro de oxalilo en DCM con DMF como un catalizador para formar el cloruro ácido WCOCl y después acoplando en presencia de una trialquilamina tal

como DIEA; cuando W es a pirrol, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropilo)-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 la fórmula I puede estar presente en los materiales de partida 1-1 ó 1-3 y, en tales casos, se llevaría a través de la síntesis delineada en el esquema 1. Alternativamente, varios sustituyentes en los compuestos de la fórmula I se pueden introducir en un número de formas descritas más adelante para proveer la sustitución opcional listada en la fórmula I. El grupo residual "L_1" presente en el anillo A en la fórmula 1-0 ó 1-3, puede ser sustituido antes o en cualquier paso durante el esquema 1. Cuando los grupos residuales (preferiblemente fluoro o cloro) son activados por el grupo nitro de la fórmula 1-3 para ataque nucleofílico, pueden sufrir sustitución aromática nucleofílica directa por amonio y anión de azida o por aminas, alcoholes, tioles y otros nucleófilos en presencia de una base adecuada tal como K_2CO_3, *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) o NEt_3. Cuando el grupo residual es adecuado para acoplamientos catalizados por metal (preferiblemente bromo o trifluorometan-sulfoniloxi), un número de reacciones de acoplamiento cruzado (tales como reacciones de Suzuki o Stille como se describió antes para la introducción de R^2) se pueden realizar. Otras reacciones de acoplamiento catalizadas por metal que se pueden utilizar 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 "*Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*," Wiley Interscience, NY (2002). Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal adicionales con 2,4,6-trimetil-ciclotriboroxano se pueden utilizar si L_1 es bromo, yodo o cloro activado por nitro para generar sustitución de metilo opcional (véase M. Gray, et al, Tetrahedron Lett., 41: 6237-40 (2000)).

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

Un método alternativo para la introducción de sustituyentes 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 el material de partida en una forma protegida o no protegida o puede resultar de la reducción de un grupo nitro que también puede estar originalmente presente en el material de partida o unido por una reacción de nitración. Además, el grupo amino se puede formar por reducción de un grupo azida que puede estar presente en el material de partida o puede resultar de sustitución aromática nucleofílica de un halogenuro activado por anión de azida como se mencionó antes. El grupo amino también puede resultar de sustitución aromática nucleofílica de un halogenuro activado (por ejemplo en un compuesto de nitrohalógeno) por amoniaco o por el anión de un equivalente de amoniaco protegido, por ejemplo, carbamato de t-butilo. Si

se introduce en forma protegida, la amina puede ser desprotegida de conformidad con los métodos de la literatura estándares. (Para ejemplos de grupos protectores de amina y métodos de desprotección véase: Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., NY (1991)). La reacción de formación de anillo implica el tratamiento de grupo amino de la anilina con un di-electrófilo opcionalmente sustituido adecuado, preferiblemente un compuesto de dihalogenuro o dicarbonilo, que da por resultado dos sustituciones en el grupo amino para formar un heterociclo opcionalmente sustituido. En el caso de dihalogenuros, cualquiera de un número de bases adecuadas se puede añadir como un depurador de ácido tal como carbonato de potasio, hidróxido de sodio o una trialquilamina tal como trietilamina. Por lo tanto, el tratamiento con una bis(2-halogenoetil)amina tal como bis(2-cloroetil)amina o bis(2-bromoetil)amina daría 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 amina del reactivo incorporaría la sustitución opcional en la amina terminal de la piperazina. Por ejemplo, el tratamiento con N,N-bis(2-cloroetil)anilina daría un grupo *N*-fenilpiperazino. El tratamiento con un éter bis(2-halogenoetílico) o tioéter bis(2-halogenoetílico) daría un anillo de morfolina o tiomorfolina, respectivamente.

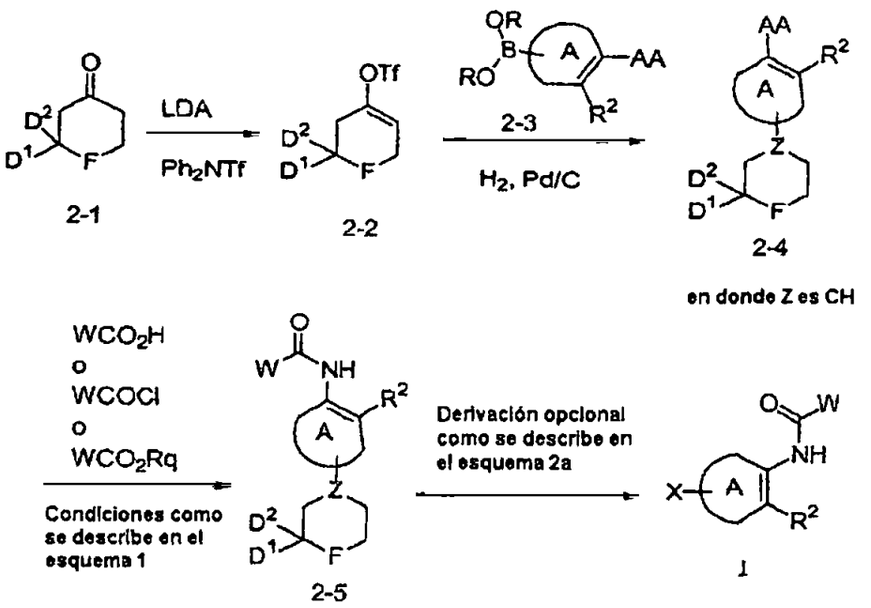
Otro método alternativa para dirigir la sustitución, introducir sustituyentes heterocíclicos en el anillo A es formar el heterociclo de un aldehído (es decir, de un grupo formilo en el anillo A). El grupo formilo puede

estar originalmente presente en el material de partida en una forma protegida o no protegida o puede resultar de cualquiera de un número de reacciones de formilación conocidas en la literatura incluyendo una reacción de Vilsmeier-Haack (para una revisión de química de formilación, véase: G. A. Olah, et al, Chem Rev., 87: (1987)) o para-formilación de nitroaromáticos (véase: A. Katritsky y L. Xie, *Tetrahedron Lett.*, 37:347-50 (1996)).

Finalmente, se entiende que los compuestos de la fórmula I pueden ser además derivados. Los grupos protectores en los compuestos de la fórmula I pueden ser removidos de conformidad con metodologías sintéticas estándares (Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., NY (1991)) y después pueden ser sometidos a derivación posterior. Ejemplos de derivación posterior de los compuestos de I incluyen , pero no se limitan a: cuando los compuestos de la fórmula I contienen una amina primaria o secundaria, la amina puede hacerse reaccionar con aldehídos o cetonas en presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborhidruro de sodio (véase Abdel-Magid *J.Org. Chem.* 61, pp. 3849-3862, (1996)) para alquilar reductivamente: con cloruros ácidos o ácidos carboxílicos y un reactivo formador de enlace de amida como se describió antes para formar amidas; con cloruros de sulfonilo para formar sulfonamidas; con isocianatos para formar ureas; con halogenuros de arilo o heteroarilo en presencia de un catalizador de paladio como se describió antes (véase referencias de Buchwald y Hartwig anteriormente) para formar aril y heteroarlaminas. Además, cuando los compuestos de la fórmula I contienen un halogenuro de

arilo o halogeuro de heteroarilo, estos compuestos pueden ser sometidos a reacciones catalizadas por metal con ácidos borónicos (por ejemplo, acoplamientos de Suzuki o Stille como se describió antes) o aminas o alcoholes (acoplamientos de tipo Buchwald- o Hartwig-, véase referencias de Buchwald y Hartwig anteriormente). Cuando los compuestos de la fórmula I contienen un grupo ciano, este grupo puede ser hidrolizado a amidas o ácidos bajo condiciones ácidas o básicas. Las aminas básicas pueden ser oxidadas a N-óxidos y por el contrario los N-óxidos pueden ser reducidos a aminas básicas. Cuando los compuestos de la fórmula I contienen un sulfuro, ya sea acíclico o cíclico, el sulfuro puede ser posteriormente oxidado a los sulfóxidos o sulfonas correspondientes. Los sulfóxidos se pueden obtener por oxidación usando un oxidante apropiado tal como un equivalente de MCPBA (ácido meta-cloroperbenzoico) o mediante tratamiento con $NaIO_4$ (véase, por ejemplo, J. Regan, et al, *J. Med. Chem.*, 46: 4676-86 (2003)) y sulfonas se pueden obtener usando los equivalentes de MCPBA o mediante tratamiento con N-óxido de 4-metilmorfolina y tetróxido de osmio catalítico (véase, por ejemplo, solicitud del PCT WO 01/47919).

ESQUEMA 2a



El esquema 2a ilustra una vía para los compuestos I. F representa $-NQ_aQ_bR^3-$, -O-, S, SO o SO_2, y AA representa $-NH_2$ o $-NO_2$. D^1 y D^2 se muestran para propósitos ilustrativos únicamente; los expertos en la técnica reconocen que D^5 D^6 D^7 D^8 también pueden estar presentes. Las cetonas de la fórmula 2-1 pueden ser convertidas a triflato de vinilo de la fórmula 2-2 mediante tratamiento con una base no nucleofílica tal como LDA y después atrapando el enolato resultante con un reactivvo triflante tal como anhídrido trifluorometansulfónico o preferiblemente N-feniltrifluorometan-sulfonimida. El acoplamiento de Suzuki de ácidos borónicos o ésteres de boronato de la fórmula 2-3 a triflatos de vinilo de la fórmula 2-2 pueden proveer compuestos de la fórmula 2-4 en donde Z es C (*Synthesis*, 993 (1991)).

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

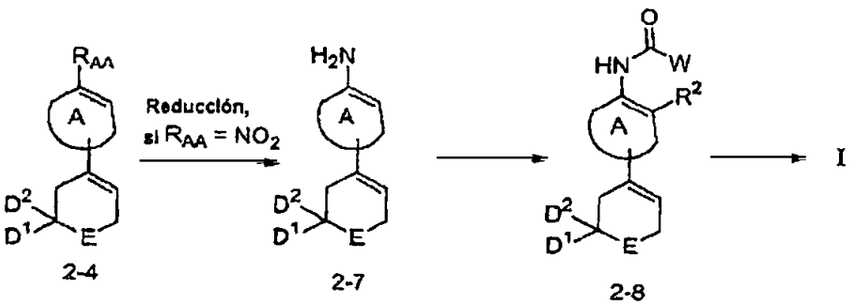
Los compuestos de la fórmula 2-4 (AA es NH_2) son después convertidos a compuestos de la fórmula 2-5 (que también representa el compuesto de la fórmula I si no se requiere modificaciones adicionales) como se describe en el esquema 1.

Los compuestos de la fórmula 2-5 posteriormente pueden ser modificados para proveer compuestos adicionales de la fórmula I. Por ejemplo, en casos en donde F es $-NQ_aQ_bR^3-$, Q_aQ_b es un enlace directo, y R_3 representa un grupo protector BOC (CO_2tBu), el grupo BOC puede ser removido de conformidad con metodología estándar, tal como ácido trifluoroacético (TFA) en DCM (Greene y Wuts, *ibid.*) para proveer una amina secundaria que después puede ser derivada para proveer compuestos de la fórmula I. La derivación posterior incluye, pero no se limitan a: reacciones con aldehídos o cetonas en presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborhidruro de sodio para proveer compuestos de la fórmula II en donde F es $-NCH_2R^3$ (A. F. Abdel-Magid, *ibid.*); con cloruros ácidos o con ácidos carboxílicos y un reactivo formador de enlace de amida (como se

62

describe en el esquema 1) para proveer compuestos de la fórmula II en donde F es -NCOR^3; con cloruros de sulfonilo (como se describe en el esquema 1) para proveer compuestos de la fórmula I en donde F es -NSO$_2$R$_a$; con isocianatos (como se describe en el esquema 1) para proveer compuestos de la fórmula II en donde F es -NCONR$_a$R$_b$; o sujetos a reacciones de sustitución catalizadas por metal como se delinea en el esquema 1 para proveer compuestos de la fórmula I en donde F es -NR^3. (S. L. Buchwald, et al, *ibid.*; J. H. Hartwig, *ibid.*). Para el ejemplo anterior, R$_a$ y R$_b$ son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, halogenoalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo.

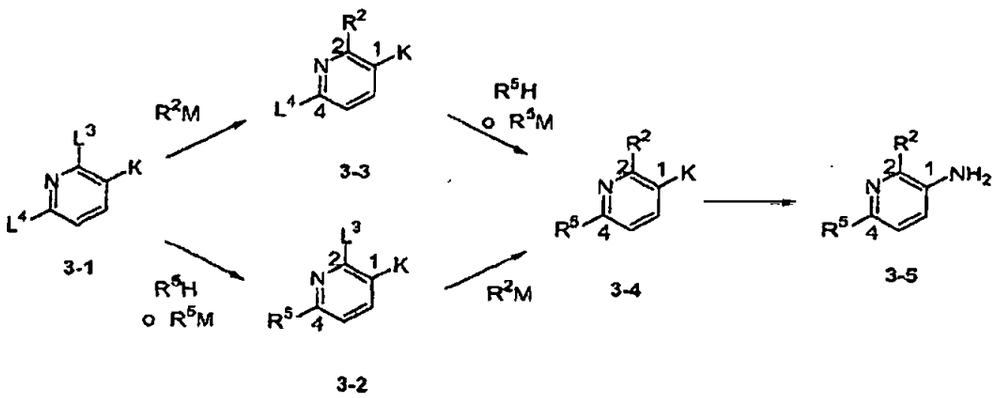
ESQUEMA 2b



El Esquema 2b ilustra una modificación del esquema 2a para sintetizar compuestos parcialmente insaturados de la fórmula I. E representa -NQ$_a$Q$_b$R^3-, -O- (D^1 y D^2 son H), -S- (D^1 y D^2 son H), -(D^1 y D^2 son H) o -SO$_2$- (D^1 y D^2 son H), y R$_{AA}$ representa -NH$_2$ o -NO$_2$. Los compuestos de la fórmula 2-4 se preparan como se muestra en el esquema 2. Si R$_{AA}$ es -NO$_2$, el grupo

nitro debe ser reducido por un método que no reduzca olefinas, tal como cloruro de hierro y amonio. Si R_{AA} de la fórmula 2-4 es un grupo amino entonces no es necesario ningún paso y los compuestos de la fórmula 2-4 también son compuestos de la fórmula 2-7. Para preparar los compuestos de la fórmula 2-7 en donde E es $-SO_2-$ o -SO-, la oxidación del sulfuro se debe realizar en el compuesto 2-4 en donde R_{AA} es $-NO_2$ como se describió antes, seguido por reducción de nitro.

ESQUEMA 3



El esquema 3 ilustra la preparación de intermediarios para la síntesis de compuestos de la 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 es NH_2 u otros grupos funcionales tales como NO_2, COOH o COOR que finalmente pueden ser convertidos a grupo amino por métodos de la literatura conocidos tales como reducciones para NO_2 (como se describe para 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 es COOH también se puede formar a partir de K es COOR por hidrólisis catalizada por base o ácido simple).

En general, la selectividad y el orden en la introducción de R^2 y R^5 se puede lograr por la reactividad relativa de los halógenos L^3 y L^4 escogidos en los compuestos (3-1), la selectividad intrínseca del heterociclo y/o las condiciones de reacción utilizadas. 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 incluiría la situación en donde, en los compuestos de la fórmula 3-1 en donde L^3 es un grupo fluoro y L^4 es un grupo bromo, el desplazamiento selectivo del grupo fluoro por un nucleófilo se puede lograr seguido por sustitución del grupo bromo restante mediante química de sustitución catalizada por metal (tal como reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki o Stille como se delinea más adelante). De manera similar, en los compuestos de la fórmula 3-1 en donde uno de L^3 y L^4 es un grupo yodo y el otro es un grupo bromo o cloro, la química de sustitución catalizada por metal selectiva (tal como reacción de acoplamiento cruzado Suzuki o Stille o aminaciones de Buchwald/Hartwig como se describen más adelante) en el grupo yodo se puede lograr seguido por reemplazo del grupo bromo o cloro restante por otra reacción de sustitución catalizada por metal.

Como se ilustra en el esquema 3, el grupo residual L^3 en la fórmula 3-1 puede ser primero sustituida para obtener compuestos de la fórmula 3-3 o grupo residual L^4 puede ser primero sustituido para obtener

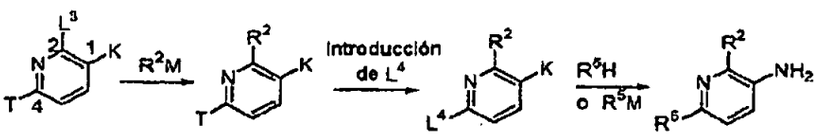
compuesto de la fórmula 3-2. Los compuestos 3-2 ó 3-3 entonces se pueden hacer reaccionar para desplazar L^3 o L^4 para dar el compuesto de la fórmula 3-4.

Por lo tanto, un desplazamiento nucleofílico directo o aminación catalizada por metal del compuesto de la fórmula 3-1 con una amina secundaria, amoniaco o amina protegida tal como carbamato de ter-butilo (para revisión, véase Modern Amination Metods: Ricci, A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2000), se puede usar para introducir R^5 en las fórmulas 3-2 ó 3-3 en donde R^5 es amina primaria o secundaria, grupo amino (NH_2), y equivalente amina u otro grupo amino protegido. El acoplamiento catalizado por metal del compuesto 3-1 con ácidos borónicos o ésteres de boronato (reacción de Suzuki, M es grupo ácido borónico o grupo éster de boronato) o con compuestos de organoestaño (reacción de Stille, M es SnR_3, en donde R es alquilo y los otros sustituyentes como se definió, como se describe en el esquema 1 pueden proveer compuestos de las fórmulas 3-2 o 3-3.

El compuesto 3-2 puede ser posteriormente convertido a compuesto 3-4 por acoplamiento de Suzuki o Stille catalizado por metal como se describió antes. L^4 en el compuesto 3-3 también puede ser consecuentemente sustituido con R^5 para obtener compuestos de la fórmula 3-4, nuevamente, por una sustitución nucleofílica directa o reacción catalizada por metal con un nucleófilo o por la misma reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metal como se describió antes. Cuando R^5 en las formulas (3-2, 3-3 ó 3-4) es una amina protegida y K no es un grupo amino, puede ser

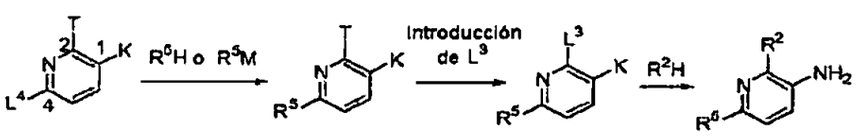
desprotegido para descubrir la funcionalidad amino. Esta funcionalidad amino entonces puede ser derivada posteriormente como se describe en el esquema 1. Cuando el grupo K en la fórmula Formula 3-4 no es un grupo amino (tal como funcionalidad descrita anteriormente), puede ser convertido a un grupo amino de conformidad con métodos de la literatura conocidos (véase, por ejemplo, Comprehensive Organic Transformations: Larock, R.S.; Wiley and Sons Inc., EUA, 1999) y la amina resultante 3-5 puede ser utilizada en reacciones de formación de enlace de amida como se describe en el esquema 1 para obtener los compuestos de la fórmula I. Cuando K en las fórmulas 3-4 es un grupo amino, se puede usar directamente en acoplamiento de amida como se describió antes.

ESQUEMA 4a



4-1 4-2 4-3 4-4

ESQUEMA 4b



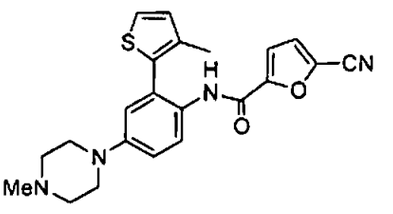
4-5 4-6 4-7 4-8

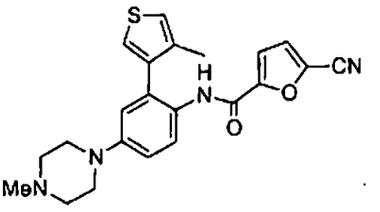
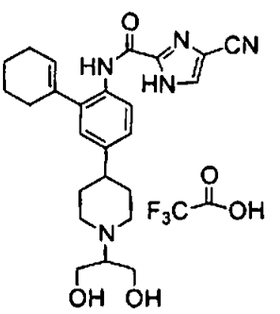
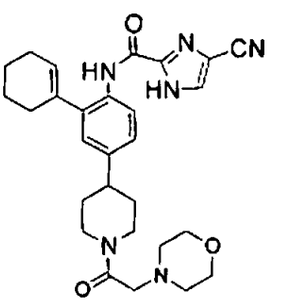
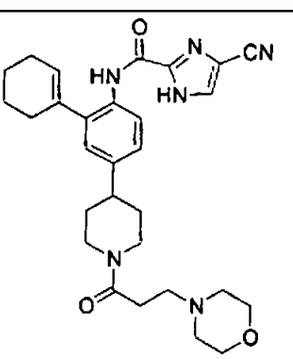
Los esquemas 4a y 4b ilustran la preparación de intermediarios modificados adicionalmente de conformidad con el esquema 3 empezando a partir de un compuesto monohalógeno-sustituido de las fórmulas 4-1 y 4-5 introduciendo el segundo grupo residual después de que se ha completado el reemplazo del primero. Estos también se pueden usar para la síntesis de compuestos de la fórmula I en donde el anillo A es una piridina y R^5 es ya se ala sustitución opcional en el anillo A o uno de los sustituyentes heterocíclicos. Igual que el esquema 3, las posiciones restantes en el anillo de piridina pueden ser sustituidas como se describe en la fórmula I. K es NH_2 u otros grupos funcionales tales como NO_2, COOH o COOR que finalmente pueden ser convertidos a grupo amino por métodos de la literatura conocidos tales como reducciones o rearreglo 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 puede ser convertido a grupos residuales L^3 o L^4 tal como halógeno, triflato o mesilato por métodos de la literatura conocidos (véase, por ejemplo, Nicolai, E., et al., *J. Heterocyclic Chemistry*, 31, (73), (1994)). El desplazamiento de L^3 en el compuesto de la fórmula 4-1 o L^4 en las fórmulas 4-5 por métodos descritos en el esquema 3, pueden dar compuestos de las fórmulas 4-2 y 4-6. En este punto, el sustituyente T de los compuestos 4-2 ó 4-6 pueden ser convertidos a un grupo residual L^4 o L^3 (preferiblemente un halógeno) por métodos estándares para proveer compuestos de las fórmulas 4-3 y 4-5. Por ejemplo, cuando T es OH, los reactivos preferidos para efectuar esta transformación es cloruro de tionilo, PCl_5, $POCl_3$ o PBr_3 (véase,

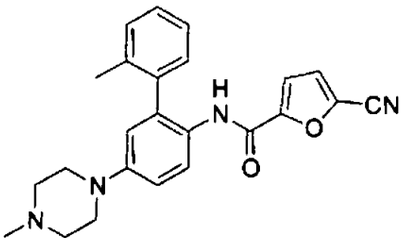
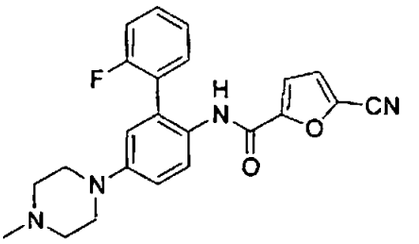
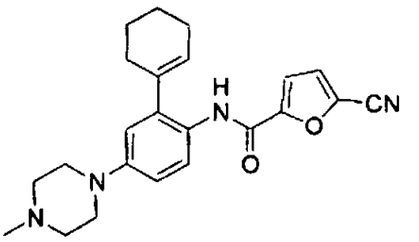
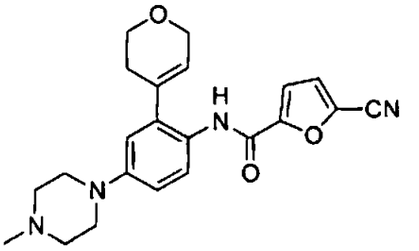
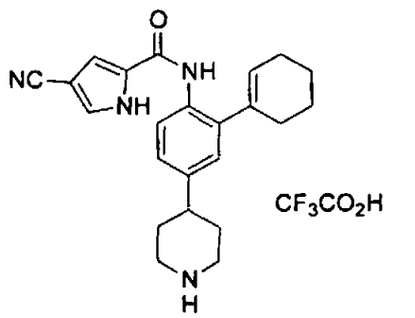
por ejemplo, Kolder, den Hertog., *Recl. Trav. Chim.* Pays-Bas; 285, (1953), e Iddon, B, et. al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1., 1370, (1980)). Cuando T es H, puede ser directamente halogenado (preferiblemente bromado) para proveer compuestos de las fórmulas 4-3 ó 4-7 (véase, por ejemplo, Canibano, V. et al., *Synthesis*, 14, 2175, (2001)). Las condiciones preferidas para bromación son NBS en un solvente adecuado tal como DCM o acetonitrilo.

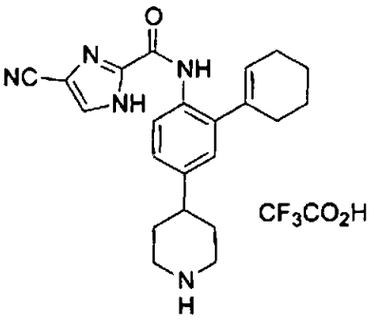
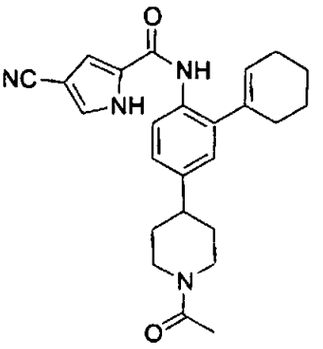
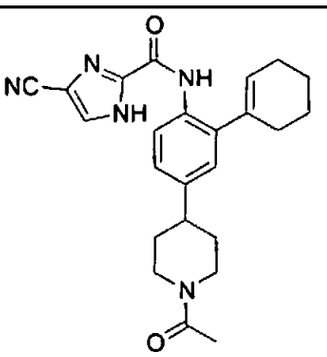
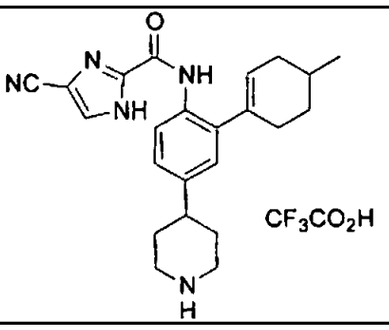
Los compuestos de las fórmulas 4-3 ó 4-7 pueden ser convertidos a compuestos de las fórmulas 4-4 ó 4-8 mediante la introducción de los grupos restantes R^2 o R^5, respectivamente, por los métodos anteriormente descritos y después en los compuestos de la fórmula I, por los métodos descritos en el esquema 3 por conversión de los compuestos de las fórmulas 3-4 y 3-5 a los compuestos de la fórmula I.

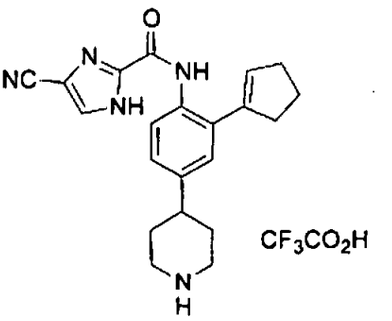
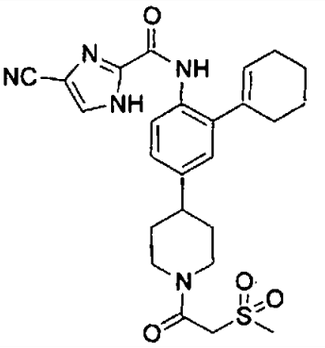
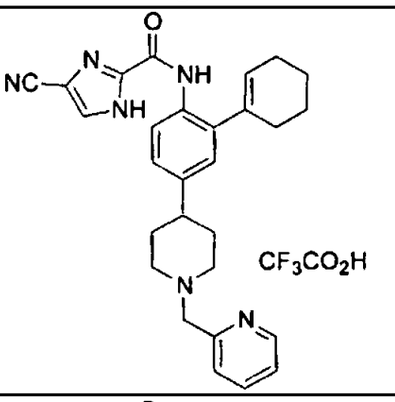
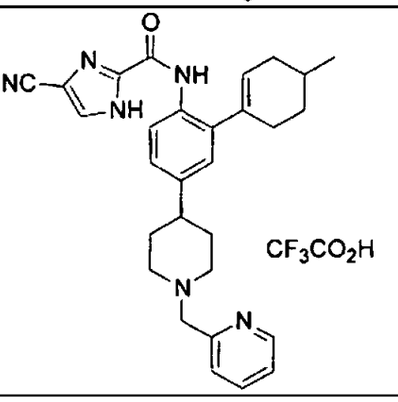
Compuestos representativos de la presente invención y sus síntesis se presentan en el siguiente cuadro y ejemplos posteriores. Los siguientes son para propósitos ilustrativos únicamente y de ninguna manera pretenden limitar la invención.

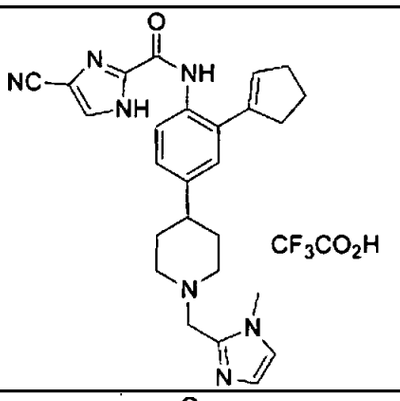
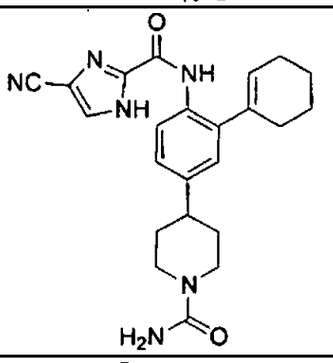
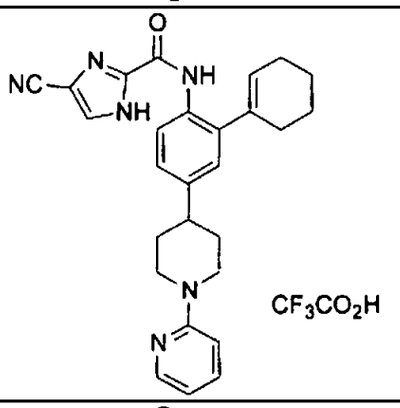
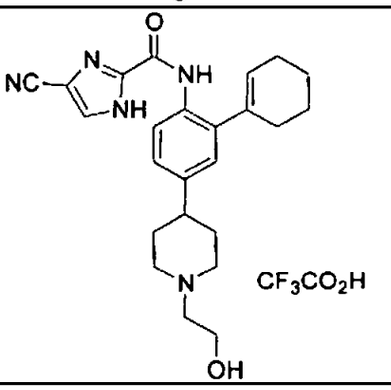
	Nombre	Estructura	Número de JNJ
4	[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico		31115799

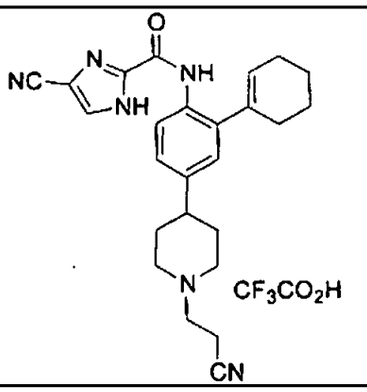
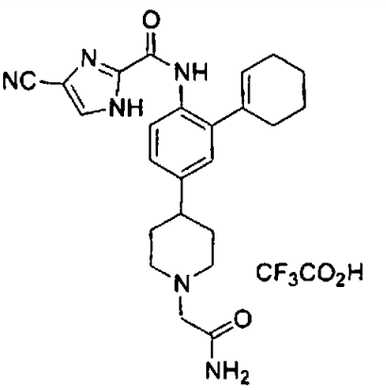
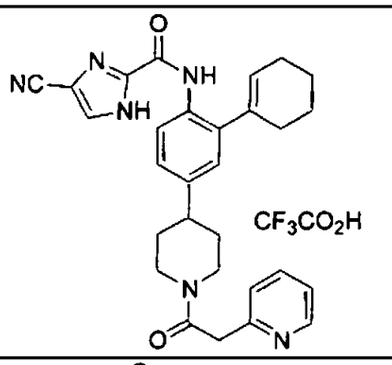
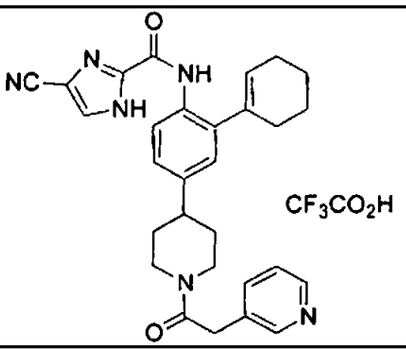
5	[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(4-metil-tiofen-3-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico		31115825
6	Sal de ácido trifluoroacético de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		31117944
7	{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		28312154
8	{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(3-morfolin-4-il-propionil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		28339441

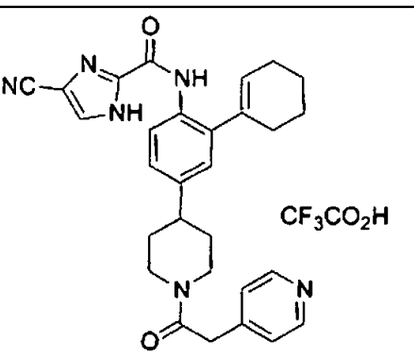
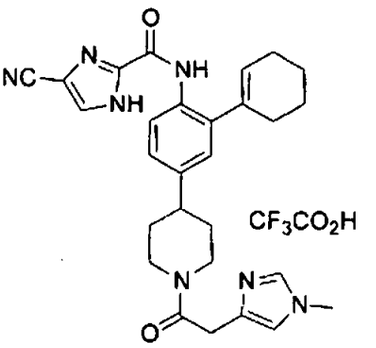
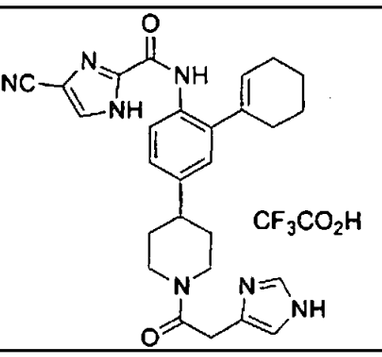
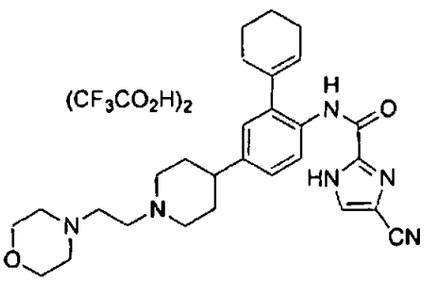
9	[2'-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico		31115682
10	[2'-fluoro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico		31116098
11	[2-ciclohex-1-enil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico		31116124
12	[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico		31116319
13	Sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico		31117827

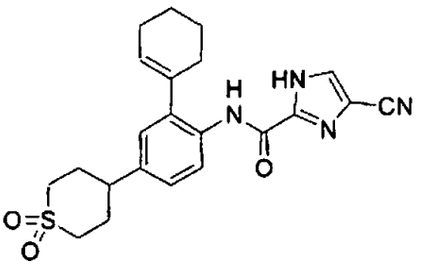
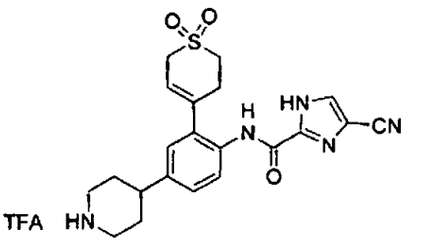
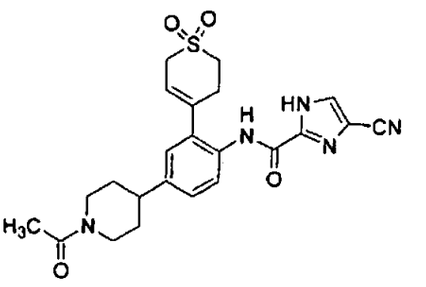
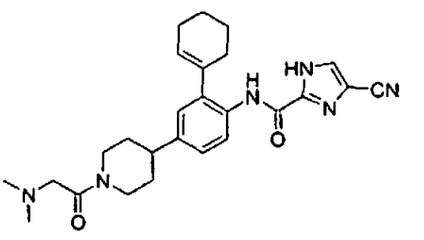
14	Sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		31117801
15	[4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico		31116137
16	[4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		28312167
17	Sal de ácido trifluoroacético de [2-(4-metil-ciclohex-1-enil)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		31117060

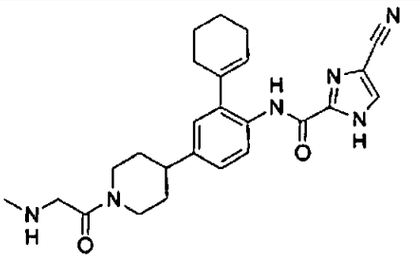
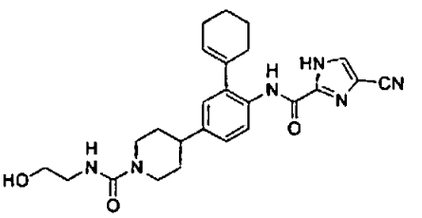
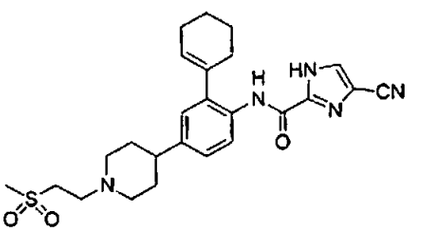
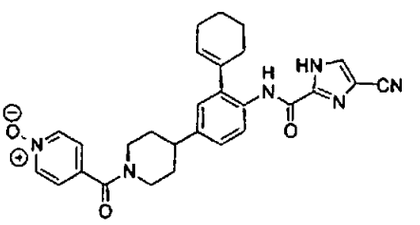
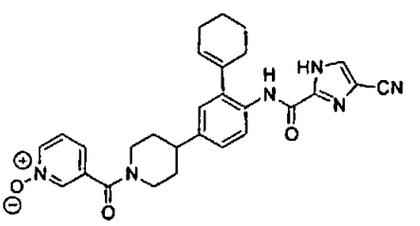
18	Sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclopent-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		31117879
20	{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metanesulfonil-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		31116423
21	Sal de ácido trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		31117892
22	Sal de ácido trifluoroacético de [2-(4-metil-ciclohex-1-enil)-4-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		31117073

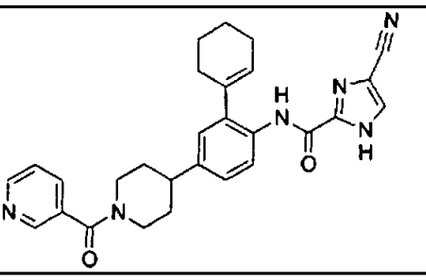
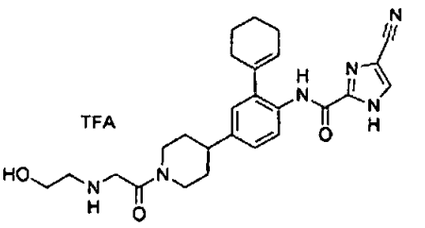
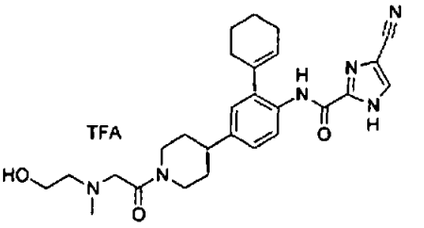
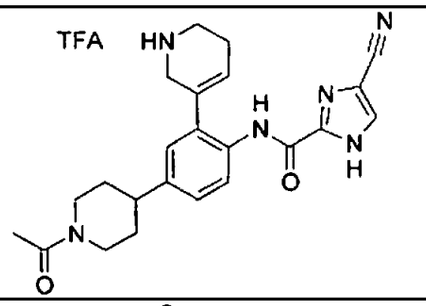
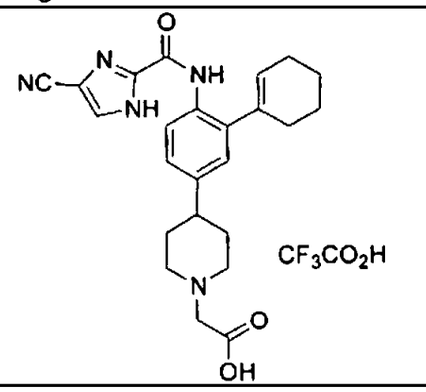
23	Sal de ácido trifluoroacético de {2-ciclopent-1-enil-4-[1-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		31117970
24	Amida de ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidin-1-carboxílico		31116410
25	Sal de ácido trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		31117931
26	Sal de ácido trifluoroacético de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		28312128

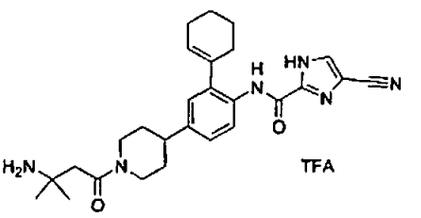
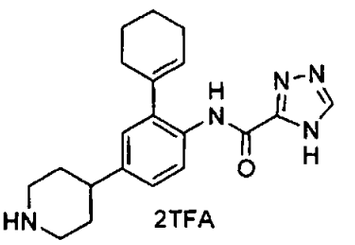
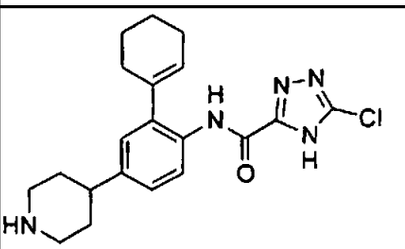
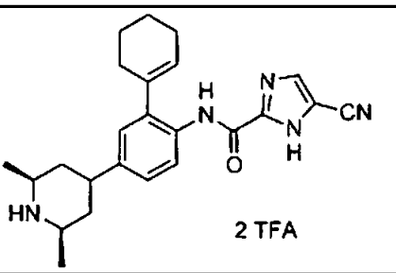
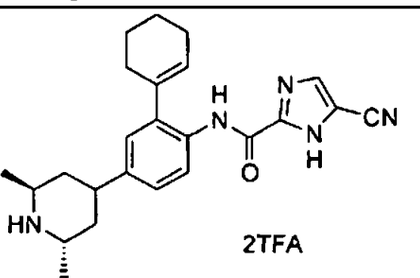
27	Sal de ácido trifluoroacético de {4-[1-(2-ciano-etil)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		31117983
28	Sal de ácido trifluoroacético de [4-(1-carbamoilmetil-piperidin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		31118022
29	Sal de ácido trifluoroacético de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-2-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		28334800
30	Sal de ácido trifluoroacético de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-3-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		28428088

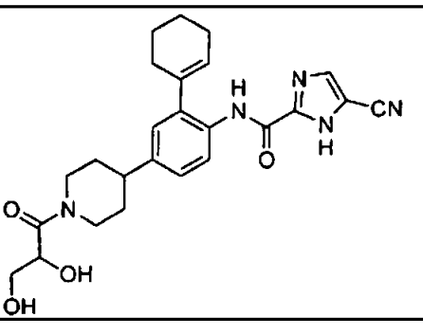
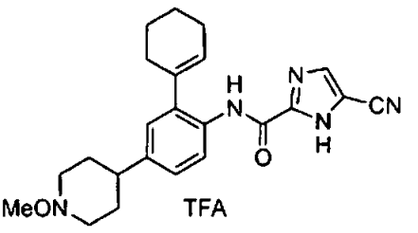
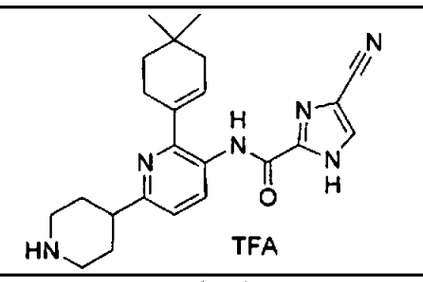
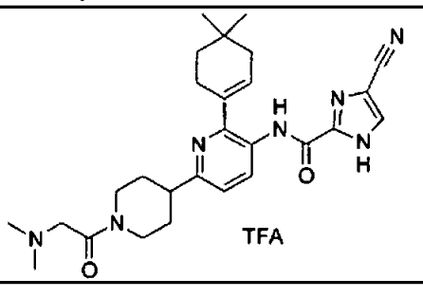
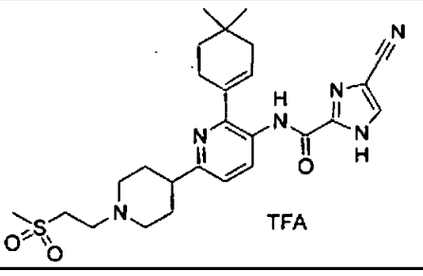
31	Sal de ácido trifluoroacético de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		28334839
32	Sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-{1-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-acetil]-piperidin-4-il}-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		TDP726997
33	Sal de ácido trifluoroacético de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-1H-imidazol-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		28334865
34	Sal de ácido di-trifluoroacético de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		28506556

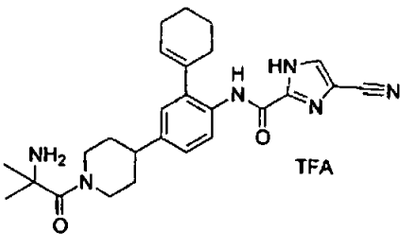
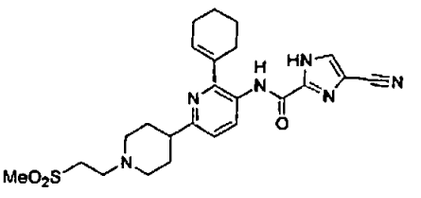
35	[2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1λ^6-tiopiran-4-il)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		28339428
36	Sal de ácido trifluoroacético de [2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1λ^6-tiopiran-4-il)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		31118009
37	[4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1λ^6-tiopiran-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		31116657
38	{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		28312141

38b	{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		38442703
39	(2-hidroxi-etil)-amida de ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidin-1-carboxílico		28417168
40	{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metanesulfonil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		28337660
41	{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(1-oxi-piridine-4-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		28547233
42	{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(1-oxi-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		28547259

43	{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(piridina-3-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		31116566
44	Sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-{1-[2-(2-hidroxi-etilamino)-acetil]-piperidin-4-il}-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		28417168
45	Sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-{1-[2-(2-hidroxi-etil)-metil-amino-acetil]-piperidin-4-il}-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		28430012
46	Sal de ácido trifluoroacético de [4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-(1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		28549573
47	Sal de ácido trifluoroacético de ácido (4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidin-1-il)-acético		31117853

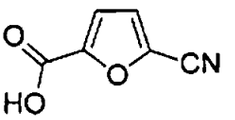
48	Sal de ácido trifluoroacético de {4-[1-(3-amino-3-metil-butiril)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		28666352
49	Sal de ácido bis trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico		28668926
50	Sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 5-cloro-4H-[1,2,4]-tritriazol-3-carboxílico		28663219
51a	Sal de ácido bis trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(cis-2,6-dimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		28844140
51b	Sal de ácido bis trifluoroacético [2-ciclohex-1-enil-4-(trans-2,6-dimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		28844023

52	{2-ciclohex-1-enil-4-[1-(R)-(+)-(2,3-dihidroxi-propionil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		30995341
53	Sal de ácido trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(1-metoxi-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		31050526
54	Sal de ácido trifluoroacético de [6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		38428377
55	Sal de 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 de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		38431601
56	Sal de ácido trifluoroacético de [6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-1'-(2-metanesulfonil-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexhidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		38432602

57	Sal de ácido trifluoroacético de {4-[1-(2-amino-2-metil-propionil)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		30993092
58	[6-ciclohex-1-enil-1'-(2-metansulfonil-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico		38526644

EJEMPLO 1

Acido 5-ciano-furan-2-carboxílico



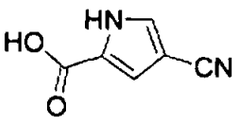
A un matraz con una barra de agitación y columna Vigreaux bajo Ar se añadió ácido 2-formil-5-furancarboxílico (2.8 g, 20 mmoles), clorhidrato de hidroxilamina (2.7 g, 40 mmoles), y piridina seca (50 ml). La mezcla se calentó a 85°C, se añadió anhidrido acético (40 ml) y la mezcla se agitó durante 3 hr. Después de enfriarse a 60°C, se añadió agua (250 ml) y la mezcla se agitó a T.A. durante 70 hr. La mezcla se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con 3:1 de diclorometano-isopropanol (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 bajo vacio para dar el compuesto del título como un sólido color canela (1.26 g, 46%).

^{1}H-RMN (CD_3OD; 400 MHz): δ 14.05 (br s, 1H), 7.74 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 3.8 Hz).

EJEMPLO 2

Acido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico

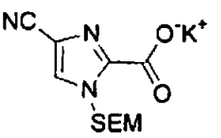


El compuesto del título se preparó por el procedimiento de la literatura (Loader y Anderson, *Canadian J. Chem.* 59: 2673 (1981)).

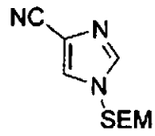
^{1}H-RMN ($CDCl_3$; 400 MHz): δ 12.70 (br s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.13 (s, 1H).

EJEMPLO 3

Sal de potasio de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato



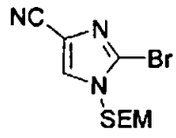
a) 1-(2-Trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo



Un matraz cargado con imidazol-4-carbonitrilo (0.5 g, 5.2 mmoles) (Synthesis, 677, 2003), cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEMCl) (0.95 ml, 5.3 mmoles), K_2CO_3 (1.40 g, 10.4 mmoles), y acetona (5 ml) se agitó durante 10 hr a T.A. 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 $MgSO_4$. El producto crudo se eluyó de un cartucho SPE 20-g (sílice) con 30% de EtOAc/hexano para dar 0.80 g (70%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

Espectro de masa (Cl (CH_4), m/z) Calculado para $C_{10}H_{17}N_3OSi$, 224.1 (M+H), encontrado 224.1.

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

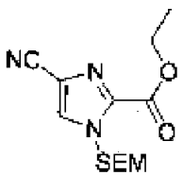


A una solución de 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-imidazol-4-carbonitrilo (0.70 g, 3.1 mmoles) (como se preparó en el paso anterior) en CCl_4 (10 ml) se añadió NBS (0.61 g, 3.4 mmoles) y AIBN (cat), y la mezcla se

calentó a 60°C durante 4 hr. La reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y después se concentró. El compuesto del título se eluyó de un cartucho SPE 20-g (sílice) con 30% de EtOAc/hexano para dar 0.73 g (77%) de un sólido amarillo.

Espectro de masa (CI (CH_4), m/z) calculado para $C_{10}H_{16}BrN_3OSi$, 302.0/304.0 (M+H), encontrado 302.1/304.1.

c) Ester etílico de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilico



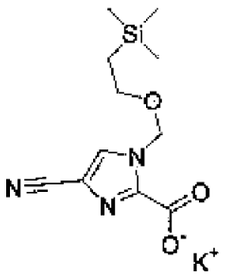
A una solución de 2-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-imidazol-4-carbonitrilo (0.55 g, 1.8 mmoles) (como se preparó en el paso anterior) en THF (6 ml) a -40°C se añadió gota a gota una solución de i-PrMgCl 2M en THF (1 ml). La reacción se dejó agitar durante 10 min a -40°C y después se enfrió a -78°C, y se añadió cianoformiato de etilo (0.3 g, 3.0 mmoles). La reacción se dejó que alcanzara T.A. y se agitó durante 1 hr. La reacción se extinguió con NH_4Cl ac. 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 y después se concentró. El compuesto del título se eluyó de un cartucho SPE

85

20-g (sílice) con 30% de EtOAc/hexano para dar 0.4 g (74%) de un aceite incoloro.

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{13}H_{21}N_3O_3Si$, 296.1 (M+H), encontrado 296.1.

d) sal de potasio de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato



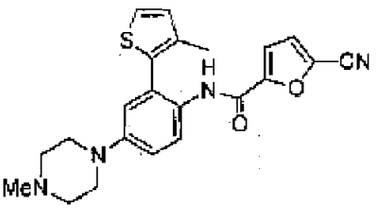
A una solución de éster etílico de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-imidazol-2-carboxilico (0.4 g, 1.3 mmoles) (como se preparó en el paso anterior) en etanol (3 ml) se añadió una solución de KOH 6M (0.2 ml) y la reacción se agitó durante 10 min y después se concentró para dar 0.40 g (100%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ7.98 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.62 (m, 2H), 0.94 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

Espectro de masa (ESI-neg, m/z) calculado para $C_{11}H_{17}N_3O_3Si$, 266.1 (M-H), encontrado 266.0.

EJEMPLO 4

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

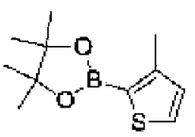


a) 1-(3-Bromo-4-nitro-fenil)-4-metil- piperazina

2-Bromo-4-fluoronitrobenceno (949 mg, 4.31 mmoles) se añadió en dos porciones a N-metilpiperazina neta (8 ml) a 0°C y se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 60°C durante 1 hr, y después se diluyó con 50 ml de EtOAc y se vació en H_2O (50 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ ac. saturado, se secó (Na_2SO_4), y se concentró bajo vacío para dar 580 mg (45%) del compuesto del título como un sólido amarillo:

Espectro de masa (ESI, *m/z*): calculado para $C_{11}H_{14}BrN_3O_2$, 300.0 (M+H), encontrado 300.1.

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

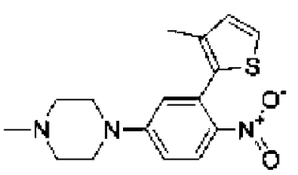


A una solución agitada de 2-bromo-3-metiltiofeno (337 mg, 1.9

mmoles) en 8 ml de THF a –40°C se añadió n-BuLi (0.8 ml, 2.5 M/hexanos), y la reacción se dejó agitar durante 30 min. En este tiempo, se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (775 µl, 3.8 mmoles) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y la agitación se continuó durante 1 hr. La reacción después se enfrió a 0°C y se extinguió con $NaHCO_3$ ac. saturado (10 ml). La mezcla se vació en EtOAc (100 ml), se lavó con H_2O (2 x 50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío. La purificación del residuo por cromatografía de capa delgada preparativa de gel de sílice (20% de EtOAc-hexanos) dio 224 mg (53%) del compuesto del título como un aceite.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$; 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

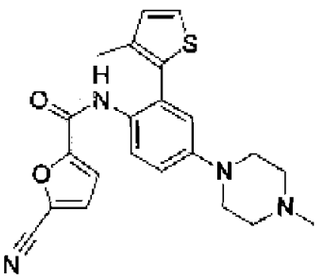


A un matraz que contenía 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina (68 mg, 0.2 mmoles, como se preparó en el ejemplo 4, paso (a)), 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-metil-tiofen-2-il)-[1,3,2]dioxaborolano (61 mg, 0.27 mmoles, como se preparó en el paso anterior) y $Pd(PPh_3)_4$ (14 mg, 6% molar) se cargó tolueno (3 ml), etanol (3 ml) y Na_2CO_3 2M (4 ml). La mezcla

resultante se calentó a 80°C durante 2 hr y después se vació en EtOAc (25 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío. La purificación por cromatografía de capa delgada preparativa de gel de silice (EtOAc) dio 40 mg (63 %) del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

Espectro de masa (ESI, *m/z*): calculado para $C_{16}H_{19}N_3O_2S$, 318.1 (M+H), encontrado 318.2.

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



1-Metil-4-[3-(3-metil-tiofen-2-il)-4-nitro-fenil]-piperazina (60 mg, 0.18 mmoles, como se preparó en el paso anterior) se agitó con 40 mg de 5% de Pd-C en MeOH (5 ml) bajo H_2 (1 atm) durante 2 hr. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró bajo vacío para dar 40 mg (72%) de 4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-fenilamina com un sólido café, que se usó inmediatamente sin purificación adicional. Usando 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 mmoles) se dejó reaccionar con cloruro de 5-ciano-

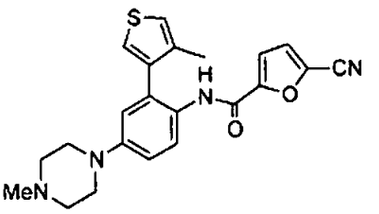
furan-2-carbonilo (30 mg, 0.19 mmoles, como se preparó en el ejemplo 9, paso (c)) en presencia de DIEA (61 µl, 0.34 mmoles) para dar 18.9 mg (36%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$; 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);

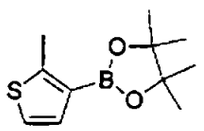
Espectro de masa (ESI, *m/z*): calculado para $C_{22}H_{22}N_4O_2S$, 407.1 (M+H), encontrado 407.1.

EJEMPLO 5

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



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

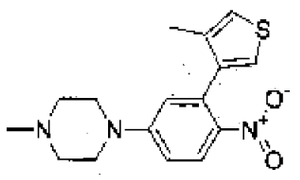


Usando un procedimiento similar al del ejemplo 4, paso (b), 3-bromo-4-metiltiofeno (571 mg, 3.2 mmoles) se trató con n-BuLi (1.41 ml,

2.5M/hexanos) y después se dejó reaccionar con 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (775 µl, 3.8 mmoles) para dar 189 mg (26%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$; 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).

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

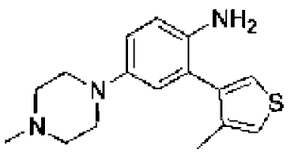


Usando un procedimiento similar al del ejemplo 4, paso (c), 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina (162 mg, 0.54 mmoles), 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-tiofen-3-il)-[1,3,2]dioxaborolano (145 mg, 0.64 mmoles) y $Pd(PPh_3)_4$ (37 mg, 6% molar) se dejaron reaccionar para dar 108 mg (71%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$; 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).

91

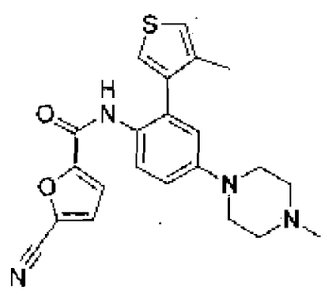
c) 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-(4-metil-tiofen-3-il)-fenilamina



Usando 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 mmoles) se agitó con 80 mg 5% de Pd-C bajo H_2 para dar 82 mg (89%) del compuesto del título como un aceite oscuro, que se usó inmediatamente sin purificación adicional.

Espectro (ESI, *m/z*): calculado para $C_{16}H_{21}N_3S$, 288.15 (M+H), encontrado 288.1.

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



Usando un procedimiento similar al del ejemplo 9, paso (c), cloruro de 5-ciano-furan-2-carbonilo (64 mg, 0.41 mmoles, 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 mmoles, como se preparó en el

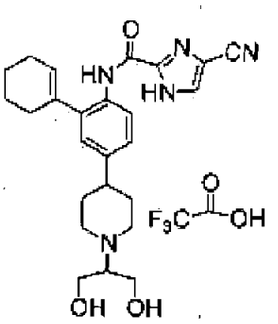
paso anterior) en presencia de DIEA (0.10 ml, 0.59 mmoles) para dar 25.8 mg (24%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$; 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 masa (ESI, *m/z*): calculado para $C_{22}H_{22}N_4O_2S$, 407.1 (M+H), encontrado 407.1.

EJEMPLO 6

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



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

A una suspensión de sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (81 mg, 0.16 mmoles, como se preparó en el ejemplo 14, paso (b)) en CH_2Cl_2

(3 ml) se añadió NEt_3 (33 µl, 0.24 mmoles). La solución después se trató con 2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-ona (31 mg, 0.24 mmoles) y la reacción se dejó agitar durante 3 hr. En este tiempo $NaBH(OAc)_3$ (51 mg, 0.24 mmoles) se añadió en una porción, y la reacción se dejó agitar durante 4 hr adicionales. La reacción se diluyó con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. La purificación por cromatografía de capa delgada preparativa de gel de sílice (10% de MeOH-$CHCl_3$) dio 22 mg (28%) del compuesto del título como un semi-sólido blanquecino.

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{28}H_{35}N_5O_3$, 490.2 (M+H), encontrado 490.6.

b) ácido {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amidotrifluoro-acético de 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 de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (22 mg, 0.04 mmoles, como se preparó en el paso anterior) en THF-H_2O (1 ml, 4:1 v/v) se añadió TFA (0.4 ml), y la reacción se dejó agitar durante 1 hr. La remoción del solvente bajo vacío dio 14 mg (60%) del compuesto del título como una espuma color ámbar.

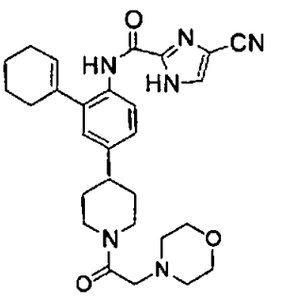
^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz): δ 1.78-1.90 (m, 4H), 2.03-2.16 (m, 3H), 2.29 (br s, 4H), 2.88-2.96 (m, 1H), 3.37-3.40 (m, 1H), 3.46-3.53 (m, 2H),

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 masa (ESI, m/z): calculado para $C_{25}H_{31}N_5O_3$, 450.2 (M+H), encontrado 450.2.

EJEMPLO 7

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



A una solución de éster etílico de ácido morfolin-4-il-acético (117 mg, 0.67 mmoles) en etanol (4 ml) se añadió KOH 6N (110 µl, 0.67 mmoles) mediante jeringa y la agitación se continuó durante 3 hr. La concentración bajo vacío dio 122 mg (100%) de sal de potasio de ácido morfolin-4-il-acético. A una mezcla de sal de potasio de ácido morfolin-4-il-acético (29 mg, 0.15 mmoles), sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1*H*-imidazol-2-carboxílico (65.1 mg, 0.13 mmoles, como se preparó en el ejemplo 14, paso (b)) y PyBroP (93 mg, 0.19 mmoles) en CH_2Cl_2 (4 ml) se añadió DIEA (51 µl, 0.29 mmoles) y la reacción se dejó agitar durante la noche. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml), se

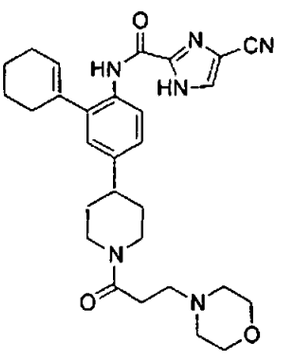
lavó con H_2O (2 x 25 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío. Purificación del producto crudo por CCD preparativa de gel de sílice dio 8.1 mg (12%) del compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$; 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 masa (ESI, *m/z*): calculado para $C_{28}H_{34}N_6O_3$, 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 de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



A un matraz que contenía sal de potasio de ácido 3-morfolin-4-il-propiónico (94 mg, 0.47 mmoles, preparado de éster etílico de ácido 3-morfolin-4-il-propiónico exactamente como se describió en el ejemplo 7, sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido

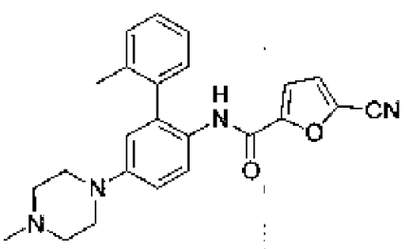
4-ciano-1*H*-imidazol-2-carboxílico (179 mg, 0.36 mmoles, como se preparó en el ejemplo 14 (b)), EDCI (83 mg, 0.43 mmoles), y HOBT (68 mg, 0.5 mmoles) se añadió DMF (4 ml). A la suspensión agitada se añadió DIEA (157 µl, 0.9 mmoles) y la reacción se dejó agitar durante la noche. La reacción se diluyó con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se concentraron bajo vacío y el producto crudo se purificó por CCD preparativa de gel de silice para dar 10.4 mg (6%) del compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$; 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);

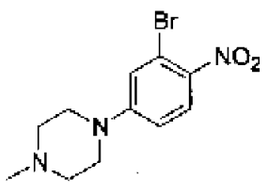
Espectro de masa (ESI, *m/z*): calculado para $C_{29}H_{36}N_6O_3$, 517.28 M+H), encontrado 517.3.

EJEMPLO 9

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



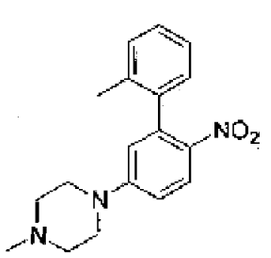
a) 1-(3-Bromo-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina



A una solución enfriada (0°C) de 1.00 g (4.55 mmoles) de 2-bromo-4-fluoronitrobenceno (Oakwood) en 12 ml de EtOH se añadieron 1.52 ml (13.7 mmoles) de piperidina. La solución se agitó a 0°C durante 0.5 hr y después a 60°C durante 4 hr. La mezcla se concentró bajo vacío, se disolvió en EtOAc (60 ml), se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml), y se secó (Na_2SO_4). La concentración bajo vacio y cromatografía sobre columna SPE de silice 50-g con 1-3% de MeOH-diclorometano dio 1.06 g (77%) del compuesto del título como un sólido amarillo casi color canela.

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{11}H_{14}BrN_3O_2$, 300.0 (M+H, ^{79}Br), encontrado 300.1.

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

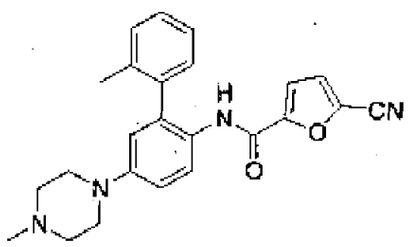


Una mezcla de 200 mg (0.666 mmoles) de 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina (como se preparó en el paso anterior), 136 mg (0.999

mmoles) y 77.0 mg (0.0666 mmoles) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) bajo Ar se añadieron 4.0 ml de dimetoxietano desgasificado (DME) y 400 µl (0.799 mmoles) de Na_2CO_3 ac 2.0 M. La mezcla se calentó con agitación bajo Ar a 80°C durante 14 hr. La mezcla enfriada (TA) se concentró y se sometió a cromatografía sobre una columna de SPE de sílice 10-g con 1-5% de MeOH en diclorometano-hexano (1:1). Las fracciones de producto se trataron con 80 mg de carbón descolorizante, se filtraron, se concentraron y después se volvieron a someter a cromatografía sobre una columna similar con 1-3% de EtOH-diclorometano para dar 265 mg del compuesto del título como una resina amarilla (75% de pureza por ^{1}H-RMN como una mezcla con trifenilfosfina) que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional:

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{11}H_{21}N_3O_3$, 312.2 (M+H), encontrado 312.2.

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



Una mezcla de 140 mg (0.337 mmoles con base en 75% de pureza) de 1-metil-4-(2'-metil-6-nitro-bifenil-3-il)-piperazina (como se preparó

en el paso anterior) y 70 mg de 10% de paladio sobre carbón (Degussa tipo E101-NE/W, Aldrich, 50% en peso de agua) en 5 ml de THF se agitó vgorosamente bajo un balón de hidrógeno durante 1 hr. 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 usó inmediatamente en la siguiente reacción.

Simultáneamente a la reducción anterior, 55.4 mg (0.404 mmoles) 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 $CaSO_4$ se trató con 52.9 µl (0.606 mmoles) de cloruro de oxalilo seguido por 10 µl de DMF anhidro. La solución se agitó durante 25 min y rápidamente se concentró bajo vacío a 20-25°C. El cloruro de 5-ciano-furan-2-carbonilo resultante se colocó bajo alto vacío durante 2-3 min e inmediatamente después se colocó bajo Ar, enfriado a 0°C en un baño de hielo, y se trató con la solución de anilina producida antes seguido por 141 µl (0.808 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA). Después de agitación durante 30 min a T.A., la mezcla se concentró bajo vacío, y el residuo resultante se sometió a cromatografía sobre una columna SPE de sílice 20-g con 2-10% de EtOH-diclorometano para dar una resina amarilla (que se cristalizó a partir de EtOAc-hexano) para dar 17.2 mg (13%) del compuesto del título puro como un sólido amarillo junto con 70.3 mg de compuesto del título impuro. La fracción impura se disolvió en 50 ml de EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ ac. saturado-K_2CO_3 1M (1:1, 2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar 43.4 mg (32%) de compuesto del título adicional como un

100

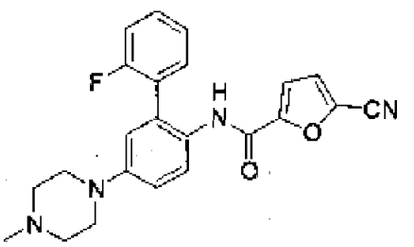
sólido amarillo cristalino (*rendimiento total 45%*).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$; 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).

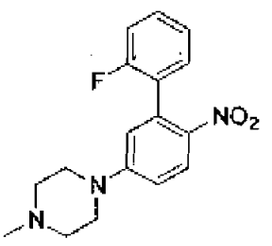
Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{21}H_{24}N_4O_3$, 401.2 (M+H), encontrado 401.1.

EJEMPLO 10

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



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

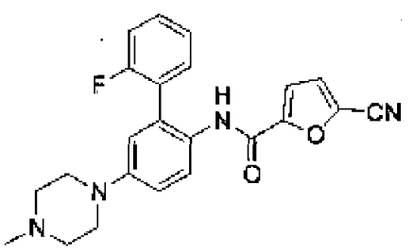


El procedimiento del ejemplo 9, paso (b) se siguió usando 75.0

mg (0.250 mmoles) de 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina (como se preparó en el ejemplo 9, paso (a)), 136 mg (0.999 mmoles) de ácido 2-fluorofenilborónico, 26.8 mg (0.0232 mmoles) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y 400 µl (0.799 mmoles) de Na_2CO_3 acuoso 2.0 M en DME excepto que la mezcla se calentó durante 22 hr. La cromatografía sobre una columna SPE de sílice 5-g con 1-5% de MeOH en diclorometano-hexano (1:1) dio 95.0 mg del compuesto del título (76% de pureza por ^{1}H-RMN como una mezcla con trifenilfosfina) como una resina amarilla que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, 316.1 (M+H), encontrado 316.2.

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



El procedimiento del ejemplo 9, paso (c) se siguió usando 93.2 mg (0.225 mmoles con base en 76% de pureza) de 1-(2'-fluoro-6-nitro-bifenil-3-il)-4-metil-piperazina (como se preparó en el paso anterior), 46 mg de 10% de paladio sobre carbón, 37.0 mg (0.270 mmoles) de ácido 5-cianofuran-2-

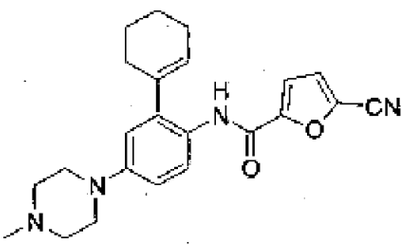
carboxílico (como se preparó en el ejemplo 1), 35.3 µl (0.405 mmoles) de cloruro de oxalilo, 5.0 µl de DMF anhidro, y 94.1 µl (0.540 mmoles) de DIEA. La cromatografía sobre una columna SPE de silice 5-g con 1-4% de MeOH-diclorometano dio 69.8 mg (77%) del compuesto del título como una resina amarilla.

^{1}H-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).

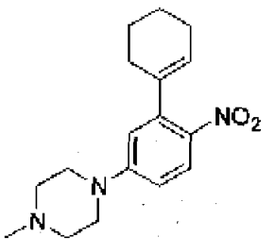
Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{23}H_{21}FN_4O_2$, 405.2 (M+H), encontrado 405.2.

EJEMPLO 11

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



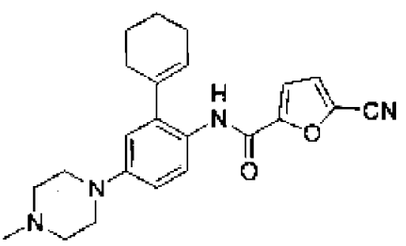
a) 1-(3-Ciclohex-1-enil-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina



Una mezcla de 102 mg (0.340 mmoles) 1-(3-bromo-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina (como se preparó en el ejemplo 9, paso (a)), 59.7 mg (0.474 mmoles) ácido ciclohexen-1-ilborónico, 43.8 mg (0.0379 mmoles) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) bajo Ar se trató con 206 µl (0.412 mmoles) de Na_2CO_3 ac. desgasificado 2.0M, 0.6 ml de tolueno anh. desgasificado y 0.2 ml de EtOH anh. desgasificado y la mezcla se calentó a 100°C durante 21 hr. Después de enfriarse a T.A., la mezcla se vació en EtOAc (10 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío. La cromatografía sobre una columna SPE de sílice 5-g con 1-3% de EtOH en diclorometano dio 126 mg del compuesto del título (74% de pureza por CLAR-FI (columna C18) como una mezcla con trifenilfosfina) como un aceite amarillo que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{17}H_{23}N_3O_3$, 302.2 (M+H), encontrado 302.2.

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



A 122 mg (0.299 mmoles con base en 74% de pureza) de 1-(3-ciclohex-1-enil-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina (como se preparó en el paso anterior) en 5.0 ml de EtOH-agua (2:1) se añadieron 83.8 mg (1.50 mmoles) de polvo de hierro y 160 mg (2.99 mmoles) de NH_4Cl y la mezcla se puso a reflujo bajo Ar durante 12 hr. Se añadieron 83.8 mg adicionales (1.50 mmoles) de polvo de hierro y la mezcla se puso a reflujo durante 1 hr. La mezcla se vació en EtOAc (12 ml), se filtró (Celite), se lavó con EtOAc (2 x 4 ml), se concentró bajo vacío y se disolvió en THF anhidro (4.0 ml). La solución de anilina resultante se colocó bajo Ar y se usó inmediatamente en la siguiente reacción.

61.6 mg (0.449 mmoles) 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 $CaSO_4$ se trató con 60.0 µl (0.688 mmoles) de cloruro de oxalilo seguido por 10 µl de DMF anhidro. La solución se agitó durante 25 min y rápidamente se concentró bajo vacio a 20-25°C. El residuo se colocó bajo alto vacío durante 2-3 min e inmediatamente después se colocó bajo Ar,

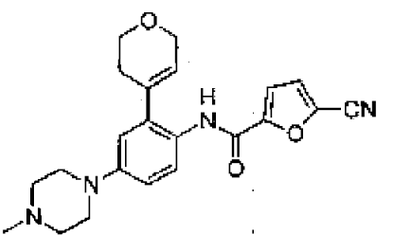
enfriado a 0°C en un baño de hielo y se trató con la solución de anilina producida antes, seguido por 104 µl (0.598 mmoles) de DIEA. Después de agitación durante 30 min a T.A., la mezcla se concentró bajo vacío, se disolvió en EtOAc (20 ml), se lavó con K_2CO_3 1M (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre una columna de SPE de sílice 10-g con 1-4% de MeOH-diclorometano para dar una resina amarilla que después se cristalizó a partir de Et_2O-hexano para dar 84.7 mg (72%) del compuesto del título como un sólido amarillo cristalino.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$; 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).

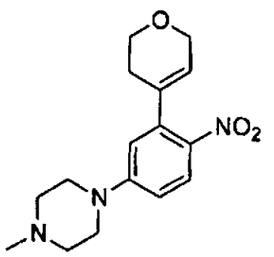
Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{23}H_{26}N_4O_2$, 391.2 (M+H), encontrado 391.2.

EJEMPLO 12

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



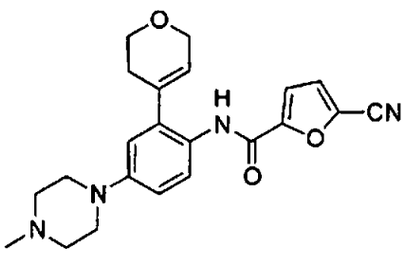
a) 1-[3-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-4-nitro-fenil]-4-metil-piperazina



1-(3-Bromo-4-nitro-fenil)-4-metil-piperazina (como se preparó en el ejemplo 9, paso (a)) (225.1 mg, 0.79 mmoles), K_2CO_3 (310.9 mg, 2.25 mmoles) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piran (Murata, M., et al, Synthesis, 778, (2000)) (157 mg, 0.75 mmoles) en dioxano (5 ml) se calentó a 80°C durante la noche bajo Ar. La mezcla de reacción se dejó enfriar a T.A., se concentró y el residuo resultante se sometió a cromatografía sobre sílice (10% de EtOAc/hexano - 20% de MeOH/EtOAc) para obtener el compuesto del título (82 mg, 36%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$; 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 de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico



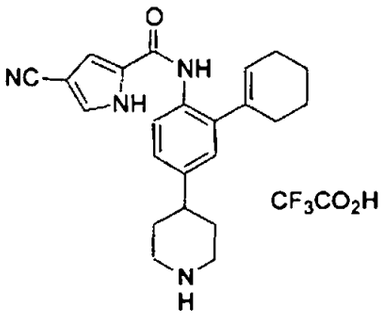
1-[3-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-4-nitro-fenil]-4-metil-piperazina (como se preparó en el paso anterior) (80 mg, 0.26 mmoles) se convirtió a la amina correspondiente usando un procedimiento similar al del ejemplo 4, paso (d), y se acopló con cloruro de 5-ciano-furan-2-carbonilo como se preparó en el ejemplo 9, paso (c) (obtenido de 137 mg, 1.00 mmoles de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico como se preparó en el ejemplo 1) en CH_2Cl_2 (2 ml) a 0°C. El producto se aisló por cromatografía instantánea sobre sílice (50% de EtOAc/hexano-10% de MeOH/EtOAc) para obtener el compuesto del título (62.2 mg, 60 %).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$; 400 MHz): δ 8.35 (br s, 1H), 8.12 (d, 1H each, 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).

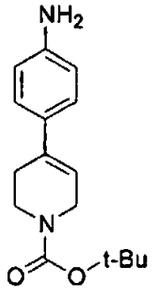
CL-EM (ESI, m/z): calculado para $C_{22}H_{24}N_4O_3$, 393.1 (M+H), encontrado 393.2.

EJEMPLO 13

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



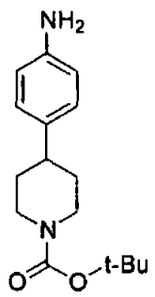
a) Ester ter-butílico de ácido 4-(4-amino-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



El compuesto del título se preparó por acoplamiento de Suzuki de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina con éster ter-butílico de ácido 4-trifluorometansulfoniloxi-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (*Synthesis*, 993, (1991)) de conformidad con el procedimiento en el ejemplo 35, paso (b).

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{16}H_{22}N_2O_2$, 275.2 (M+H), encontrado 275.1.

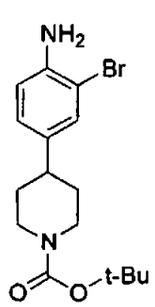
b) éster ter-butílico de ácido 4-(4-amino-fenil)-piperidin-1-carboxílico



Una solución de éster ter-butílico de ácido 4-(4-amino-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (0.35 g, 1.2 mmoles) (como se preparó en el paso anterior) en metanol se hidrogenó sobre 10% de Pd/C a 1.406 kg/cm^2 durante 1 hr. La solución se filtró y se concentró para dar 0.35 g (100%) del compuesto del título como un sólido amarillo:

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{16}H_{24}N_2O_2$, 277.2 (M+H), encontrado 277.1.

c) éster ter-butílico de ácido 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-piperidin-1-carboxílico

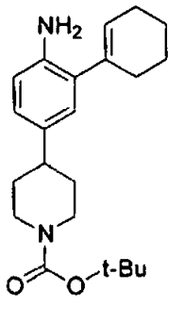


A una solución de éster ter-butílico de ácido 4-(4-amino-fenil)-

piperidin-1-carboxílico (0.20 g, 0.71 mmoles) (como se preparó en el paso anterior) en DCM (3 ml) se añadió N-bromosuccinimida (NBS) (0.13 g, 0.71 mmoles), y la reacción se agitó a T.A. durante 10 hr. La reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La concentración de la capa orgánica dio 0.26 g (100%) del compuesto del título como una espuma amarilla.

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{16}H_{23}BrN_2O_2$, 355.1 (M+H), encontrado 355.1.

d) éster ter-butílico de ácido 4-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidin-1-carboxílico



Un matraz se cargó con éster ter-butílico de ácido 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-piperidin-1-carboxílico (0.13 g, 0.36 mmoles) (como se preparó en el paso anterior), ácido ciclohex-1-enilborónico (0.060 g, 0.48 mmoles), $Pd(PPh_3)_4$ (0.04 g, 10% molar), Na_2CO_3 acuoso 2M (1.5 ml), etanol (1.5 ml), y tolueno (3 ml), y se calentó a 80°C durante 3 hr. La reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con $NaHCO_3$ (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), y la capa

orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y después se concentró. El compuesto del título se eluyó de un cartucho SPE 20-g (sílice) con 30% de EtOAc/hexano para dar 0.10 g (85%) del compuesto del título como un aceite amarillo.

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{22}H_{32}N_2O_2$, 357.2 (M+H), encontrado 357.1.

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

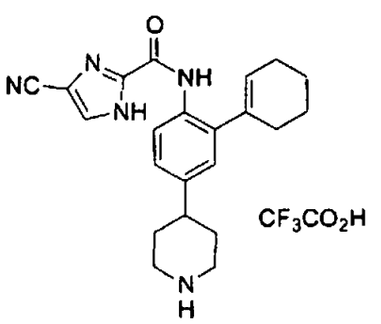
Un matraz se cargó con éster ter-butílico de ácido 4-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (0.050 g, 0.14 mmoles) (como se preparó en el paso anterior), ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico (0.019 g, 0.14 mmoles)(como se preparó en el ejemplo 2), EDCI (0.040 g, 0.21 mmoles), HOBt (0.019 g, 0.14 mmoles), DIEA (0.073 ml, 0.42 mmoles), y DCM (0.5 ml) y se agitó a 25°C durante 10 hr. La reacción se cargó directamente sobre un cartucho de extracción de fase sólida 10-g (SPE) (sílice) y el intermediario resultante se eluyó con 30% de EtOAc/hexano. Este compuesto se agitó a T.A. durante 1 hr en 50% de TFA/DCM (2 ml) y después se concentró y se purificó por CLAR-FI (C18), eluyendo con 30-50% de CH_3CN en 0.1% de TFA/H_2O durante 12 min para dar el compuesto del título (0.052 g, 77%).

^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD): δ7.59 (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).

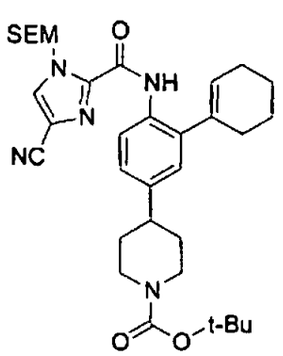
Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{23}H_{26}N_4O$, 375.2 (M+H), encontrado 375.1.

EJEMPLO 14

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



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



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

en el ejemplo 3, paso (d)) en 20 ml de DCM se añadió DIEA (3.8 ml, 21.8 mmoles) y PyBroP (5.6 g, 12.0 mmoles), y la reacción se agitó a 25°C durante 15 min. Una solución de éster ter-butílico de ácido 4-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (3.9 g, 10.9 mmoles) (como se preparó en el ejemplo 13, paso (d)) en 10 ml de DCM se añadió y la reacción se agitó durante 8 hr a 25°C. La reacción se diluyó con EtOAc (60 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ (2 x 60 ml) y salmuera (100 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y después se concentró. El compuesto del título se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, 2% de EtOAc/DCM) para dar 5.5 g (85%) del compuesto del título como un aceite amarillo.

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{33}H_{47}N_5O_4Si$, 606.2 (M+H), encontrado 606.2.

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

A una solución de éster ter-butílico de ácido 4-(4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (1.5 g, 2.5 mmoles) (como se preparó en el paso anterior) en 10 ml de DCM y 0.3 ml de EtOH se añadieron 3 ml de TFA y la solución se agitó durante 3 hr a 25°C. La reacción se diluyó con 5 ml de EtOH y después se concentró. El residuo se cristalizó a partir de metanol y éter etílico para dar 0.85 g (70%) del compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.22

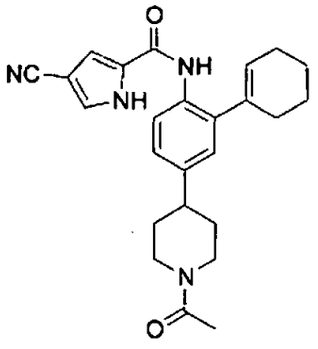
114

(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 masa (ESI, m/z): calculado para $C_{22}H_{25}N_5O$, 376.2 (M+H), encontrado 376.2.

EJEMPLO 15

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



El compuesto del título se preparó a partir de sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de 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.

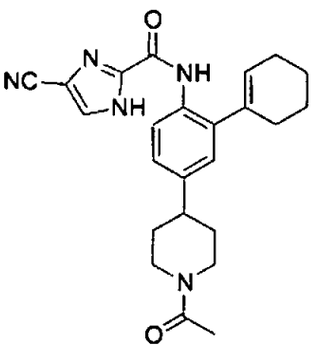
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ10.82 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.88 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.98. (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.29 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.80 (m, 8H).

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{25}H_{28}N_4O_2$, 417.2

(M+H), encontrado 417.1.

EJEMPLO 16

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



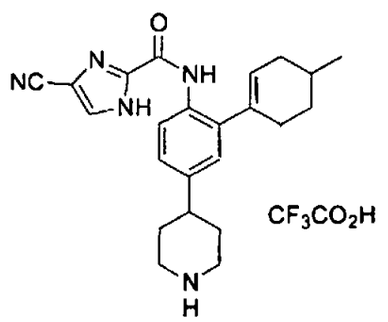
El compuesto del título se preparó a partir de sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 13, paso (b)) de conformidad con el procedimiento en el ejemplo 37:

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ13.12 (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 masa (ESI, m/z): calculado para $C_{24}H_{27}N_5O_2$, 418.2 (M+H), encontrado 418.1.

EJEMPLO 17

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



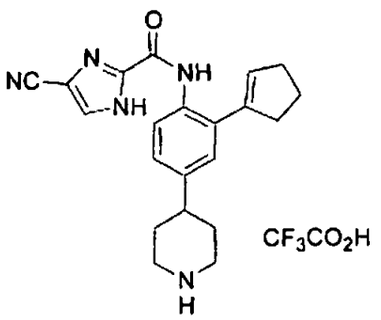
El compuesto del título se preparó a partir de sal de potasio de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato (como se preparó en el ejemplo 3, paso (d)) y éster ter-butílico de ácido 4-[4-amino-3-(4-metil-ciclohex-1-enil)-fenil]-piperidin-1-carboxílico (preparado de conformidad con el procedimiento en el ejemplo 13, paso (d), sustituyendo ácido 4-metil-1-ciclohex-1-enilborónico por ácido ciclohex-1-enil borónico) de conformidad con el procedimiento para el ejemplo 14:

^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD): 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 masa (ESI, m/z): calculado para $C_{23}H_{27}N_5O$, 390.2 (M+H), encontrado 390.2.

EJEMPLO 18

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



El compuesto del título se preparó a partir de sal de potasio de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato (como se preparó en el ejemplo 3, paso (d)) y éster ter-butílico de ácido 4-(4-amino-3-ciclopent-1-enil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (preparado de conformidad con el procedimiento en el ejemplo 13, paso (d), sustituyendo ácido ciclopenten-1-il borónico porr ácido ciclohex-1-enil borónico) de conformidad con el procedimiento para el ejemplo 14.

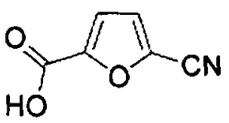
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.25 (br s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.00 (m, 3H), 2.80 (m, 2H), 1.92 (m, 5H).

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{21}H_{23}N_5O$, 362.2 (M+H), encontrado 362.2.

EJEMPLO 19

A continuación se describe un método alternativo para la síntesis del intermediario descrito en el ejemplo 1.

ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico



Un matraz de fondo redondo de tres cuellos, de 250 ml equipado con un agitador mecánico, un manto de calentamiento, y un condensador se cargó con ácido 5-formil-2-furancarboxílico (9.18 g, 65.6 mmoles) y piridina (60 ml). Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (5.01 g, 72.2 mmoles) y la mezcla se calentó a 85°C. Se añadió anhídrido acético (40 ml) y la reacción se agitó a 85°C durante 3 hr, tiempo después del cual el solvente se evaporó a 40°C bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua, se basificó con solución de NaOH 2.0 N a pH 9, y se extrajo con 4:1 de diclorometano/2-propanol hasta que la piridina fue removida completamente (5 x 200 ml). La solución acuosa después se acidificó con solución de HCl 2.0 N a pH 2, se saturó con NaCl sólido, y se extrajo con 4:1 de diclorometano/2-propanol (5 x 200 ml). Los extractos orgáncos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo vacío a sequedad. El residuo se cristalizó a partir de diclorometano para dar 6.80 g del compuesto del título como un sólido blanco

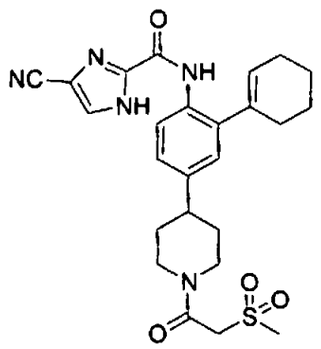
(76%).

Espectro de masa (ESI-neg, m/z) calculado para $C_8H_3NO_3$, 136.0 (M-H), encontrado 136.1.

El espectro de ^1H RMN fue consistente con la estructura asignada.

EJEMPLO 20

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



Un matraz se cargó con ácido metansulfonil-acético (14 mg, 0.10 mmoles), EDCI (30 mg, 0.15 mmoles), HOBt (14 mg, 0.10 mmoles), DIEA (36 µl, 0.20 mmoles) y 0.5 ml de DCM y se agitó a 25°C. Después de 10 min, se añadió una solución que contenía sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (40 mg, 0.08 mmoles) (como se preparó en el ejemplo 20, paso (b)) y NEt_3 (14 µl, 0.09 mmoles) en 0.5 ml de DCM y la reacción se dejó proceder durante 10 hr a 25°C. La mezcla de reacción se cargó en un cartucho SPE 5-g (sílice) y el

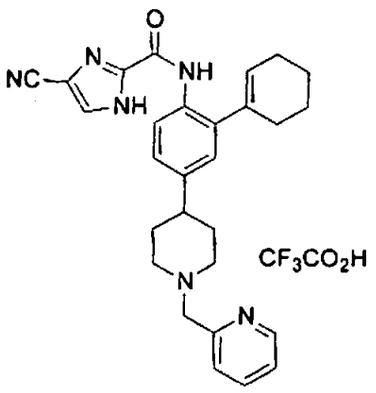
compuesto del título se eluyó con 10% de EtOH/EtOAc para dar 10 mg (25%) de un sólido blanco.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ11.60 (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 masa (ESI, m/z): calculado para $C_{25}H_{29}N_5O_4S$, 496.2 (M+H), encontrado 496.2.

EJEMPLO 21

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



Un matraz se cargó con sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (88 mg, 0.18 mmoles) (como se preparó en el ejemplo 14, paso (b)), piridina-2-carbaldehído (17 µl, 0.21 mmoles), NEt_3 (30 µl, 0.21 mmoles),

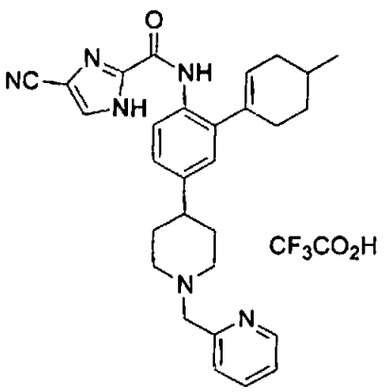
triacetoxiborhidruro de sodio (56 mg, 0.25 mmoles) y 0.8 ml de 1,2-dicloroetano y se agitó durante 10 hr a 25°C. El solvente se evaporó, y el compuesto del título se purificó por CLAR-FI (C18), eluyendo con 30-50% de CH_3CN en 0.1% de TFA/H_2O durante 20 min para dar 81 mg (78%) de un sólido blanco.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ14.25 (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, 4H), 2.00 (m, 4H), 1.72 (m, 4H).

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{28}H_{30}N_6O$, 467.2 (M+H), encontrado 467.2.

EJEMPLO 22

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



122

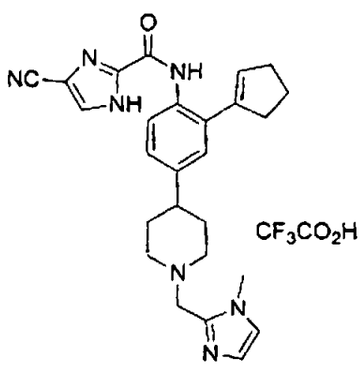
Este compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el ejemplo 21 a partir de [2-(4-metil-ciclohex-1-enil)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 17) y piridina-2-carbaldehído.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ14.25 (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 masa (ESI, m/z): calculado para $C_{28}H_{32}N_6O$, 481.2 (M+H), encontrado 481.2.

EJEMPLO 23

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



Este compuesto se preparó a partir de sal de TFA de (2-

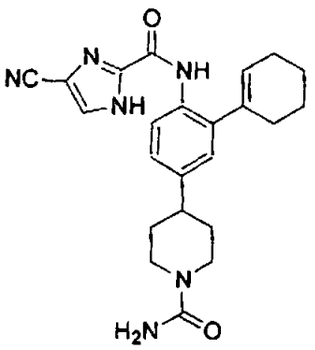
ciclopent-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 18) y 1-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído de conformidad con el procedimiento en el ejemplo 21.

^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD): δ8.03 (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 masa (ESI, m/z): calculado para $C_{26}H_{29}N_7O$, 456.2 (M+H), encontrado 456.2.

EJEMPLO 24

Amida de ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidin-1-carboxílico



Un matraz se cargó con sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (51 mg, 0.10 mmoles) (como se preparó en el ejemplo 14, paso (b)), NEt_3 (22 µl, 0.15 mmoles), isocianato de trimetilsililo (16 µl, 0.11 mmoles) y 1.0 ml de DCM y se agitó durante 10 hr a 25°C. El solvente se evaporó y el compuesto del título se

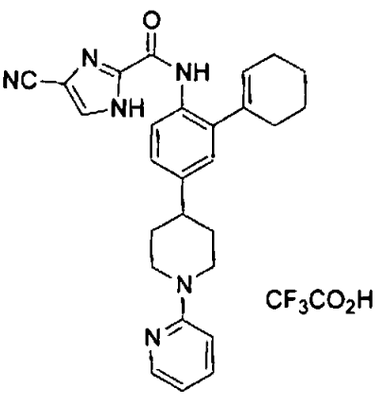
purificó por CLAR-FI (C18), eluyendo con 35-60% de CH_3CN en 0.1% de TFA/H_2O durante 11 min para dar 30 mg (70%) de un sólido blanco.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 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 masa (ESI, m/z): calculado para $C_{23}H_{26}N_6O$, 419.2 (M+H), encontrado 419.0.

EJEMPLO 25

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



Un matraz se cargó con sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (75 mg, 0.15 mmoles) (como se preparó en el ejemplo 14, paso (b)), K_2CO_3 (84 mg,

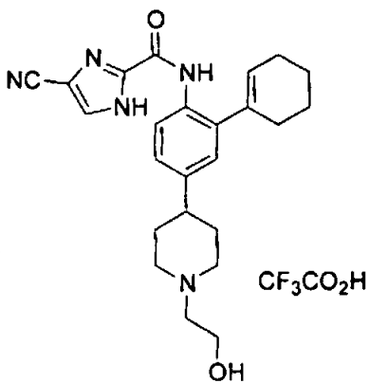
0.60 mmoles), 2-fluoropiridina (27 µl, 0.30 mmoles) y 0.3 ml de *N,N*-dimetilacetamida y se agitó durante 8 hr a 120°C. La reacción se diluyó con 3 ml de H_2O y el compuesto del título se purificó por CLAR-FI (C18), eluyendo con 30-50% de CH_3CN en 0.1% de TFA/H_2O durante 9 min para dar 50 mg (75%) de un sólido blanco.

^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD): δ8.18 (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 masa (ESI, m/z): calculado para $C_{27}H_{28}N_6O$, 453.2 (M+H), encontrado 453.2.

EJEMPLO 26

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



El compuesto del título se preparó a partir de sal de TFA de (2-

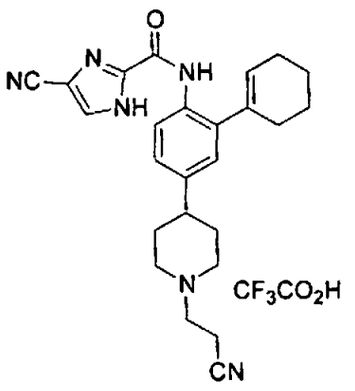
ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 14, paso (b)), e hidroxi-acetaldehído de conformidad con el procedimiento en el ejemplo 21.

^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD): δ8.18 (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, 1H), 2.30 (m, 4H), 2.20-1.98 (m, 4H), 1.96-1.74 (m, 4H).

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{24}H_{29}N_5O_2$, 420.2 (M+H), encontrado 420.2.

EJEMPLO 27

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



Un matraz se cargó con sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (77 mg, 0.16 mmoles) (como se preparó en el ejemplo 14, paso (b)), NEt_3 (24 µl, 0.16 mmoles), acrilonitrilo (12 µl, 0.18 mmoles), 0.1 ml de MeOH y 1.0 ml de 1,2-

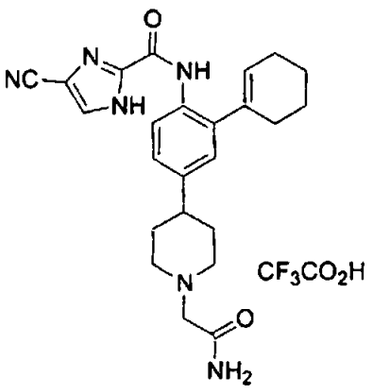
dicloroetano y se agitó durante 1 hr a 80°C. La reacción se concentró y el compuesto del título se purificó por CLAR-FI (C18), eluyendo con 30-50% de CH_3CN en 0.1% de TFA/H_2O durante 12 min para dar 83 mg (95%) de un sólido blanco.

^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD): δ8.18 (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 masa (ESI, m/z): calculado para $C_{25}H_{28}N_6O$, 429.2 (M+H), encontrado 429.2.

EJEMPLO 28

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



Un matraz se cargó con sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (50 mg, 0.10 mmoles) (como se preparó en el ejemplo 14, paso (b)), NEt_3 (32 µl, 0.23

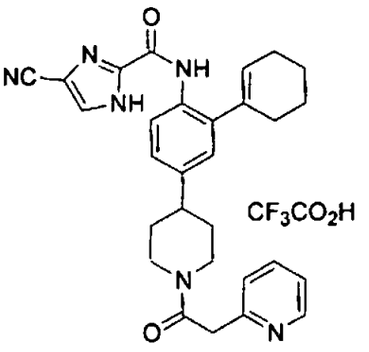
mmoles), 2-bromoacetamida (16 mg, 0.12 mmoles), y 0.5 ml de DCM y se agitó durante 4 hr a 25°C. La reacción se concentró y el compuesto del título se purificó por CLAR-FI (C18), eluyendo con 30-50% de CH_3CN en 0.1% de TFA/H_2O durante 12 min para dar 42 mg (75%) de un sólido blanco.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 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 masa (ESI, m/z): calculado para $C_{24}H_{28}N_6O_2$, 433.2 (M+H), encontrado 433.2.

EJEMPLO 29

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



Un matraz se cargó con sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (25 mg,

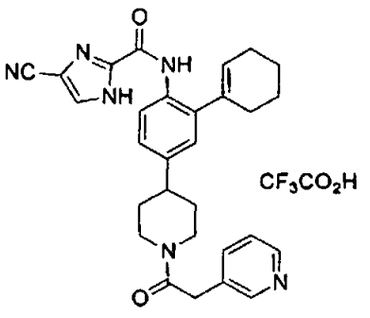
0.05 mmoles) (como se preparó en el ejemplo 14, paso (b)), clorhidrato de ácido piridin-2-il-acético (10 mg, 0.06 mmoles), EDCI (12 mg, 0.06 mmoles), HOBt (8.0 mg, 0.06 mmoles), DIEA (36 µl, 0.20 mmoles) y 0.2 ml de DMF y se agitó a 25°C durante 10 hr. La reacción se diluyó con 2 ml de H_2O y el compuesto del título se purificó por CLAR-FI (C18), eluyendo con 30-50% de CH_3CN en 0.1% de TFA/H_2O durante 9 min para dar 22 mg (70%) de un sólido blanco.

^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD): δ8.82 (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 masa (ESI, m/z): calculado para $C_{29}H_{30}N_6O_2$, 495.2.2 (M+H), encontrado 495.2.

EJEMPLO 30

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



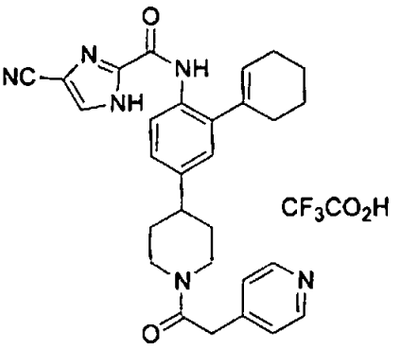
El compuesto del título se preparó a partir de sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 14, paso (b)), de conformidad con el procedimiento en el ejemplo 29 usando ácido piridin-3-il-acético.

^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD): δ8.80 (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 masa (ESI, m/z): calculado para $C_{29}H_{30}N_6O_2$, 495.2 (M+H), encontrado 495.2.

EJEMPLO 31

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



El compuesto del título se preparó a partir de sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-

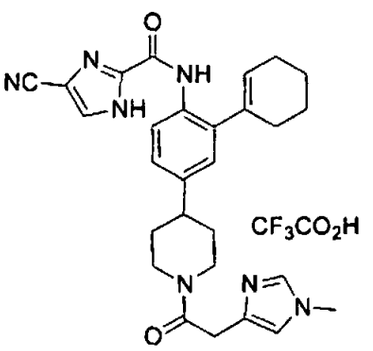
carboxílico (como se preparó en el ejemplo 14, paso (b)), de conformidad con el procedimiento en el ejemplo 29 usando ácido piridin-4-il-acético.

^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD): δ8.78 (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 masa (ESI, m/z): calculado para $C_{29}H_{30}N_6O_2$, 495.2 (M+H), encontrado 495.2.

EJEMPLO 32

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



El compuesto del título se preparó a partir de sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de 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 usando ácido (1-metil-1H-imidazol-4-il)-

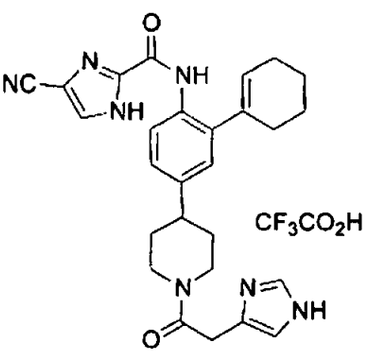
acético.

^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD): δ8.82 (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 masa (ESI, m/z): calculado para $C_{28}H_{31}N_7O_2$, 498.2 (M+H), encontrado 498.2.

EJEMPLO 33

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



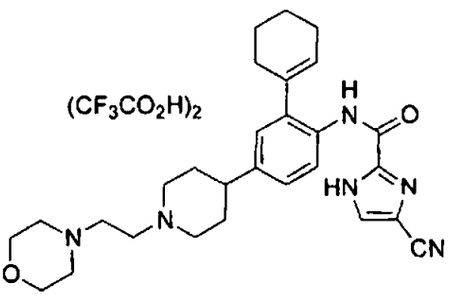
El compuesto del título se preparó a partir de sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 14, paso (b)), de conformidad con el procedimiento en el ejemplo 29 usando ácido (1-metil-1H-imidazol-4-il)-acético.

^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD): δ8.88 (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 (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).

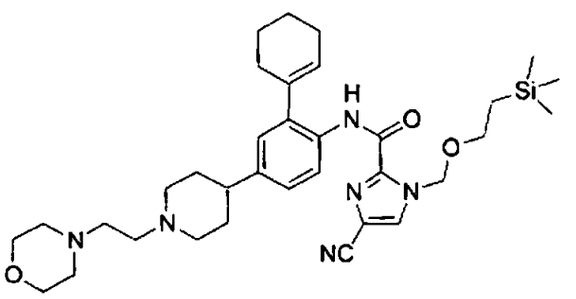
Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{27}H_{29}N_7O_2$, 484.2 (M+H), encontrado 484.2.

EJEMPLO 34

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



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



Un matraz se cargó con sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (830 mg, 1.34 mmoles) (como se preparó en el ejemplo 39, paso (a)), K_2CO_3 (600 mg, 4.34 mmoles), yoduro de sodio (40 mg, 0.27 mmoles), clorhidrato de 4-(2-cloro-etil)-morfolina (260 mg, 1.40 mmoles), y 5.0 ml de *N,N*-dimetilacetamida y se agitó durante 8 hr a 80°C. La reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ (2 x 50 ml), salmuera (50 ml) y se concentró. El compuesto del título se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, 5% de MeOH/DCM) para dar 650 mg (78%) de un sólido blanco.

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{34}H_{50}N_6O_3$ Si, 619.4 (M+H), encontrado 619.3.

b) Sal de ácido trifluoroacético {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de 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 de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (650 mg, 1.05 mmoles) (como se preparó en el paso anterior) en 10 ml de DCM se añadieron 0.3 ml de EtOH y 3.0 ml de TFA, y la reacción se dejó proceder durante 2 hr a 25°C. La reacción se diluyó con 10 ml de EtOH y se concentró. El compuesto del título se purificó por CLAR-FI (C18), eluyendo con 30-50% de CH_3CN en 0.1% de TFA/H_2O durante 9 min para dar 600 mg (80%) de un sólido blanco.

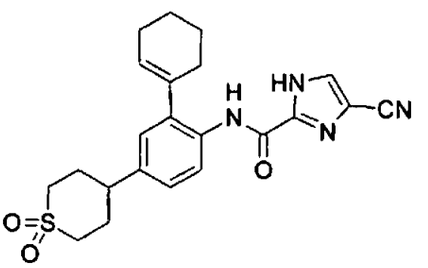
135

^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD): δ8.18 (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).

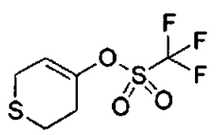
Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{28}H_{36}N_6O_2$, 489.2, encontrado 489.2.

EJEMPLO 35

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



a) Ester 3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-ílico de ácido trifluorometansulfónico



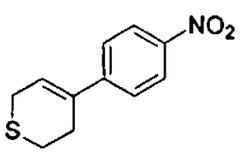
Una solución de tetrahidro-tiopiran-4-ona (1.00 g, 8.61 mmoles) en 10 ml de THF se añadió a una solución de LDA (2.0 M, 4.52 ml, 9.04 mmoles) en 20 ml de THF a –78°C bajo Ar. La mezcla se calentó a T.A. y se

agitó durante 0.5 hr, después se enfrió nuevamente a –78°C. Se añadió una solución de *N*-feniltrifluorometansulfonimida (3.42 g, 9.47 mmoles) en 10 ml de THF. La mezcla resultante se calentó a T.A. y se agitó durante 0.5 hr 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 sobre gel de sílice (hexano-3% de EtOAc/hexano) dio 810 mg (38%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

^{1}H-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 masa (ESI, m/z): calculado para $C_6H_7F_3O_3S_2$, 249.0 (M+H), encontrado 249.3.

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



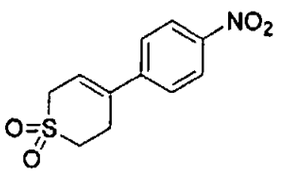
A una mezcla de ácido 4-nitrofenilborónico (418 mg, 2.50 mmoles), éster 3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-ílico de ácido trifluoro-metansulfónico (como se preparó en el paso anterior, 931 mg, 3.75 mmoles), $Pd(PPh_3)_4$ (433 mg, 0.375 mmoles) y cloruro de litio (LiCl) (212 mg, 5.0 mmoles) en 20 ml de 1,4-dioxano se añadió solución de Na_2CO_3 acuosa 2.0 M (3.13 ml, 6.25 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 2 hr y después se

enfrió a T.A. Se trató con 200 ml de EtOAc, la mezcla se lavó con H_2O (2x30 ml), salmuera (30 ml) y se secó (Na_2SO_4). La remoción del solvente bajo presión reducida seguida por cromatografía instantánea del residuo sobre gel de sílice (1-3% de EtOAc/hexano) dio 470 mg (85%) del compuesto del título como un aceite café claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$; 400 MHz): δ8.19 (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 masa (ESI, m/z): calculado para $C_{11}H_{11}NO_2S$, 222.1 (M+H), encontrado 222.3.

c) 1,1-Dióxido de 4-(4-nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-tiopirano

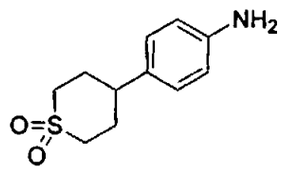


Una solución de ácido 3-cloroperoxibenzoico (1.04 g, 4.62 mmoles, 77%) en 15 ml de diclorometano (DCM) se añadió lentamente a una solución de 4-(4-nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-tiopirano (como se preparó en el paso anterior, 465 mg, 2.10 mmoles) en 15 ml de DCM a –78°C bajo Ar. La mezcla se agitó a –78°C durante 0.5 hr, y después se calentó a T.A. Se trató con 100 ml de EtOAc, la mezcla se lavó con 10% de Na_2SO_3 (2x15 ml), solución de $NaHCO_3$ ac. saturada (20 ml), H_2O (20 ml), salmuera (20 ml) y se secó (Na_2SO_4). La remoción del solvente bajo presión reducida seguida por

cromatografía instantánea del residuo sobre gel de sílice (2-5% de EtOAc/DCM) dio 518 mg (97%) del compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$; 400 MHz): δ8.23 (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).

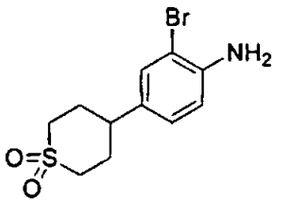
d) 4-(1,1-Dioxo-hexahidro-1λ^6-tiopiran-4-il)-fenilamina



Una mezcla de 1,1-dióxido de 4-(4-nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-tiopirano (como se preparó en el paso anterior, 502 mg, 1.98 mmoles) y 10% de Pd/C (250 mg, 50 % en peso) en 15 ml de MeOH se agitó a T.A. bajo H_2 (presión de balón) durante 2 hr. El catalizador de Pd se removió por filtración sobre Celite, y el filtrado se concentró para dar 314 mg (70%) del compuesto del título como un sólido ligeramente amarillo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$; 400 MHz): δ7.03 (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).

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

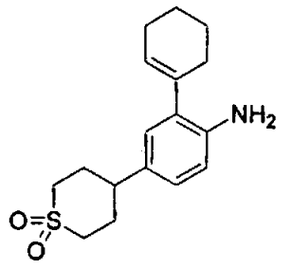


A una suspensión de 4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ^6-tiopiran-4-il)-fenilamina (como se preparó en el paso anterior, 174 mg, 0.77 mmoles) en 20 ml de 3:1 de DCM/MeOH a 0°C se añadió N-bromosuccinimida (NBS) (137 mg, 0.77 mmoles) en 5 ml de DCM bajo Ar. La mezcla se calentó a T.A. y se agitó durante 1 hr bajo Ar. Se trató con 100 ml de EtOAc, la mezcla se lavó con H_2O (2x20 ml), salmuera (20 ml) y se secó (Na_2SO_4). La remoción del solvente bajo presión reducida seguida por cromatografía instantánea del residuo sobre gel de sílice (2-3% de EtOAc/DCM) dio 155 mg (66%) del compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$; 400 MHz): δ7.28 (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 masa (ESI, m/z): calculado para $C_{11}H_{14}BrNO_2S$, 304.0 (M+H), encontrado 304.1.

f) 2-Ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ^6-tiopiran-4-il)-fenil-amina

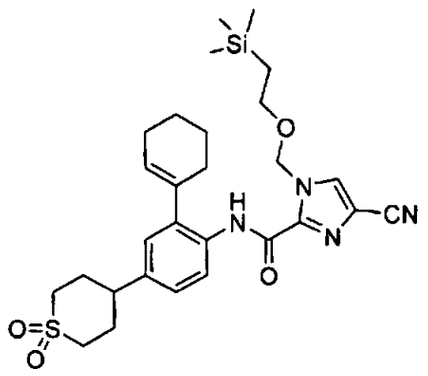


A una mezcla de 2-bromo-4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ^6-tiopiran-4-il)-fenilamina (como se preparó en el paso anterior, 150 mg, 0.493 mmoles), ácido ciclohexen-1-ilborónico (70 mg, 0.542 mmoles) y $Pd(PPh_3)_4$ (57 mg, 0.0493 mmoles) en 5 ml de 1,4-dioxano se añadió solución de Na_2CO_3 acuosa 2.0 M (2.0 ml, 4.0 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 8 hr bajo Ar, y después se enfrió a T.A. Se trató con 50 ml de EtOAc, la mezcla se lavó con H_2O (3x15 ml), salmuera (20 ml) y se secó (Na_2SO_4). La remoción del solvente bajo presión reducida seguida por cromatografía instantánea del residuo sobre gel de sílice (2-5% de EtOAc/DCM) dio 130 mg (86%) del compuesto del título com un sólido café.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$; 400 MHz): δ6.89 (dd, 1H, J = 8.4, 2.3 Hz), 6.84 (d, 1H, J = 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 masa (ESI, m/z): calculado para $C_{17}H_{23}NO_2S$, 306.1 (M+H), encontrado 306.1.

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



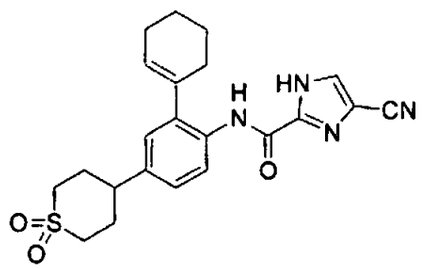
A una mezcla de 2-ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ^6-tiopiran-4-il)-fenilamina (como se preparó en el paso anterior, 122 mg, 0.50 mmoles), 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato de potasio (como se preparó en el ejemplo 3, paso (d), 134 mg, 0.44 mmoles) y hexafluorofosfato de bromotri(pirrolidin)fosfonio (PyBroP) (205 mg, 0.44 mmoles) en 5 ml de DMF se añadió DIEA (209 µl, 1.20 mmoles). La mezcla resultante se agitó a T.A. durante 18 hr bajo Ar, enfriada a T.A. Se trató con 50 ml de EtOAc, la mezcla se lavó con H_2O (3x10 ml), salmuera (10 ml) y se secó (Na_2SO_4). La remoción del solvente bajo presión reducida seguida por cromatografía instantánea del residuo sobre gel de sílice (1-3% de EtOAc/DCM) dio 161 mg (73%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$; 400 MHz): δ9.69 (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 masa (ESI, m/z): calculado para $C_{28}H_{38}N_4O_4SSi$, 555.2 (M+H), encontrado 555.3.

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



A una solución de [2-ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ^6-tiopiran-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el paso anterior, 145 mg, 0.261 mmoles) en 6 ml de DCM se añadieron 0.20 ml de EtOH seguido por 2 ml de TFA. La solución resultante se agitó a T.A. durante 3 hr. La remoción del solvente bajo presión reducida seguida por cromatografía instantánea del residuo sobre gel de sílice (20-25% de EtOAc/DCM) dio 83 mg (90%) del compuesto del título como un sólido blanco.

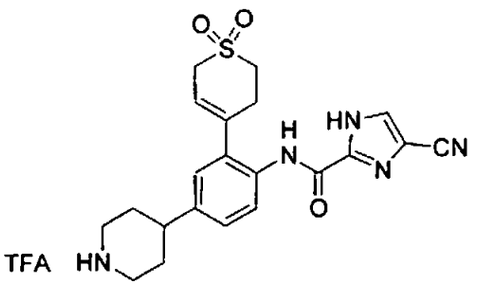
^{1}H-RMN ($CDCl_3$; 400 MHz): δ12.34 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.75 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.08 (d, 1H, J =

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).

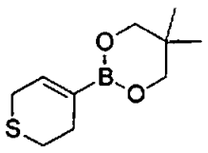
Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{22}H_{24}N_4O_3S$, 425.2 (M+H), encontrado 425.6.

EJEMPLO 36

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



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



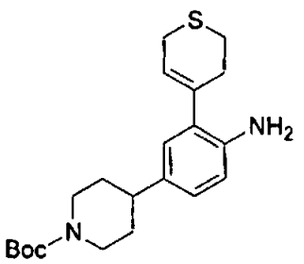
Una mezcla de éster 3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-ílico de ácido trifluorometansulfónico (como se preparó en el ejemplo 35, paso (a), 500 mg, 2.01 mmoles), bis(neopentilglicolato)diboro (478 mg, 2.11 mmoles), $Pd(dppf)Cl_2$ (147 mg, 0.20 mmoles) y KOAc (592 mg, 6.03 mmoles) en 8 ml de 1,4-dioxano se agitó a 80°C durante 8 hr bajo Ar, y después se enfrió a T.A.

Se trató con 50 ml de EtOAc, la mezcla se lavó con H_2O (2x10 ml), salmuera (10 ml) y se secó (Na_2SO_4). La remoción del solvente bajo presión reducida seguida por cromatografía instantánea del residuo sobre gel de sílice (0-5% de EtOAc/DCM) dio 351 mg (82%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$; 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 masa (ESI, m/z): calculado para $C_{10}H_{17}BO_2S$, 213.1 (M+H), encontrado 213.1.

b) éster ter-butílico de ácido 4-[4-amino-3-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-fenil]-piperidin-1-carboxílico



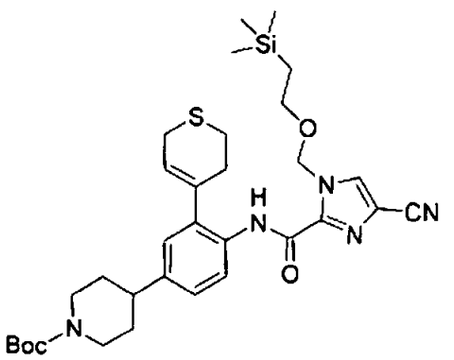
A una mezcla de éster ter-butílico de ácido 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-piperidin-1-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 13, paso (c), 200 mg, 0.563 mmoles), 2-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinano (como se preparó en el paso anterior, 131 mg, 0.619 mmoles) y $Pd(PPh_3)_4$ (65 mg, 0.056 mmoles) en 5 ml de 1,4-dioxano se añadió solución de Na_2CO_3 acuosa 2.0 M (2.25 ml, 4.5 mmoles). La mezcla

resultante se agitó a 80°C durante 7 hr bajo Ar, y después se enfrió a T.A. Se trató con 50 ml de EtOAc, la mezcla se lavó con H_2O (3x15 ml), salmuera (20 ml) y se secó (Na_2SO_4). La remoción del solvente bajo presión reducida seguida por cromatografía instantánea del residuo sobre gel de sílice (15-30% de EtOAc/hexano) dio 141 mg (67%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$; 400 MHz): δ6.91 (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, 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 masa (ESI, m/z): calculado para $C_{21}H_{30}N_2O_2S$, 375.2 (M+H), encontrado 375.2.

c) Ester ter-butílico de ácido 4-[4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-fenil]-piperidin-1-carboxílico

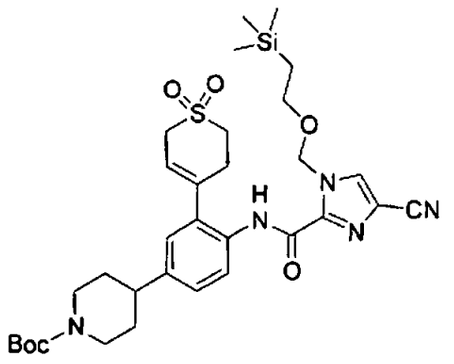


A una mezcla de éster ter-butílico de ácido 4-[4-amino-3-(3,6-

dihidro-2H-tiopiran-4-il)-fenil]-piperidin-1-carboxílico (como se preparó en el paso anterior, 45 mg, 0.12 mmoles), 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato de potasio (como se preparó en el ejemplo 3, paso (d), 44 mg, 0.144 mmoles) y PyBroP (67 mg, 0.144 mmoles) en 2 ml de DMF se añadió DIEA (42 µl, 0.24 mmoles). La mezcla resultante se agitó a T.A. durante 4 hr bajo Ar. Se trató con 30 ml de EtOAc, la mezcla se lavó con H_2O (3x10 ml), salmuera (10 ml) y se secó (Na_2SO_4). La remoción del solvente bajo presión reducida seguida por cromatografía instantánea del residuo sobre gel de sílice (1-2% de EtOAc/DCM) dio 64 mg (85%) del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$; 400 MHz): δ9.51 (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).

d) Ester ter-butílico de ácido 4-[4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-fenil]-piperidin-1-carboxílico



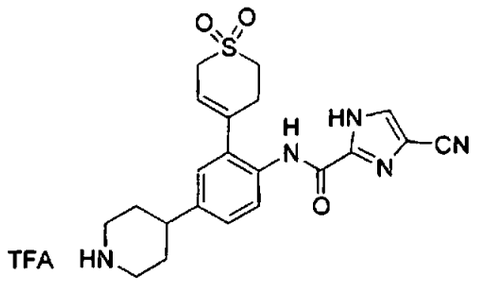
Una solución de ácido 3-cloroperoxibenzoico (91 mg, 0.404 mmoles, 77%) en 1 ml de DCM se añadió lentamente a éster ter-butílico de ácido 4-[4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-il)-fenil]-piperidin-1-carboxílico (como se preparó en el paso anterior, 120 mg, 0.192 mmoles) en 3 ml de DCM a –78°C bajo Ar. La mezcla se agitó a –78°C durante 15 min, y después se calentó a T.A. Se trató con 40 ml de EtOAc, la mezcla se lavó con 15% de Na_2SO_3 (5 ml), solución de $NaHCO_3$ ac. saturada (2x10 ml), H_2O (10 ml), salmuera (10 ml) y se secó (Na_2SO_4). La remoción del solvente bajo presión reducida seguida por cromatografía instantánea del residuo sobre gel de sílice (2-10% de EtOAc/DCM) dio 85 mg (67%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$; 400 MHz): δ9.23 (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), 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 masa (ESI, m/z): calculado para $C_{32}H_{45}N_5O_6SSi$, 656.3 (M+H), encontrado 656.7.

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



A una solución de éster ter-butílico de ácido 4-[4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1λ^6-tiopiran-4-il)-fenil]-piperidin-1-carboxílico (como se preparó en el paso anterior, 81 mg, 0.123 mmoles) en 6 ml de DCM se añadieron 0.20 ml de EtOH seguido por 2 ml de TFA. La solución resultante se agitó a T.A. durante 3 hr. La remoción del solvente bajo presión reducida dio 64 mg (96%) del compuesto del título como un sólido blanco.

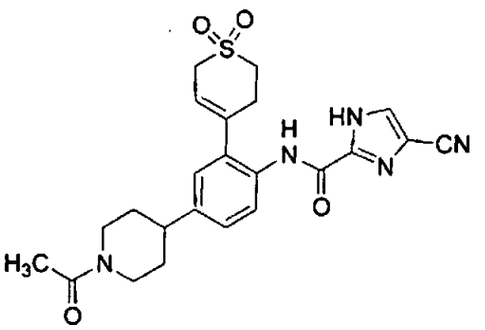
^{1}H-RMN (CD_3OD; 400 MHz): δ8.02 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, J = 8.3

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).

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{21}H_{23}N_5O_3S$, 426.2 (M+H), encontrado 426.2.

EJEMPLO 37

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



A una suspensión de sal de ácido trifluoroacético [2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 36, paso (e), 62 mg, 0.115 mmoles) en 4 ml de 1:1 de DCM/DMF a T.A. se añadió DIEA (60 µl, 0.345 mmoles). La mezcla se agitó durante 5 min, después anhidrido acético (11 µl, 0.121 mmoles) se añadió lentamente a la mezcla, y la mezcla resultante se agitó a T.A. durante 0.5 hr. Se trató con 40 ml de EtOAc, la

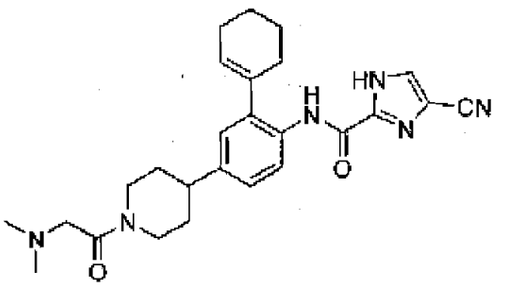
mezcla se lavó con H_2O (2x20 ml). Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc (4x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (1-4% de MeOH/DCM) dando 50.9 mg (95%) del compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$; 400 MHz): δ13.0 (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 masa (ESI, m/z): calculado para $C_{23}H_{25}N_5O_4S$, 468.2 (M+H), encontrado 468.1.

EJEMPLO 38

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



Una mezcla de sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-

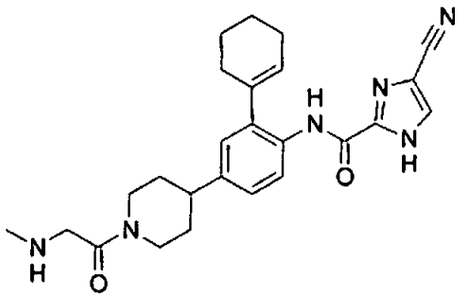
4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 14, paso (b), 655 mg, 1.30 mmoles) en DCM (15 ml) se enfrió a 0°C y se añadió DIEA (0.92 ml, 5.2 mmoles). Después, clorhidrato de cloruro de dimetilaminoacetilo (211 mg, 1.3 mol) se añadió en porciones durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se dejó calentar a T.A. y se agitó durante 2 hr. El solvente se removió bajo vacío y el residuo resultante se dividió entre salmuera y DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo obtenido se purificó sobre sílice (5% de MeOH:DCM) para obtener 432 mg (70%) del compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$; 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 masa (ESI, m/z): calculado para $C_{26}H_{32}N_6O_2$, 461.3 (M+H), encontrado 461.2.

EJEMPLO 38b

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



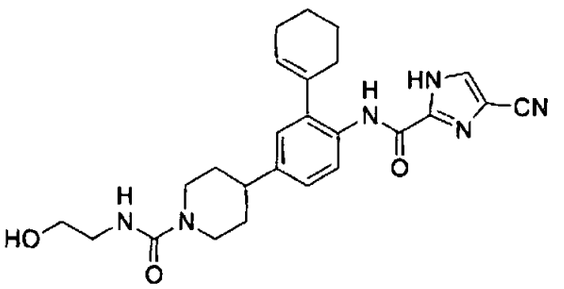
La purificación por CLAR del ejemplo 38a también dio una pequeña cantidad de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico.

^{1}H-RMN (CD_3OD; 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).

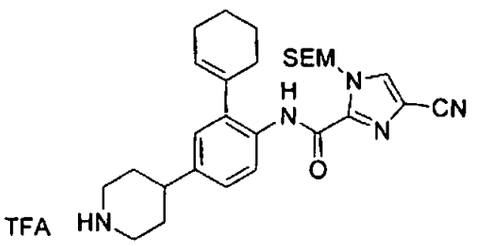
Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{25}H_{30}N_6O_2$, 447.2 (M+H), encontrado 447.3.

EJEMPLO 39

(2-Hidroxi-etil)-amida de ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidin-1-carboxílico



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



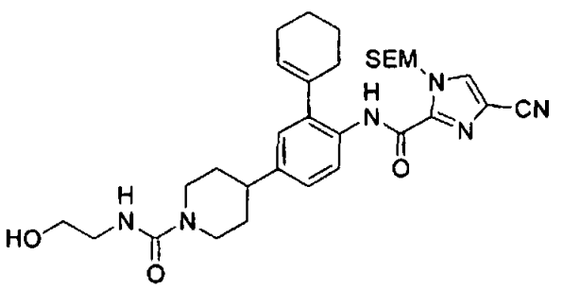
A una solución de éster ter-butílico de ácido 4-(4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 14, paso (a), 81 mg, 0.123 mmoles) en 18 ml de DCM se añadió 1 ml de EtOH seguido por 5 ml de TFA a 0°C. La solución resultante se agitó a T.A. durante 0.5 hr, se trató con 20 ml de EtOH seguido por 20 ml de n-PrOH y 5 ml de H_2O, la mezcla después se concentró bajo presión reducida para dar un sólido ligeramente

amarillo. La cromatografía instantánea del compuesto sobre gel de sílice (2-4% de MeOH/DCM) dio 0.87 g (85%) del compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$; 400 MHz): δ9.70 (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 masa (ESI, m/z): calculado para $C_{28}H_{39}N_5O_2Si$, 506.3 (M+H), encontrado 506.1.

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



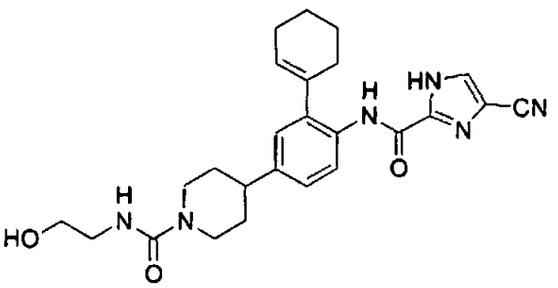
Una solución de sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el paso anterior, 116 mg, 0.192 mmoles) y DIEA (134 µl, 0.770 mmoles) en 4 ml de DCM se añadió

lentamente a solución de trifosgeno (23 mg,, 0.0768 mmoles) en 4 ml de DCM a -78°C bajo Ar. La mezcla se agitó a –78°C durante 15 min, se calentó a T.A. y se agitó durante 15 min y se enfrió a –78°C nuevamente. Se añadió una suspensión de 2-amino-etanol (350 µl, 5.77 mmoles) en 4 ml de THF y la mezcla resultante se calentó a T.A. y se agitó durante 20 hr bajo Ar. Se trató con 100 ml de EtOAc, la mezcla se lavó con H_2O (3x20 ml), salmuera (20 ml) y se secó (Na_2SO_4). La remoción del solvente bajo vacío seguido por cromatografía instantánea del residuo sobre gel de sílice (10% de EtOAc/DCM después 5% de MeOH/DCM) dio 95 mg (83%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$; 400 MHz): δ9.68 (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), 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 masa (ESI, m/z): calculado para $C_{31}H_{44}N_6O_4Si$, 593.3 (M+H), encontrado 593.1.

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



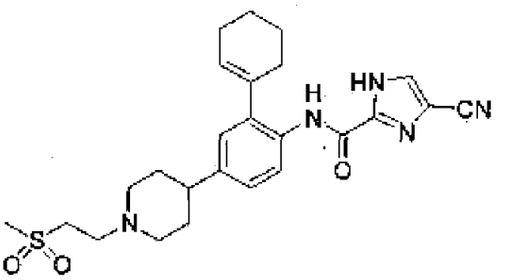
A una solución de (2-hidroxi-etil)-amida de ácido 4-(4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (como se preparó en el paso anterior, 95 mg, 0.16 mmoles) en 3 ml de DCM se añadieron 0.10 ml de EtOH seguido por 1.0 ml de TFA. La solución resultante se agitó a T.A. durante 6 hr. La remoción del solvente bajo presión reducida seguida por cromatografía instantánea del residuo sobre gel de sílice (2-8% de MeOH/DCM) dio 68 mg (92%) del compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (CD_3OD; 400 MHz): □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).

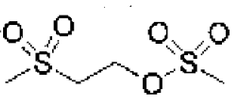
Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{25}H_{30}N_6O_3$, 463.2 (M+H), encontrado 463.2.

EJEMPLO 40

{2-Ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metanosulfonil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



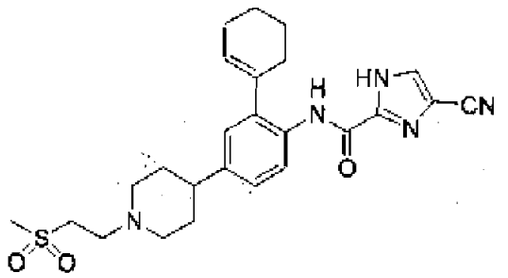
a) Ester 2-metansulfonil-etílico de ácido metansulfónico



A una solución de cloruro de metansulfonilo (484 mg, 4.23 mmoles) en 15 ml de DCM a 0°C se añadió 2-metansulfonil-etanol (500 mg, 4.03 mmoles) en 10 ml de DCM seguido por DIEA (1.05 ml, 6.05 mmoles) bajo Ar. La mezcla se calentó a T.A. y se agitó durante 20 hr bajo Ar. La mezcla se trató con 100 ml de EtOAc y se lavó con H_2O (3 x 20 ml), salmuera (20 ml) y se secó (Na_2SO_4). La remoción del solvente bajo vacío dio 534 mg (66%) del compuesto del título como un aceite café.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$; 400 MHz): □4.67 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 3.46 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 3.11 (s, 3H), 3.04 (s, 3H).

b) {2-Ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metanosulfonil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



A una solución de sal de ácido (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 14, paso (b), 85 mg, 0.174 mmoles) y DIEA (91 µl, 0.521 mmoles) en 3 ml de DCM a T.A. se añadió éster 2-metansulfonil-etílico de ácido 2 metansulfónico (como se preparó en el paso anterior, 42 mg, 0.208 mmoles). La mezcla resultante se agitó a T.A. durante 3 hr. Se trató con 50 ml de EtOAc, la mezcla se lavó con H_2O (2x20 ml), salmuera (10 ml) y se secó (Na_2SO_4). La remoción del solvente bajo vacío seguido por cromatografía instantánea del residuo sobre gel de sílice (1-3% de MeOH/DCM) dio 54 mg (65%) del compuesto del título como un sólido blanco.

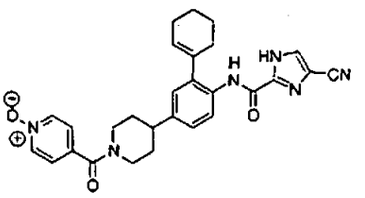
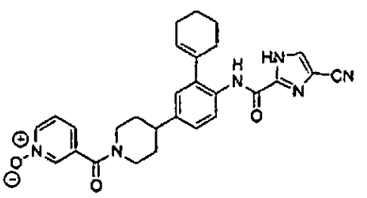
^{1}H-RMN ($CDCl_3$; 400 MHz): 9.54 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.15 (dd, 1H, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.04 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 5.85 (m, 1H), 3.21 (t, 1H, J = 6.5 Hz), 3.09 (s, 3H), 3.02-3.11 (m, 2H), 2.92 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 2.52 (dddd, 1H, J = 12.1, 12.1, 3.3, 3.3 Hz), 2.18-2.34 (m, 4H), 2.18 (t, 2H, J = 10.8 Hz), 1.64-1.94 (m, 8H).

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{25}H_{31}N_5O_3S$, 482.2

159

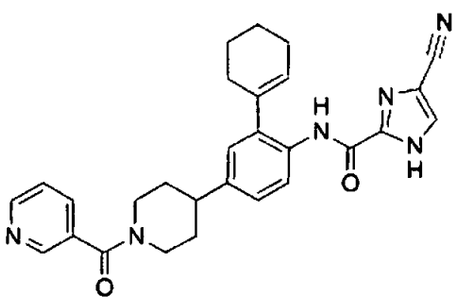
(M+H), encontrado 482.2.

Los siguientes compuestos se han preparado de conforme a los ejemplos como se indica:

Ejemplo	Estructura	Espectro de masa $[M+H]^+$ Calcd.	Encon-trado	Fórmula	Proc. de ej.
41		497.2	497.2	$C_{28}H_{28}N_6O_3$	29
42		497.2	497.3	$C_{28}H_{28}N_6O_3$	29

EJEMPLO 43

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



Una solución de sal de ácido trifluoroacético (2-ciclohex-1-enil-4-

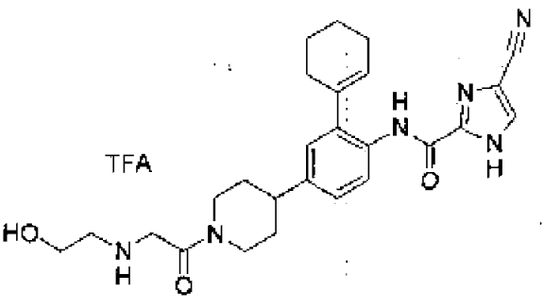
piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 14, paso (b), 75.0 mg, 0.15 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) se trató con Et_3N (64.1 µl, 0.46 mmoles) y se enfrió a 0°C. La mezcla se trató con clorhidrato de cloruro de nicotinoilo (0.030 g, 0.17 mmoles) y se agitó a 0°C durante 15 min, después a temperatura ambiente durante 17 hr. La mezcla de reacción se adsorbió directamente en gel de sílice. La cromatografía de gel de sílice (10% de MeOH en EtOAc) dio el compuesto del título (61.0 mg, 83%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$; 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).

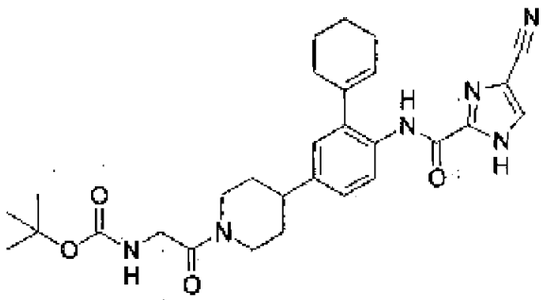
CL-EM (ESI, m/z): calculado para $C_{28}H_{28}N_6O_2$, 481.2 (M+H), encontrado 481.3.

EJEMPLO 44

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



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



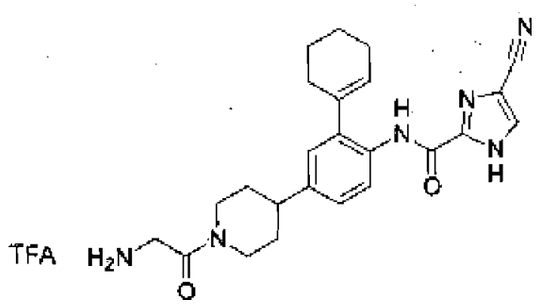
Una solución de N-BOC-glicina (0.29 g, 1.63 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) se trató con DIEA (0.85 ml, 4.90 mmoles), HOBt (0.26 g, 1.96 mmoles), y EDCI (0.38 g, 1.96 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se añadió a una suspensión de sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 14, paso (b), 0.80 g, 1.63 mmoles) en CH_2Cl_2 (20 ml). La solución se agitó a temperatura

ambiente durante 17 hr. Los solventes se evaporaron bajo vacío. La cromatografía de gel de silice (50% de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (0.41 g, 47%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$; 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).

CL-EM (ESI, m/z): calculado para $C_{29}H_{36}N_6O_4$ 533.3 (M+H), encontrado 532.9.

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

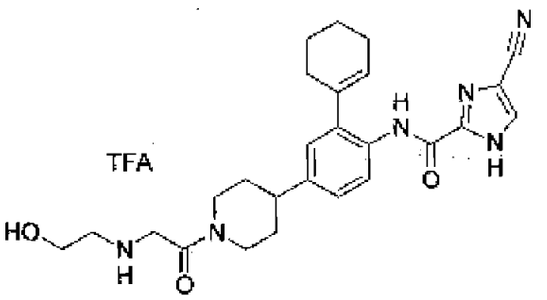


Una solución de éster ter-butílico de ácido [2-(4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-carbámico (como se preparó en el paso anterior, 0.41 g, 0.77 mmoles) en CH_2Cl_2 (20 ml) se trató con EtOH (0.2 ml) y TFA (6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, y los solventes se evaporaron bajo

vacío. El material crudo se usó directamente en el siguiente paso.

CL-EM (ESI, m/z): calculado para $C_{24}H_{28}N_6O_2$ 433.2 (M+H), encontrado 433.2.

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



Una suspensión de sal de ácido trifluoroacético de {4-[1-(2-amino-acetil)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el paso anterior, 0.42 g, 0.77 mmoles) en CH_2Cl_2 (20 ml) se trató con $Na(OAc)_3BH$ (0.33 g, 1.54 mmoles) y glioxal sólido (44.6 mg, 0.77 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr, y el solvente se evaporó bajo vacío. El residuo se recogió en MeOH y los sólidos se filtraron, y el filtrado se concentró bajo vacío. CLAR de fase inversa (columna C-18) (20% a 60% de acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA durante 30 min) dio el compuesto del título (83 mg, 19% en dos pasos) como un sólido blanco.

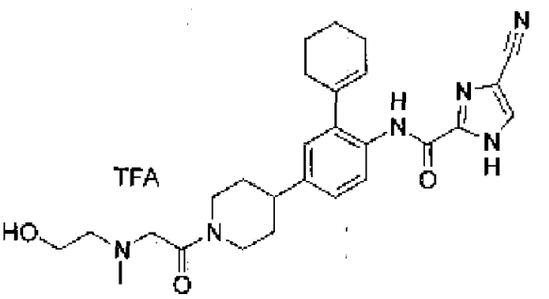
^{1}H-RMN (CD_3OD; 400 MHz): δ 8.16-8.09 (m, 1H), 8.05-8.01 (m,

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).

CL-EM (ESI, m/z): calculado para $C_{26}H_{32}N_6O_3$ 477.2 (M+H), encontrado 477.2.

EJEMPLO 45

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



Una solución de sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-{1-[2-(2-hidroxi-etilamino)-acetil]-piperidin-4-il}-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 44, paso (c), 50.0 mg, 0.085 mmoles) en MeOH (3 ml) se trató con $Na(OAc)_3BH$ (39.5 mg, 0.19 mmoles) y formaldehído acuoso al 37% (8.2 µl, 0.10 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5.5 hr, y los solventes se removieron bajo vacio. CLAR de fase inversa (columna C-18) (10% a 50% acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA durante 30 min) dio el compuesto del título (19.5 mg,

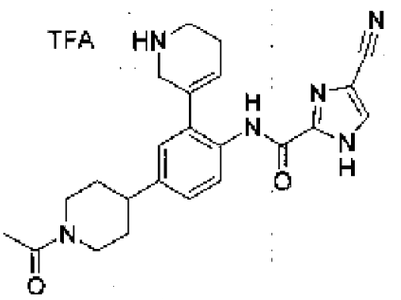
47%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (CD_3OD; 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).

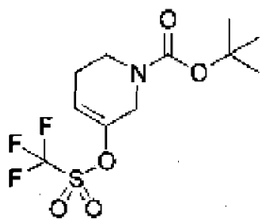
CL-EM (ESI, m/z): calculado para $C_{27}H_{34}N_6O_3$ 491.3 (M+H), encontrado 491.2.

EJEMPLO 46

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



a) Ester ter-butílico de ácido 5-trifluorometansulfoniloxi-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

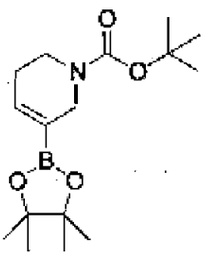


Una solución de LDA (23.4 ml, 35.1 mmoles, 1.5 M en ciclohex) en THF (50 ml) se enfrió a –78°C bajo Ar. La solución se trató con éster ter-butílico de ácido 3-oxo-piperidin-1-carboxílico (5.00 g, 25.1 mmoles) como una solución en THF (15 ml) mediante adición gota a gota y se agitó durante 15 min. La mezcla se trató con 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)-sulfonil]metansulfonimida (12.5 g, 35.1 mmoles) como una solución en THF (40 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó 2.5 hr. La reacción se extinguió con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se diluyó con Et_2O, y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío. La cromatografía de gel de sílice (5% de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (2.45 g, 30%) como un aceite incoloro.

^{1}H-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).

CL-EM (ESI, m/z): calculado para $C_{11}H_{16}F_3NO_5S$ 332.1 (M+H), encontrado 332.1.

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



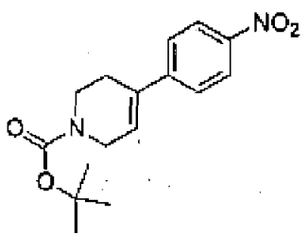
$PdCl_2dppf$ (0.16 g, 0.22 mmoles), KOAc (2.18 g, 22.2 mmoles), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanil] (2.07 g, 8.13 mmoles), y dppf (0.12 g, 0.22 mmoles) se colocaron en un matraz de fondo redondo, y el matraz se lavó a chorro con Ar. Una solución desgasificada de éster ter-butílico de ácido 5-trifluorometansulfoniloxi-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (como se preparó en el paso anterior, 2.45 g, 7.40 mmoles) en dioxano (70 ml) se añadió al matraz y se calentó a 80°C durante 16 hr. La mezcla se filtró a través de un embudo de vidrio fritado para remover el KOAc sólido, y el filtrado se concentró bajo vacío. La cromatografía de gel de sílice (5% de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (1.62 g, 71%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$; 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).

CL-EM (ESI, m/z): calculado para $C_{16}H_{28}BNO_4$ 310.2 (M+H), encontrado 311.0.

168

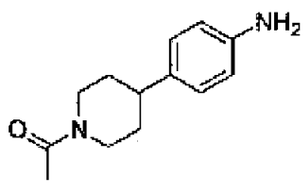
c) Ester ter-butílico de ácido 4-(4-nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



El compuesto del título se preparó por el procedimiento de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 35, paso (b) usando ácido 4-nitrofenilborónico (167 mg, 1.00 mmoles) y éster ter-butílico de ácido 4-trifluorometansulfoniloxi-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 13, paso (a), 295 mg, 1.00 mmoles). La cromatografía de gel de sílice (10% de EtOAc en hexanos) dio el compuesto del título (273 mg, 90%) como un aceite.

^{1}H-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).

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

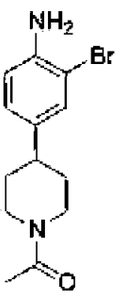


Una solución de éster ter-butílico de ácido 4-(4-nitro-fenil)-3,6-

dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (como se preparó en el paso anterior, 304 mg, 1.00 mmoles) en una mezcla 1:1 de DCM/TFA (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr y se concentró. El residuo se secó bajo vacío durante la noche, se recogió en CH_2Cl_2 (10 ml) y se enfrió a 0°C. A esta solución, Et_3N (280 µl, 2 mmoles) se añadió gota a gota, seguido por anhídrido acético (102 µl, 1 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hr 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%) usando un procedimiento similar al del ejemplo 4, paso (d).

^{1}H-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

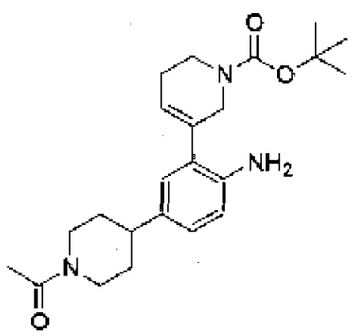


Una solución de 1-[4-(4-amino-fenil)-piperidin-1-il]-etanona (como se preparó en el paso anterior, 0.36 g, 1.66 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml) se enfrió a –78°C y se trató con NBS (0.28 g, 1.58 mmoles) como una

suspensión en CH_2Cl_2 (4 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío. El material crudo se usó directamente en la siguiente reacción.

CL-EM (ESI, m/z): calculado para $C_{13}H_{17}BrN_2O$ 297.1 (M+H), encontrado 297.1.

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

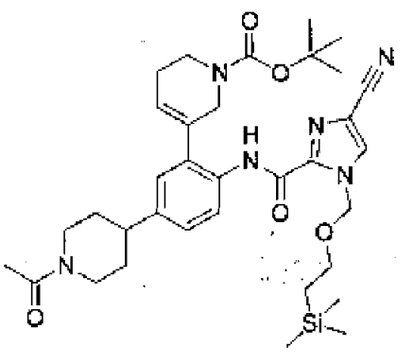


Una solución de éster ter-butílico de ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 46, paso (b), 0.62 g, 2.02 mmoles) y 1-[4-(4-amino-3-bromo-fenil)-piperidin-1-il]-etanona (como se preparó en el paso anterior, 0.20 g, 0.67 mmoles) en tolueno:EtOH (2:1, 9 ml) se trató con Na_2CO_3 acuoso 2.0 M (2.7 ml, 5.38 mmoles) y se desgasificó con sonicación bajo Ar. La mezcla se calentó a 80°C, se trató con $Pd(PPh_3)_4$ (54 mg, 0.05 mmoles), y se agitó a

80°C durante 4.5 hr. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío para dar el compuesto del título (0.25 g, 93%) como un sólido blanquecino.

CL-EM (ESI, m/z): calculado para $C_{23}H_{33}N_3O_3$ 422.2 (M+Na), encontrado 422.0.

g) Ester ter-butílico de 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-piridin-1-carboxílico

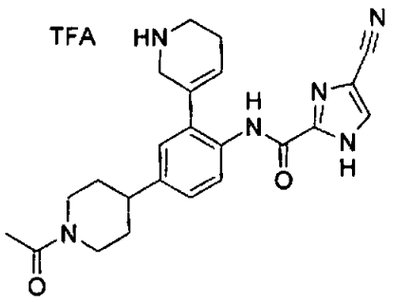


Una solución de éster ter-butílico de ácido 5-[5-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-amino-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (como se preparó en el paso anterior, 0.25 g, 0.63 mmoles) en CH_2Cl_2 se trató con PyBroP (0.44 g, 0.94 mmoles) y sal de potasio de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 3, paso (d), 0.21 g, 0.69 mmoles). La suspensión resultante se enfrió a 0°C y se trató con DIEA (0.33 ml, 1.88 mmoles). El baño de hielo se removió y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 18 hr. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío. La cromatografía de gel de sílice (25-45% de EtOAc en hexanos, después 100% de EtOAc) dio el compuesto del título (399 mg, 98%) como un sólido blanco.

CL-EM (ESI, m/z): calculado para $C_{34}H_{48}N_6O_5Si$ 649.4 (M+H), encontrado 649.9.

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



Una solución de éster ter-butílico de 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-piridin-1-carboxílico (como se preparó en el paso anterior, 0.40 g, 0.61 mmoles) en CH_2Cl_2 (20 ml) y EtOH (0.4 ml) se trató con TFA (3 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 hr. Los solventes se evaporaron bajo vacío, y el residuo se recogió inmediatamete en EtOH (25 ml) y se almacenó a 5°C durante 11 hr. La solución se concentró

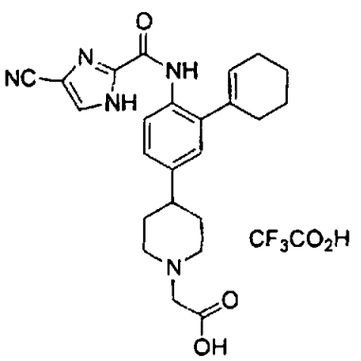
bajo vacío, y el residuo se recogió en CH_2Cl_2 (20 ml) y EtOH (0.4 ml), después se trató con TFA (6 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr, y los solventes se evaporaron bajo vacío. CLAR de fase inversa (columna C-18) (10 a 80% de acetonitrilo en agua con 0.1% de TFA durante 30 min) dio el compuesto del título (56.9 mg, 22%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$; 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).

CL-EM (ESI, m/z): calculado para $C_{23}H_{26}N_6O_2$ 419.2 (M+H), encontrado 419.2.

EJEMPLO 47

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



Un matraz se cargó con sal de TFA de (2-ciclohex-1-enil-4-

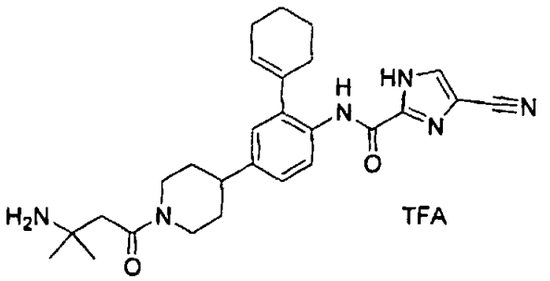
piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (33 mg, 0.067 mmoles) (como se preparó en el ejemplo 14, paso (b)), bromoacetato de t-butilo (10 µl, 0.067 mmoles), NEt_3 (20 µl, 0.135 mmoles) y 0.25 ml de DCM y se agitó durante 10 hr a 25°C. La mezcla de reacción se cargó en un cartucho SPE 5g (sílice) y 23 mg (70%) de éster ter-butílico de ácido (4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidin-1-il)-acético se eluyeron con 25% de EtOAc/DCM. Este compuesto se disolvió en 1 ml de DCM y se añadieron 20 µl de EtOH y 1 ml de TFA y la reacción se agitó durante 3 hr a 25°C. El compuesto del título se purificó por CLAR-FI (C18), eluyendo con 30-50% de CH_3CN en 0.1% de TFA/H_2O durante 12 min para dar 10 mg (40%) de un sólido blanco.

^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD): δ8.16 (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).

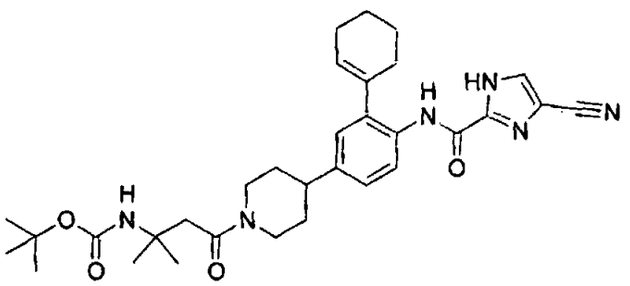
Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{24}H_{27}N_5O_3$, 434.2 (M+H), encontrado 434.2.

EJEMPLO 48

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



a) Ester ter-butílico de 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

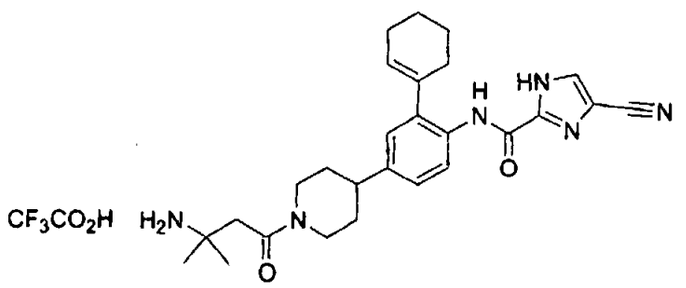


A una mezcla de sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 14, paso (b), 40.0 mg, 0.0818 mmoles), ácido 3-ter-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico (*J. Med. Chem.*, 34(2), 633-642, (1991), 21.4 mg, 0.0981 mmoles) y PyBroP (55.0 mg, 0.0981 mmoles) en dicloroetano (2 ml) se añadió DIEA (43 µl, 0.25 mmoles) y la mezcla resultante

se agitó a T.A. durante 1 día bajo Ar. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con H_2O (2 x 10 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y después se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, 10-40% de EtOAc/hexano) para dar 33.0 mg (70%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{32}H_{42}N_6O_4$, 575.3 (M+H), encontrado 574.8.

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



A una solución de éster ter-butílico de 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 mmoles) (como se preparó en el paso anterior) en 3 ml de DCM y 0.10 ml EtOH a 0°C se añadió 1.0 ml de TFA, la mezcla se calentó a T.A. y se agitó durante 3 hr. La reacción se diluyó con 3 ml de n-PrOH y después se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, 3-8% de MeOH/DCM)

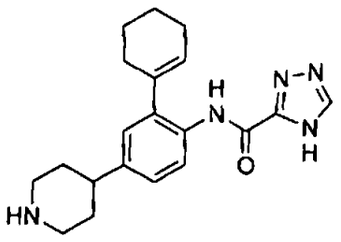
para dar 33.5 mg (99%) del compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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 masa (ESI, m/z): calculado para $C_{27}H_{34}N_6O_2$, 475.3 (M+H), encontrado 475.1.

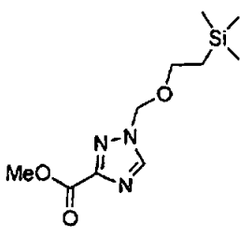
EJEMPLO 49

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



2TFA

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

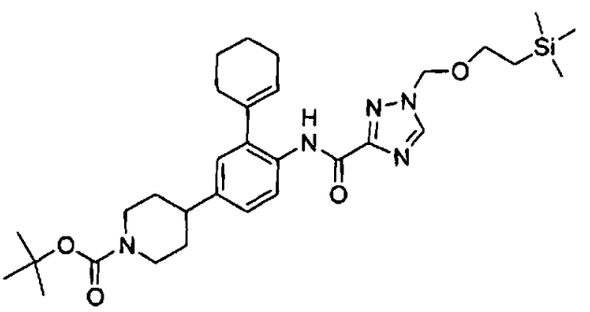


178

A una suspensión de NaH (dispersión al 60%) (200 mg, 5.00 mmoles) en DMF (5 ml) a 0°C, se añadió gota a gota una solución de 1H-1,2,4-triazolcarboxilato de metilo (635 mg, 5.00 mmoles) en DMF (5 ml). La suspensión resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 min y se trató con SEMCl (0.90 ml, 5.0 mmoles). La solución resultante se agitó a T.A. durante 30 min y se vació en hielo. El producto se extrajo con éter (3 x 20 ml). Las capas de éter se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. El residuo obtenido se sometió a cromatografía sobre sílice (10% de EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (530 mg, 41%).

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{10}H_{19}N_3O_3Si$, 258.1 (M+H), encontrado 258.2.

b) Ester ter-butílico de ácido 4-(3-ciclohex-1-enil-4-{[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4-]triazol-3-carbonil]-amino}-fenil)-piperidin-1-carboxílico



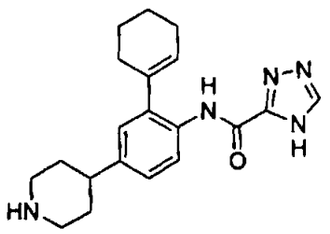
A una solución de éster metílico de ácido 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico (como se preparó en el paso anterior, 257 mg, 1.00 mmoles) en EtOH (2 ml), se añadió KOH 2 N (0.5 ml, 1

mmoles). La solución resultante se agitó a T.A. durante 20 min y se concentró bajo vacío. El residuo obtenido se suspendió en éter (10 ml) y se sometió a sonicación durante 5 min. El éter después se removió bajo vacío y el residuo resultante se secó durante 4 hr para obtener sal de potasio de ácido 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico (273 mg, 97%) que se usó directamente en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

Una mezcla de sal de potasio de ácido 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico (como se preparó antes, 28 mg, 0.10 mmoles), DIEA (34 µl, 0.20 mmoles), éster ter-butílico de ácido 4-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 14, paso (b), 35.6 mg, 0.100 mmoles) y PyBroP (69.9 mg, 0.150 mmoles) en DCM (2 ml) se agitó a T.A. durante 12 hr. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío. El producto se sometió a cromatografía sobre sílice (20-40% de EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (31.9 mg, 55%).

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{31}H_{47}N_5O_4Si$, 481.2 (M-BOC+2H), encontrado. 481.2.

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



2 TFA

A una solución de éster ter-butílico de ácido 4-(3-ciclohex-1-enil-4-{[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carbonil]-amino}-fenil)-piperidin-1-carboxílico (como se preparó en el paso anterior, 81.9 mg, 0.140 mmoles) en DCM (0.4 ml) y EtOH (13 µl), se añadió TFA (0.13 ml). La solución resultante se agitó a T.A. durante 3 hr y se concentró bajo vacío. El residuo obtenido se secó bajo vacío durante 1 hr, se suspendió en éter (10 ml) y se sometió a sonicación durante 5 min. El sólido formado se recogió por filtración por succión para obtener el compuesto del título (56 mg, 68%).

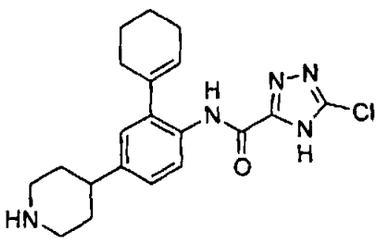
^{1}H-RMN (CD_3OD; 400 MHz): δ 8.53 (br s, 1H), 8.20 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.21 (dd, 1H, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 5.83 (br s, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.28 (m, 4H), 2.14 (m, 2H), y 1.95-1.75 (m, 6H).

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{20}H_{25}N_5O$, 352.4 (M+H), encontrado 352.2.

181

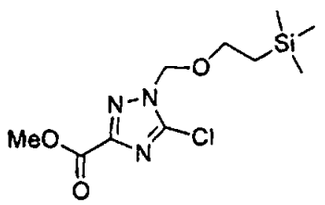
EJEMPLO 50

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



TFA

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



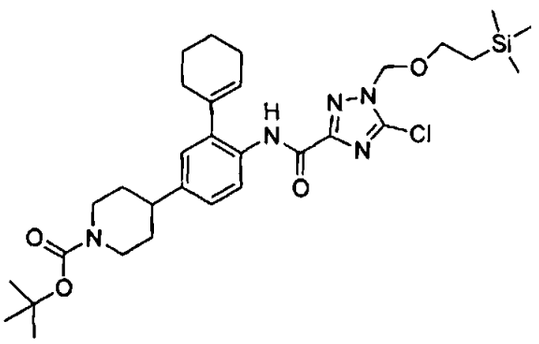
A una suspensión de NaH (dispersión al 60%, 53.9 mg, 1.34 mmoles) en DMF (5 ml) a 0°C, se añadió gota a gota una solución de éster metílico de ácido 5-cloro-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico (*Bull. Pharm. Sci.*, 20(1): 47-61, (1997), 218 mg, 1.35 mmoles) en DMF (10 ml). La suspensión resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 min y después se trató con SEMCl (0.24 ml, 1.4 mmoles). La solución resultante se agitó a T.A. durante 30 min y se vació en hielo. La mezcla se extrajo con éter (3 x 20 ml) y las capas de éter se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo vacío. El residuo obtenido se sometió a cromatografía sobre sílice (10% de

182

EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (227 mg, 58%).

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{10}H_{18}ClN_3O_3Si$, 292.0 y 294.0 (M+H), encontrado 291.5 y 293.6.

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



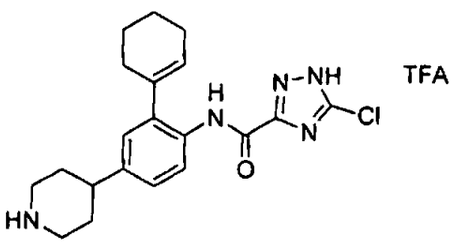
A una solución de éster metílico de ácido 4-(4-{[5-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico (como se preparó en el paso anterior, 227 mg, 0.780 mmoles) en EtOH (2 ml), se añadió KOH 2 N (0.4 ml, 0.8 mmoles). La solución resultante se agitó a T.A. durante 20 min y se concentró bajo vacío. El residuo obtenido se suspendió en éter (10 ml) y se sometió a sonicación durante 5 min. El éter después se removió y el residuo resultante se secó bajo vacío durante 4 hr para obtener sal de potasio de ácido 4-(4-{[5-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico (223 mg, 91%) que se usó directamente en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

183

Una mezcla de sal de potasio de ácido 4-(4-{[5-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxílico (como se preparó antes, 35 mg, 0.10 mmoles), DIEA (34 µl, 0.10 mmoles), éster ter-butílico de ácido 4-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 14, paso (b), 35.6 mg, 0.100 mmoles) y PyBroP (69.9 mg, 0.150 mmoles) en DCM (2 ml) se agitó a T.A. durante 12 hr. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío. El producto se sometió a cromatografía sobre sílice (20-40% de EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (52 mg, 85%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$; 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 de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 5-cloro-1H-[1,2,4-]-triazol-3-carboxílico



A una solución de éster ter-butílico de ácido 4-(4-{[5-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carbonil]-amino}-3-ciclohex-1-enil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (como se preparó en el paso anterior, 63.3 mg, 0.102 mmoles) en DCM (0.5 ml) y EtOH (11 µl) se añadió TFA (0.1 ml). Después de agitar la mezcla resultante a T.A. durante 12 hr, se añadió otro 0.1 ml de TFA. La mezcla de reacción se agitó durante 5 hr adicionales a T.A., los solventes se evaporaron, y el compuesto del título se purificó por CLAR-FI (C18) eluyendo con 20-70% de CH_3CN en 0.1% de TFA/H_2O duranter 20 min para obtener el compuesto del título (30 mg, 58%).

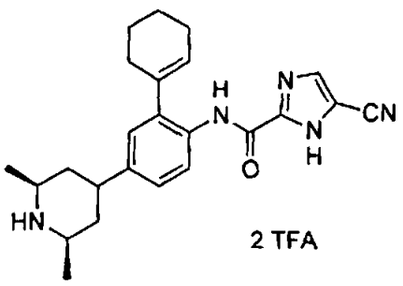
^{1}H-RMN (CD_3OD; 400 MHz): δ 8.14 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.20 (dd, 1H, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.13 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 5.82 (br s, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.28 (m, 4H), 2.14 (m, 2H), y 1.95-1.75 (m, 6H).

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{20}H_{24}ClN_5O$, 386.1 y 388.1 (M+H), encontrado 386.2 y 388.1.

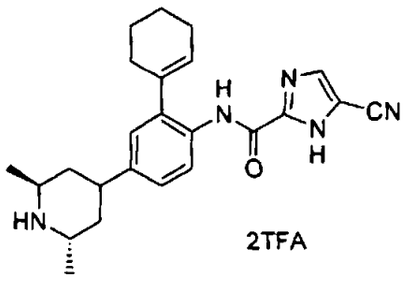
185

EJEMPLO 51

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

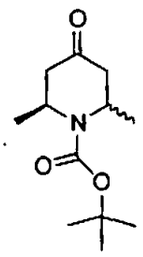


2 TFA



2TFA

a) Ester ter-butílico de ácido cis/trans 2,6-dimetil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico

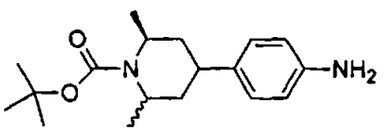


Una solución de cis/trans-2,6-dimetilpiperidinona (*Coll. Czech. Chem. Commun.*: 31(11), 4432-41, (1966), 1.27 g, 10.0 mmoles) en éter (100 ml) se trató con NaOH 1 N acuoso (11 ml, 11 mmoles) y $(BOC)_2O$ (2.18 g, 10.0 mmoles). La mezcla resultante se agitó a T.A. durante 48 hr. La capa de éter se separó, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílice (10% de EtOAc-hexano) para obtener el compuesto del título

(1.10 g, 50%):

CL-EM (ESI, m/z): calculado para $C_{12}H_{21}NO_3$, 128.1 (M-BOC+2H), encontrado 128.1.

b) Ester ter-butílico de ácido 4-(4-amino-fenil)-cis/trans 2,6-dimetil-piperidin-1-carboxílico



Una solución de cis/trans N-Boc-2,6-dimetilpiperidinona (como se preparó en el paso anterior, 1.14 g, 5.00 mmoles) en THF (20 ml) se enfrió a -78°C y se trató con LDA (1.5 M solución en ciclohex, THF y etilbenceno, 4.4 ml, 6.5 mmoles) bajo Ar. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 min y se trató con N-feniltrifluorometansulfonimida (2.34 g, 6.55 mmoles) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 min y se dejó calentar a T.A. Después de 30 min a T.A., la mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el residuo se recogió en éter (20 ml) y se lavó con agua fría (2 x 10 ml). La capa de éter se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar éster ter-butílico de ácido cis/trans-2,6-dimetil-4-trifluorometansulfoniloxi-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (890 mg, 49%) que se usó directamente en el siguiente paso.

El compuesto del título después se preparó de conformidad con el procedimiento de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 35, paso (b) usando

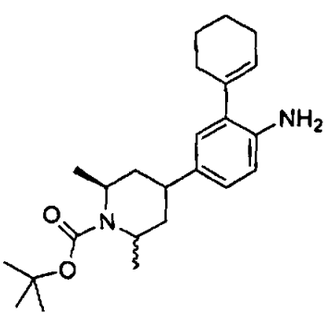
ácido 4-aminofenilborónico (219 mg, 1.00 mmoles) y éster ter-butílico de ácido cis/trans-2,6-dimetil-4-trifluorometansulfoniloxi-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (como se preparó antes, 321 mg, 1.00 mmoles). La cromatografía de gel de sílice (10-20% de EtOAc/hexanos) dio éster ter-butílico de ácido 4-(4-amino-fenil)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (172 mg, 57%):

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{18}H_{26}N_2O_2$, 303.2 (M+H) encontrado 303.1.

Una solución de éster ter-butílico de ácido 4-(4-amino-fenil)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (como se preparó antes, 380 mg, 1.25 mmoles) en MeOH (10 ml) se hidrogenó sobre 10% de Pd/C (190 mg) a 1.406 kg/cm^2 durante 1 hr. La solución se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró para dar el compuesto del título (360 mg, 94%).

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{18}H_{28}N_2O_2$, 305.2 (M+H), encontrado 305.6.

c) Ester ter-butílico de ácido 4-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-cis/trans 2,6-dimetil-piperidin-1-carboxílico



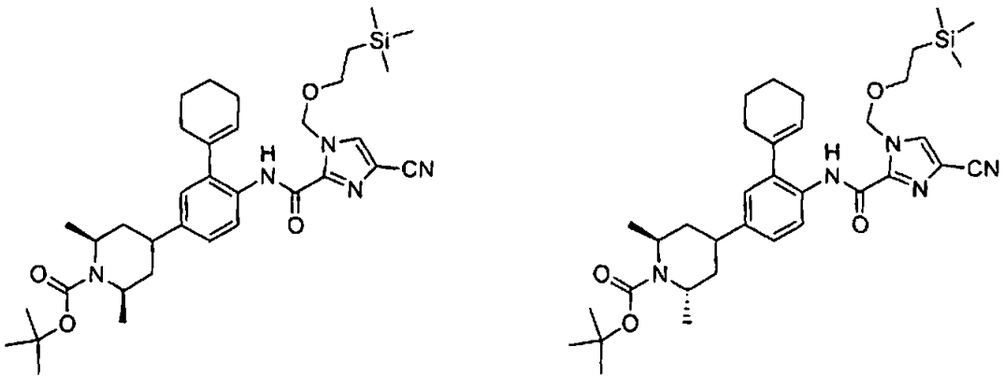
A una solución de éster ter-butílico de ácido 4-(4-amino-fenil)-2,6-dimetil-piperidin-1-carboxílico (como se preparó en el paso anterior, 334 mg, 1.09 mmoles) en DCM (10 ml) se añadió NBS (195 mg, 1.09 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a T.A. durante 12 hr. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío para obtener éster ter-butílico de ácido 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-cis/trans-2,6-dimetil-piperidin-1-carboxílico (367 mg, 87%).

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{18}H_{27}BrN_2O_2$, 327.0 y 329.0 (M-t-Bu+H), encontrado 327.0 y 328.9.

El compuesto del título después se preparó de conformidad con el procedimiento de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 12, paso (d) usando ácido ciclohexan-1-enilborónico (157 mg, 1.25 mmoles) y éster ter-butílico de ácido 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-2,6-dimetil-piperidin-1-carboxílico (como se preparó antes, 382 mg, 1.00 mmoles) y se sometió a cromatografía sobre sílice (20% de EtOAc/hexanos) para dar 254 mg (66%).

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{24}H_{36}N_2O_2$, 384.2 (M+H), encontrado 385.1.

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



Una mezcla de sal de potasio de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 3, paso (d), 384 mg, 1.00 mmoles), DIEA (0.34 µl, 2.0 mmoles), éster ter-butílico de ácido 4-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-2,6-dimetil-piperidin-1-carboxílico (como se preparó en el paso anterior, 384 mg, 1.00 mmoles) y PyBroP (699 mg, 1.50 mmoles) en DCM (20 ml) se agitó a T.A. durante 12 hr. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacio para obtener una mezcla de los dos compuestos del título anteriores (321 mg, 50.7%). La mezcla se sometió a cromatografía sobre sílice (10-20% de EtOAc/hexano) para obtener los compuestos del título

individuales.

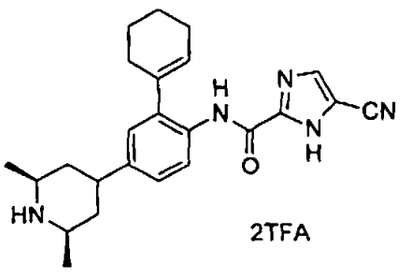
Ester ter-butílico de ácido 4-(4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-ciclohex-1-enil-fenil)-trans-2,6-dimetil-piperidin-1-carboxílico (31 mg).

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{35}H_{51}N_5O_4Si$, 634.3 (M+H), encontrado 634.1.

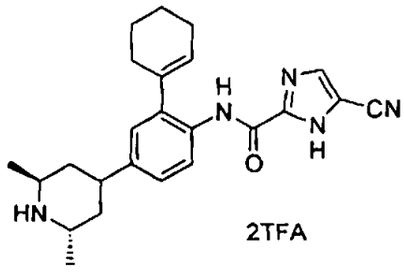
Ester ter-butílico de ácido 4-(4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-ciclohex-1-enil-fenil)-cis-2,6-dimetil-piperidin-1-carboxílico contaminado con 10% de éster ter-butílico de ácido 4-(4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-ciclohex-1-enil-fenil)-trans-2,6-dimetil-piperidin-1-carboxílico (290 mg).

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{35}H_{51}N_5O_4Si$, 634.3 (M+H), encontrado 634.1.

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



2TFA



2TFA

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

Sal de ácido bis trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(cis-2,6-dimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (93 mg, 32%):

^{1}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 masa, ESI, m/z): calculado para $C_{24}H_{29}N_5O$, 404.2 (M+H), encontrado 404.2.

Sal de ácido bis trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(trans-2,6-dimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (17.3 mg, 56%).

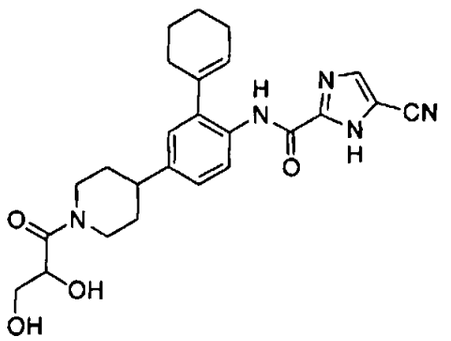
^{1}H-RMN ($CDCl_3$; 400 MHz): δ 13.9 (br s, 1H), 10.3 (br s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.41 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.75 (br s, 1H), 7.26 (dd, 1H, J=8.4, 2.0 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 2 Hz), 5.92 (br s, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.1-3.3 (m, 4H), 2.25-2.42 (m, 6H), 2.05-1.78 (m, 6H), 1.62 (d, 3H, J= 7.1 Hz), 1.43 (d,

3H, J= 6.3 Hz).

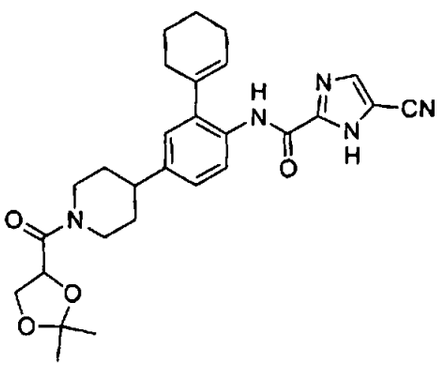
Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{24}H_{29}N_5O$, 404.2 (M+H), encontrado 404.2.

EJEMPLO 52

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



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



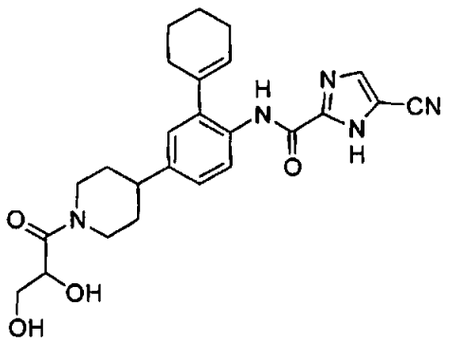
A una solución de (R)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de metilo (0.16 ml, 1.0 mmoles) en MeOH (2 ml), se añadió KOH 2 N (0.5 ml,

1 mmoles). La solución resultante se agitó a T.A. durante 20 min y se concentró bajo vacío. El residuo obtenido se suspendió en éter (10 ml) y se sometió a sonicación durante 5 min. El éter después se removió y el residuo resultante se secó bajo vacío durante 4 hr para obtener sal de potasio de ácido (R)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxílico (173 mg, 94%) que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación.

A una solución de sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 14, paso (b), 40 mg, 0.08 mmoles) en DCM (1.5 ml) se añadió a una mezcla de sal de potasio de ácido (R)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxalan-4-carboxílico (como se preparó antes, 18 mg, 0.090 mmoles), EDCI (18.8 mg, 0.0900 mmoles), HOBt (13.2 mg, 0.0900 mmoles) y DIEA (42 µl, 0.24 mmoles). La mezcla resultante se agitó a T.A. durante 6 hr. Se añadió agua (10 ml) y la capa de DCM se separó, 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 masa (ESI, m/z): calculado para $C_{28}H_{33}N_5O_4$, 504.2 (M+H), encontrado 503.9.

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



A una solución de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(R)-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el paso anterior, 45 mg, 0.090 mmoles) en MeOH (1 ml) se añadió HCl acuoso 2N (2 ml). La mezcla resultante se agitó a T.A. durante 12 hr. Los solventes se removieron bajo vacío y el residuo resultante se secó durante 4 hr. Se añadió el éter (10 ml) y se sometió a sonicación durante 5 min. El éter se removió bajo vacío y el residuo se secó durante 12 hr para obtener el compuesto del título (21.3 mg, 52%).

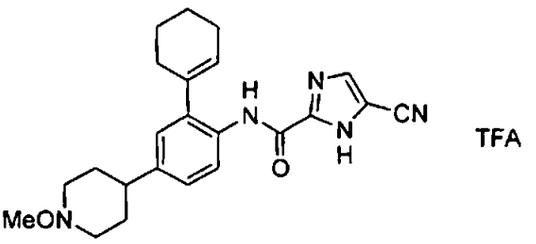
^{1}H-RMN (DMSO; 400 MHz): δ 14.1 (br s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.92 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.18 (dd, 1H, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.13 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 5.72 (br s, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.12-2.24 (m, 4H), 1.31-1.38 (m, 10 H).

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{25}H_{29}N_5O_4$, 464.2

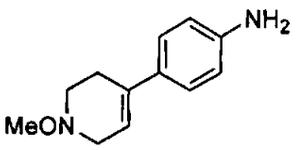
(M+H), encontrado 464.1.

EJEMPLO 53

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



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



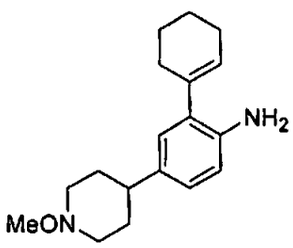
Una solución de N-metoxipiperidinona (*J. Org. Chem.*, 26, 1867, (1961), 650 mg, 5.00 mmoles) en THF (20 ml)) se enfrió a –78°C y se trató con LDA (1.5 M solución en ciclohex, THF y etilbenceno, 4.3 ml, 6.4 mmoles) bajo Ar. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 min y se trató con N-feniltrifluorometansulfonimida (2.3 g, 6.4 mmoles) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 min y se dejó calentar a T.A. Después de 30 min a T.A., la mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el residuo obtenido se recogió en EtOAc (20 ml) y se lavó con agua fría (2 x 10 ml). La capa de EtOAc se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar éster 1-

metoxi-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-ílico de ácido trifluorometansulfónico (980 mg, 71%) como una espuma blanca que se usó directamente en el siguiente paso.

El compuesto del título después se preparó de conformidad al procedimiento de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 35, paso (b) usando ácido 4-aminofenilborónico (219 mg, 1.00 mmoles) y éster 1-metoxi-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-ílico de ácido trifluorometansulfónico (como se preparó antes, 261 mg, 1.00 mmoles). La cromatografía de gel de sílice (20-50% de EtOAc/ hexanos) dio 60 mg (29%).

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{12}H_{16}N_2O$, 205.1 (M+H), encontrado 205.2.

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



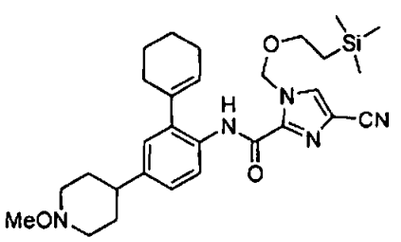
Una solución de 4-(1-metoxi-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-fenilamina (como se preparó en el paso anterior) (40.8 mg, 0.200 mmoles) en MeOH (5 ml) se hidrogenó sobre 10% de Pd/C (20.4 mg) a 1.406 kg/cm^2 durante 1 hr. La solución se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró para dar 4-(1-metoxi-piperidin-4-il)-fenilamina (38 mg, 92%) que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación.

A una solución de 4-(1-metoxi-piperidin-4-il)-fenilamina (como se preparó antes, 42 mg, 0.20 mmoles) en DCM (2 ml) se añadió NBS (36.2 mg, 0.20 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a T.A. durante 12 hr. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío para obtener 2-bromo-4-(1-metoxi-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-fenilamina (43 mg, 74.5%) que se usó en el siguiente paso sin purificación.

El compuesto del título después se preparó de conformidad al procedimiento de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 12, paso (d) usando ácido ciclohex-1-enil borónico (27.9 mg, 1.00 mmoles) y 2-bromo-4-(1-metoxi-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-fenilamina (como se preparó antes, 44 mg, 0.15 mmoles) y se sometió a cromatografía sobre sílice (20-50% de EtOAc/hexanos) para dar 2-ciclohex-1-enil-4-(1-metoxi-piperidin-4-il)-fenilamina (33 mg, 74%).

Espectro de masa, (ESI, m/z): calculado para $C_{18}H_{26}N_2O$, 287.2 (M+H), encontrado 286.8.

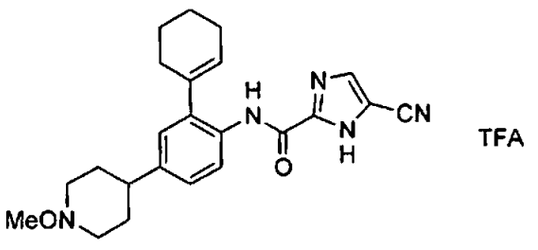
c) [2-Ciclohex-1-enil-4-(1-metoxi-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico



Una mezcla de sal de potasio de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 3, paso (d), 35.6 mg, 0.100 mmoles), DIEA (0.34 µl, 0.20 mmoles), 2-ciclohex-1-enil-4-(1-metoxi-piperidin-4-il)-fenilamina (como se preparó en el paso anterior, 28.6 mg, 0.1 mmoles) y PyBroP (69.9 mg, 0.150 mmoles) en DCM (2 ml) se agitó a T.A. durante 12 hr. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío. El producto se sometió a cromatografía sobre sílice (20-40% de EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (26 mg, 48%).

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{29}H_{41}N_5O_3Si$, 536.3 (M+H), encontrado 536.2.

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



TFA

A una solución [2-ciclohex-1-enil-4-(1-metoxi-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el paso anterior, 31 mg, 0.020 mmoles) en

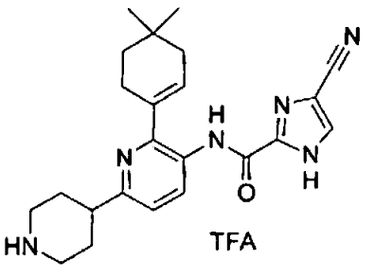
DCM (0.5 ml) y EtOH (11 µl) se añadió TFA (0.1 ml). La solución resultante se agitó a T.A. durante 6 hr. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el residuo resultante se secó durante 1 hr, se suspendió en éter (10 ml) y se sometió a sonicación durante 5 min. El sólido formado se recogió por filtración por succión para obtener el compuesto del título (17.3 mg, 58%).

^{1}H-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).

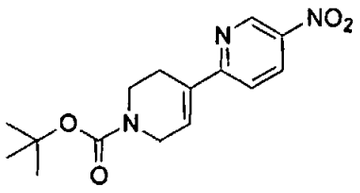
Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{23}H_{27}N_5O_2$, 406.2 (M+H), encontrado 406.1.

EJEMPLO 54

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



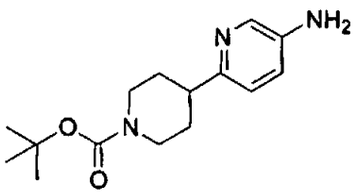
a) Ester ter-butílico de ácido 5-nitro-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico



Una solución de 202 mg (0.994 mmoles) de 2-bromo-5-nitropiridina en 4 ml de tolueno y 2 ml de EtOH se trató con 338 mg (1.09 mmoles) de éster ter-butílico de ácido 4-trifluorometan-sulfoniloxi-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (Synthesis, 993, (1991)) y 1.49 ml (2.981 mmoles) de Na_2CO_3 acuoso 2 M. La mezcla se desgasificó mediante sonicación, se colocó bajo argón, se trató con 80.3 mg (0.00700 mmoles) de $Pd(PPh_3)_4$ y se calentó de 80°C durante 4 hr. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre una columna Varian MegaBond Elut de sílice 50-g con 10-25% de EtOAc-hexano para dar 226 mg (75%) del compuesto del título como un sólido amarillo claro:

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{15}H_{19}N_3O_4$, 306.1 (M+H), encontrado 305.7.

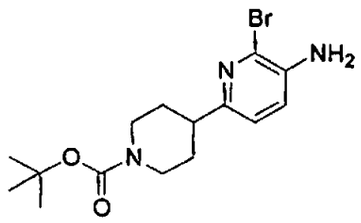
b) Ester ter-butílico de ácido 5-amino-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico



Una solución de 226 mg (0.740 mmoles) de éster ter-butílico de ácido 5-nitro-3',6'-dihidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (como se preparó en el paso anterior) en 15 ml de MeOH se trató con 110 mg de 10% de Pd/C (Degussa tipo E101-NE/W, Aldrich, 50% en peso agua) y 1 atm H_2 a temperatura ambiente durante 18 hr. La mezcla se filtró a través de Celite, y la torta de filtro se lavó con MeOH. La concentración dio 220 mg (107%) del compuesto del título como un sólido vítreo incoloro.

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{15}H_{23}N_3O_2$, 278.2 (M+H), encontrado 278.0.

c) Ester ter-butílico de ácido 5-amino-6-bromo-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico

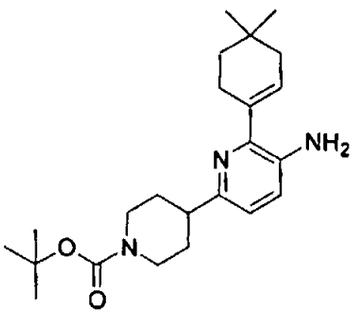


Una solución de 220 mg (0.793 mmoles) de éster ter-butílico de

ácido 5-amino-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (como se preparó en el paso anterior) en 10 ml de CH_2Cl_2 se trató con 134 mg (0.753 mmoles) de N-bromosuccinimida a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío. La cromatografía del residuo sobre una columna Varian MegaBond Elut de sílice 50-g con 10-35% de EtOAc-hexanos dio 209 mg (74%) del compuesto del titulo como un sólido vítreo incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$; 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).

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

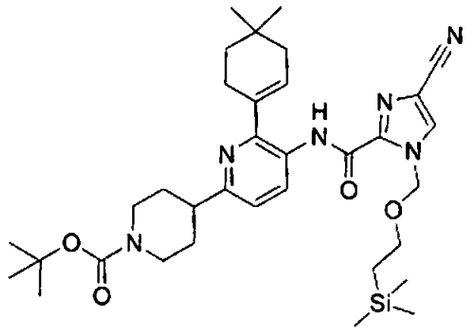


Una solución de 209 mg (0.587 mmoles) de éster ter-butílico de ácido 5-amino-6-bromo-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (como se preparó en el paso anterior) en 5 ml de tolueno y 2.5 ml de EtOH se

trató con 99.3 mg (0.645 mmoles) de ácido 4,4-diciclohex-1-enilborónico y 2.34 ml (4.69 mmoles) de Na_2CO_3 acuoso 2 M. La mezcla se desgasificó por sonicación, se colocó bajo argón, se trató con 47.4 mg (0.0410 mmoles) de $Pd(PPh_3)_4$, y se calentó a 80°C durante 16 hr. 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 $MgSO_4$ y se concentraron bajo vacío. La cromatografía del residuo sobre una columna Varian MegaBond Elut de sílice 50-g con 25% de EtOAc-hexanos dio 150 mg (66%) del compuesto del título como un sólido espumodo blanco.

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{23}H_{35}N_3O_2$, 386.3 (M+H), encontrado 386.3.

e) Ester ter-butílico de 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

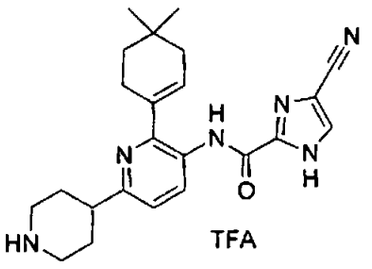


Una solución de 150 mg (0.389 mmoles) de éster ter-butílico de ácido 5-amino-6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-

[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (como se preparó en el paso anterior) en 15 ml de CH_2Cl_2 se trató con 131 mg (0.428 mmoles) de sal de potasio de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato (como se preparó en el ejemplo 3, paso (b)), 272 mg (0.584 mmoles) de PyBroP, y 203 µl (1.17 mmoles) de DIEA a temperatura ambiente durante 3 hr. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío. La cromatografía del residuo sobre una columna Varian MegaBond Elut de sílice 50-g con 50% de EtOAc-hexanos dio 215 mg (87%) del compuesto del título como un sólido blanco.

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{34}H_{50}N_6O_4Si$, 635.4 (M+H), encontrado 635.3.

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



Una solución de 215 mg (0.339 mmoles) de éster ter-butílico de 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'-

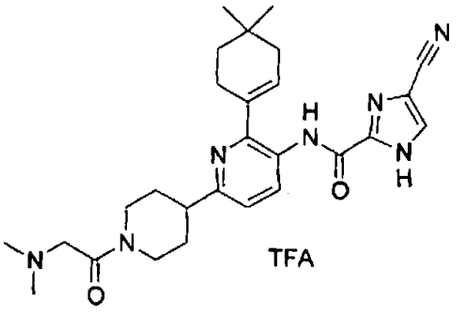
carboxílico (como se preparó en el paso anterior) en 10 ml de CH_2Cl_2 se trató con tres gotas de MeOH y 3 ml de TFA a temperatura ambiente durante 4 hr. Se añadió MeOH (10 ml) y los solventes se evaporaron bajo vacío. La cromatografía del residuo sobre una columna Varian MegaBond Elut de sílice 50-g con 10% de MeOH-CH_2Cl_2 dio 210 mg (97%) del compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (CD_3OD; 400 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 masa (ESI, m/z): calculado para $C_{23}H_{28}N_6O$, 405.2 (M+H), encontrado 405.2.

EJEMPLO 55

Sal de 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 de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



Una suspensión de 20.9 mg (0.203 mmoles) de N,N-dimetilglicina en 4 ml de CH_2Cl_2 se trató con 49.8 mg (0.197 mmoles) de

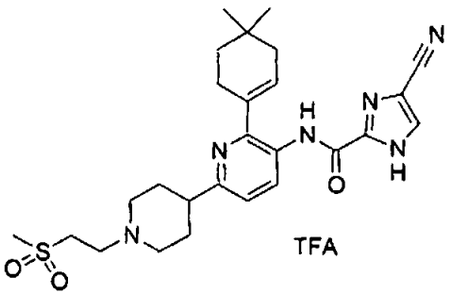
cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOP-Cl) y 75 µl (0.54 mmoles) de Et_3N a temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla después se trató con 70.0 mg (0.135 mmoles) de trifluoroacetato de [6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 54, paso(f)) a temperatura ambiente durante 18 hr. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por CLAR-FI (C18) con 10-80% de CH_3CN en 0.1% de TFA/H_2O durante 30 min para dar 34.9 mg (53%) del compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (CD_3OD; 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 masa (ESI, m/z): calculado para $C_{27}H_{35}N_7O_2$, 490.3 (M+H), encontrado 490.4.

EJEMPLO 56

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



Una solución de 70.0 mg (0.135 mmoles) de [6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (como se preparó en el ejemplo 54, paso (f)) en 10 ml de CH_2Cl_2 se trató con 32.7 mg (0.162 mmoles) de éster 2-metanosulfonil-etílico de ácido metansulfónico (como se preparó en el ejemplo 40, paso (a)) y 70.5 µl (0.405 mmoles) de DIEA a temperatura ambiente durante 6 hr. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por CLAR-FI (C18) con 20-60% de CH_3CN en 0.1% de TFA/H_2O durante 30 min para dar 48 mg (85%) del compuesto del título como un sólido blanco.

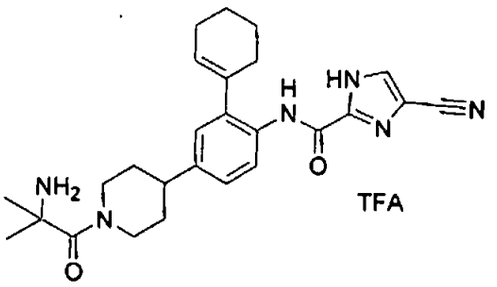
^{1}H-RMN (CD_3OD; 400 MHz): δ 8.65 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.05 (s, 1H), 7.34 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.05-5.98 (m, 1H), 3.85-3.66 (m, 6H), 3.29-3.21 (m, 2H), 3.20-3.01 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.53-2.45 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 4H),

2.15-2.10 (m, 2H), 1.62 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 1.11 (s, 6H).

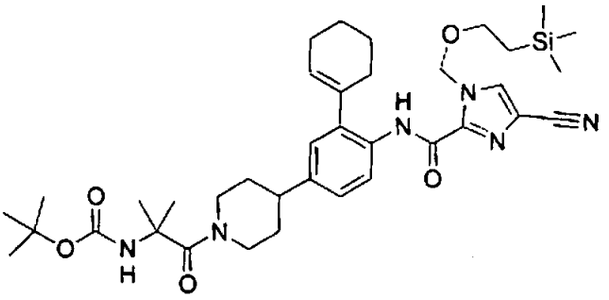
Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{26}H_{34}N_6O_3S$, 511.2 (M+H), encontrado 511.3.

EJEMPLO 57

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



a) Ester ter-butílico de 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



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

piperidin-1-carboxílico (231 mg, 0.380 mmoles) (como se preparó en el ejemplo 14, paso (a)) en 2.5 ml de DCM y 0.4 ml de EtOH se añadieron 700 µl de TFA y la solución se agitó durante 3 hr a 25°C. La reacción se diluyó con 4 ml de EtOH y después se concentró para dar aprox. una mezcla de 2:1 de sal de ácido trifluoroacético de (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenil)-amida de ácido 5-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico a material de partida por ^{1}H-RMN y LC/MS que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. La mezcla en 3 ml de DCM se añadió a una solución de ácido 2-ter-butoxicarbonilamino-2-metil-propiónico (53 mg, 0.70 mmoles), DIEA (122 µl, 0.700 mmoles) y PyBroP (144 mg, 0.300 mmoles) en 3 ml de DCM y la reacción se agitó a 25°C durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ ac. saturado (1 x 25 ml) y salmuera (25 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y después se concentró. La purificación del residuo por CCD preparativa (50% de EtOAc-hexanos) dio 40 mg (15%) del compuesto del título como un sólido blanco.

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{37}H_{55}N_6O_5Si$, 691.3 (M+H), encontrado 691.1.

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

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

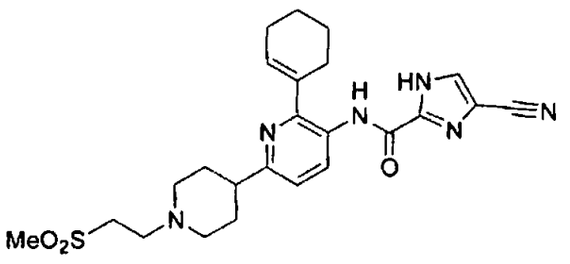
fenil)-piperidin-1-il]-1,1-dimetil-2-oxo-etil}-carbámico (40 mg, 0.050 mmoles) en 2 ml de DCM y 20 µl de EtOH se añadieron 1.5 ml de TFA. La solución se agitó durante 3 hr a 25°C, se diluyó con 2 ml de EtOH y se concentró bajo vacío. La trituración del residuo con éter dio 8.4 mg (29%) del compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (CD_3OD ; 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).

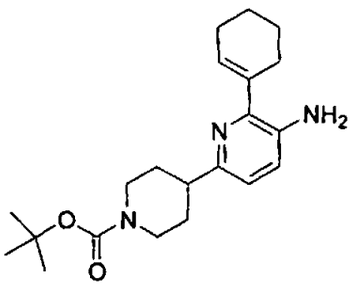
Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{26}H_{33}N_6O_2$, 461.2 (M+H), encontrado 461.3.

EJEMPLO 58

[6-Ciclohex-1-enil-1'-(2-metanosulfonil-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico



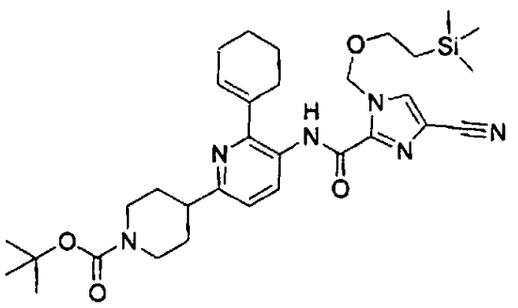
a) Ester ter-butílico de ácido 5-amino-6-ciclohex-1-enil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico



A una mezcla de éster ter-butílico de ácido 5-amino-6-bromo-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (331 mg, 0.93 mmoles) (como se preparó en el ejemplo 54, paso (c)) y ácido ciclohexen-1-il borónico (141 mg, 1.11 mmoles) en 5 ml de EtOH, 10 ml de tolueno y 5 ml de Na_2CO_3 2 M, se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (107 mg, 0.0930 mmoles) y el resultado se calentó a 80°C durante 16 hr. La reacción se diluyó con 100 ml de éter y 100 ml de salmuera y las capas se separaron. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, 30-60% de éter-hexanos) dio 248 mg (74%) el compuesto del título como un aceite café claro.

CL-EM (ESI, m/z): calculado para $C_{21}H_{32}N_3O_2$ (M+H), 358.2, encontrado 358.1.

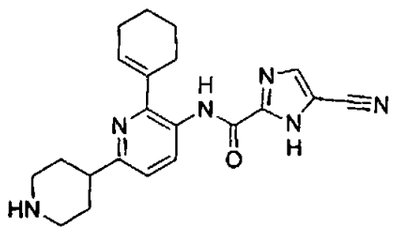
b) Ester ter-butílico de ácido 5-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-6-ciclohex-1-enil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico



A una solución de sal de potasio de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato (296 mg, 0.970 mmoles) (como se preparó en el ejemplo 3, paso (d)) en 8 ml DCM se añadió DIEA (291 µl, 1.72 mmoles) y PyBroP (512 mg, 1.10 mmoles), y la reacción se agitó a 25°C durante 15 min. Una solución de éster ter-butílico de ácido 5-amino-6-ciclohex-1-enil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (233 mg, 0.65 mmoles) (como se preparó en el paso anterior) en 4 ml de DCM se añadió y la reacción se agitó durante la noche a 25°C. La reacción se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ (1 x 25 ml) y salmuera (25 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (gel de sílice, 5% de MeOH-$CHCl_3$) para dar 167 mg (40%) del compuesto del título como un sólido blanco.

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{32}H_{46}N_6O_4Si$, 607.3 (M+H), encontrado 607.3.

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



El compuesto del título se preparó a partir de éster ter-butílico de 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 (167 mg, 0.27 mmoles) usando un procedimiento similar al del ejemplo 14, paso (b) para dar 57 mg (43%) del compuesto del título como un sólido blanco.

CL-EM (ESI, m/z): calculado para $C_{21}H_{24}N_6O$, 377.2 (M+H), encontrado 377.2.

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

A una suspensión de sal de ácido trifluoroacético de (6-ciclohex-1-enil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-5-il)-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (57 mg, 0.11 mmoles) en 5 ml de DCM se añadió DIEA (50.4 µl, 0.290 mmoles) seguido por 30.5 mg (0.150 mmoles) de éster 2-metansulfonil-etílico de ácido metansulfónico (como se preparó en el ejemplo

40, paso(a)). La reacción se dejó agitar durante la noche, se diluyó con 20 ml de DCM, se lavó con $NaHCO_3$ ac. saturado (1 x 20 ml) y se secó sobre Na_2SO_4. La purificación por CCD preparativa (gel de sílice, 40% de EtOAc-hexanos) dio 22.3 mg (40%) del compuesto del título como un sólido blanco.

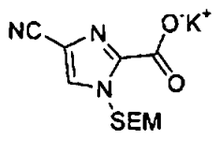
^{1}H-RMN (DMSO; 400 MHz): δ 10.02 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.96 (s, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.02-2.99 (m, 3H), 2.73 (t, 2H, J = 2.7 Hz), 2.39-2.37 (m, 2H), 2.11-2.05 (m, 4H), 1.85-1.64 (m, 10H).

Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para $C_{24}H_{31}N_6O_3S$, 483.2 (M+H), encontrado 483.3.

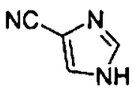
EJEMPLO 59

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

Sal de potasio de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico



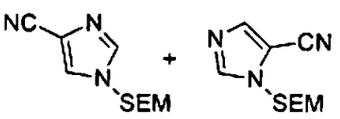
a) 1H-Imidazol-4-carbonitrilo



Un matraz de fondo redondo de cuatro cuellos de 22 litros, equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura, un condensador, y un embudo de adición 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 de hielo y se añadió lentamente clorhidrato de hidroxilamina (871 g, 12.5 moles) en porciones para mantener la temperatura interna por abajo de 30°C. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 hr a temperatura ambiente. La solución amarilla espesa resultante se calentó a 80°C con un manto de calentamiento y se añadió gota a gota anhídrido acético (2.04 l, 21.6 la temperatura moles) durante 200 min para mantener la temperatura por abajo de 110°C durante la adición. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 30 min, tiempo después del cual se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se enfrió adicionalmente en un baño de hielo. El pH se ajustó a 8.0 (medidor de pH) mediante la adición de 25% en peso de NaOH (5.5 l) a un régimen tal que la temperatura interna se mantuvo por abajo de 30°C. La mezcla de reacción después se transfirió a 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 $MgSO_4$, se filtró y se concentró a sequedad bajo presión reducida a 35°C para dar el

producto crudo como un semisólido amarillo. El semisólido resultante se suspendió en tolueno (3.0 l) y se agitó durante 1 hr, tiempo después del cual se filtró para dar un sólido amarillo claro, que se volvió a suspender en tolueno (3.0 l) y se agitó durante 1 hr. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con tolueno (2 x 500 ml) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro [870 g, 82%). Los espectros de ^{1}H y ^{13}C RMN fueron consistentes con la estructura asignada.

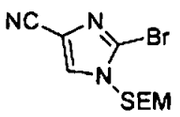
b) 1-(2-Trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo y 3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-carbonitrilo



Un matraz de fondo redondo de cuatro cuellos de 22 l, equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura, y un embudo de adición con una entrada de nitrógeno se cargó con 1H-imidazol-4-carbonitrilo (830 g, 8.91 moles, como se preparó en el paso anterior), carbonato de potasio (2.47 kg, 17.8 moles), y acetona (6.0 l). Se inició la agitación y la mezcla se enfrió a 10°C con un baño de hielo. Se añadió SEMCl (1.50 kg, 9.00 moles) a través del embudo de adición durante 210 min para mantener la temperatura interna por abajo de 15°C. La reacción después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche (20 hr). La mezcla de reacción después se enfrió en un baño de hielo a 10°C y se

extinguió mediante la adición lenta de agua (8.0 l) durante 30 min para mantener la temperatura interna por abajo de 30°C. La mezcla resultante se transfirió a un embudo de separación de 22 l, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 7.0 l). Los compuestos orgánicos combinados se concentraron bajo presión reducida a 35°C para dar el producto crudo como un aceite café oscuro, que se purificó a través de un tapón de gel de sílice (16.5 x 20 cm, 2.4 kg de gel de sílice) usando 2:1 de heptano/acetato de etilo (15 l) como eluyente. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron bajo presión reducida a 35°C para dar una mezcla de los compuestos del titulo como un aceite café claro [1785 g, 90%). El espectro de ^{1}H RMN fue consistente con la estructura asignada e indicó la presencia de una relación 64:36 de regioisómeros.

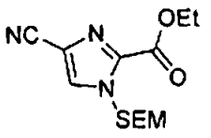
c) 2-Bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo



Un matraz de fondo redondo de cuatro cuellos de 22 l, equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura, y un condensador con una entrada de nitrógeno se cargó con una mezcla de 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo y 3-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-3H-imidazol-4-carbonitrilo [600 g, 2.69 moles, como se preparó en el paso

anterior) y tetracloruro de carbono (1.8 l). Se inició la agitación y la mezcla se calentó a 60°C. En este punto, N-bromosuccinimida (502 g, 2.82 moles) se añadió en varias porciones durante 30 min, que dio por resultado en un exoterma a 74°C. La reacción se dejó enfriar a 60°C y se agitó adicionalmente a 60°C durante 1 hr. La reacción se dejó enfriar lentamente hasta temperatura ambiente y la suspensión resultante se filtró y el filtrado se lavó con solución de $NaHCO_3$ saturada (4.0 l). Los compuestos orgánicos se hicieron pasar a través de un tapón de gel de sílice (8 x 15 cm, gel de sílice; 600 g) usando 2:1 de heptano/acetato de etilo (6.0 l) como eluyente. Las fracciones que contenían el producto (con base en análisis de CCD) se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para dar un sólido amarillo claro cristalino, que después se filtró y se lavó con heptano (500 ml) para dar el compuesto del título como un sólido blanco cristalino [593 g, 73%). Los espectros de ^1H y ^{13}C RMN fueron consistentes con la estructura asignada y no mostraron evidencia del regioisómero menor.

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



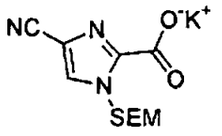
Un matraz de fondo redondo de cuatro cuellos de 12-litros, equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura, y un embudo

de adición 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 anterior) y tetrahidrofurano anhidro (4.0 l). Se inició la agitación y la mezcla de reacción se enfrió a –50°C usando un baño de hielo seco/acetona. Cloruro de isopropilmagnesio (2.0 M en THF, 760 ml, 1.52 moles) se añadió a través del embudo de adición durante 30 min para mantener la temperatura interna por abajo de –40°C. La reacción se agitó durante 30 min adicionales a –43°C, tiempo después del cual se enfrió a –78°C. Se añadió cloroformiato de etilo (210 ml, 2.20 moles) a través del embudo de adición durante 10 min para mantener la temperatura interna por abajo de –60°C. La reacción se agitó durante 40 min adicionales a –70°C, punto en el cual el baño de hielo seco/acetona se removió y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1.5 hr. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo a 0°C y se extinguió mediante la adición lenta de solución de cloruro de amonio saturada (1.8 l) a un régimen tal que la temperatura interna se mantuvo por abajo de 10°C. La mezcla de reacción se transfirió a 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 dar un aceite café. El aceite crudo se disolvió en diclorometano (300 ml) y se purificó por cromatografía (15 x 22 cm, 1.5 kg de gel de sílice, 10:1 a 4:1 de heptano/acetato de etilo) para dar un aceite amarillo, que se disolvió en EtOAc (100 ml), se diluyó con heptano (2.0 l), y se almacenó en un refrigerador

220

durante 5 hr. La suspensión resultante se filtró para dar el compuesto del título como un sólido blanco cristalino (141 g, 37%). Los espectros ^{1}H y ^{13}C RMN fueron consistentes con la estructura asignada.

e) Sal de potasio de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico



Un matraz de fondo redondo, de tres cuellos, de 5 litros, equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura, y un embudo de adición con una entrada de nitrógeno se cargó con 5 [400 g, 1.35 moles) y etanol (4.0 l). Se inició la agitación y se aplicó un baño de agua después de que todo el sólido se había disuelto. Una solución de KOH 6 N (214.0 ml, 1.29 moles) se añadió a través del embudo de adición durante 15 min para mantener la temperatura interna por abajo de 25°C y la reacción se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. La solución después se concentró a sequedad bajo presión reducida a 20°C para dar un sólido blanco. El sólido resultante se suspendió en éter metil t-butílico (MTBE, 4.0 l) y se agitó durante 30 min, tiempo después del cual la suspensión se filtró y la torta de filtro se lavó con MTBE (1.0 l) para dar el compuesto del título como un sólido blanco, que se secó adicionalmente bajo vacío a temperatura ambiente durante 4 días [366 g, 89%). La ^{1}H RMN, ^{13}C RMN, y los espectros de masa fueron

consistentes con la estructura asignada.

Análisis calculado para $C_{11}H_{16}KN_3O_3Si$: C, 43.25; H, 5.28; N, 13.76.

Encontrado: C, 42.77; H, 5.15; N, 13.37. Karl Fisher: 1.3% H_2O.

Actividad biológica

Pruebas *in vitro*

Las siguientes pruebas *in vitro* representativas se realizaron para determinar las actividades biológicas de FLT3 de los compuestos de la fórmula I. Se dan para ilustrar la invención de una manera no limitante.

La inhibición de la actividad de la enzima de FLT3, proliferación de MV4-11 y fosforilación de Baf3-FLT3 ilustran la inhibición específica de la enzima de FLT3 y procesos celulares que dependen de la actividad de FLT3. La inhibición de la proliferación celular de Baf3 se usa como una prueba de citotoxicidad independiente de FLT3. Todos los ejemplos de la presente muestran inhibición significativa y específica de la FLT3 cinasa y respuestas celulares dependientes de FLT3. Los compuestos de la presente invención también son permeables a las células.

Prueba de cinasa por polarización de fluorescencia de FLT3

Para determinar la actividad de los compuestos de la presente invención en una prueba de cinasa *in vitro*, la inhibición del dominio de cinasa aislado del receptor de FLT3 humano (a.a. 571-993) se realizó usando el

siguiente protocolo de polarización de fluorescencia (FP). La prueba de FLT3 FP utiliza el fosfopéptido marcado con fluoresceína y el anticuerpo anti-fosfotirosina incluido en el equipo Panvera Phospho-Tyrosine Kinase Kit (Green) suministrado por Invitrogen. Cuando FLT3 fosforila poli Glu_4Tyr, el fosfopéptido marcado con fluoresceína es desplazado del anticuerpo anti-fosfotirosina por la poli Glu_4Tyr fosforilada, disminuyendo así el valor de FP. La reacción de FLT3 cinasa es incubada a temperatura ambiente durante 30 minutos bajo las siguientes condiciones: 10 nM de FLT3 571-993, 20 ug/ml de poli Glu_4Tyr, 150 uM de ATP, 5 mM de $MgCl_2$, 1% de compuesto en DMSO. La reacción de cinasa es detenida con la adición de EDTA. El fosfopéptido marcado con fluoresceína y el anticuerpo anti-fosfotirosina se añaden y se incuban durante 30 minutos a temperatura ambiente.

Los puntos de datos son un promedio de muestras triplicadas. Los análisis de datos de inhibición y CI_{50} se hicieron con GraphPad Prism usando un ajuste de regresión no lineal con una ecuación de dosis-respuesta sigmoidal (pendiente de la variable) de parámetros múltiples. La CI_{50} para inhibición de cinasa representa la dosis de un compuesto que da por resultado una inhibición de 50% de actividad de cinasa comparada con control de vehículo de DMSO.

Inhibición de proliferación de células MV4-11

Para evaluar la potencia celular de compuestos de la presente invención, la inhibición del crecimiento específica de FLT3 se midió en la línea

de células leucémicas MV4-11 (número de ATCC: CRL-9591). Las células MV4-11 se derivan de un paciente con leucemia mielomonocítica aguda en la niñez con una traslocación de 11q23 que da por resultado un rearreglo de *genes MLL y que contiene una mutación de FLT3-ITD (AML subtipo M4)(1,2). Las células MV4-11 no pueden crecer y sobreviven sin FLT3ITD activo.

La línea de células de linfoma de células B de murino dependiente de IL-3, Baf3, se usaron como un control para confirmar la selectividad de inhibición de proliferación del compuesto parar representativos de la presente invención al medir la inhibición del crecimiento no específico por los compuestos de la presente invención (no se muestran datos).

Para medir la inhibición de proliferación por compuestos de la presente invención, el reactivo de CellTiterGlo basado en luciferasa (Promega), que cuantifica el número de células total basado en la concentración de ATP celular total se usó. Las células se colocaron en placas a 10,000 células por pozo en 100ul de medio RPMI que contiene pen/estrep, 10% de FBS y 1 ng/ml GM-CSF o 1 ng/ml de IL-3 para células MV4-11 y Baf3 respectivamente.

Diluciones de compuesto o DMSO al 0.1% (control de vehículo) se añaden a las células y se dejan crecer las células durante 72 horas en condiciones de crecimiento de células estándares (37°C, 5% de CO_2). Para mediciones de actividad en células MV4-11 que crecen en 50% de plasma, las células se colocaron en placas a 10,000 células por pozo en una mezcla de 1:1 de medio de crecimiento y plasma humano (volumen final de 100 µl). Para

224

medir el crecimiento de células total un volumen igual de reactivo de CellTiterGlo se añadió a cada pozo, de conformidad con las instrucciones del fabricante, y la luminescencia se cuantificó. El crecimiento de células total se cuantificó como la diferencia en conteos luminescentes (unidades de luz relativas, RLU) de número de células el día 0 comparado con el número de células total el día 3 (72 horas de crecimiento y/o tratamiento de compuesto). Cien por ciento de inhibición de crecimiento se define como un equivalente de RLU en la lectura del día 0. Cero por ciento de inhibición se definió como la señal de RLU para el control de vehículo de DMSO el día 3 de crecimiento.

Los puntos de datos son un promedio de muestras triplicadas. La CI_{50} para inhibición de crecimiento representa la dosis de un compuesto de la presente invención que da por resultado un 50% de inhibición de crecimiento de células total el día 3 del control de vehículo de DMSO. La inhibición y el análisis de datos de CI_{50} se hizo con GraphPad Prism usando un ajuste de regresión no lineal con una ecuación de dosis-respuesta (pendiente variable) sigmoidal de parámetros múltiples.

Las células MV4-11 expresan la mutación por duplicación en tándem interna de FLT3, y por lo tanto son completamente dependientes de la actividad de FLT3 para crecimiento. La fuerte actividad contra las células MV4-11 se prevé que es una cualidad deseable de la invención. Por el contrario, las proliferaciones de células Baf3 son impulsadas por la citocina IL-3 y por lo tanto se usan como un control de toxicidad no específico. El ejemplo #38 de la presente invención mostró < 50% de inhibición a una dosis de 3 µM

(no se incluyen datos), lo que sugiere que no es citotóxica y tiene buena selectividad para FLT3.

ELISA de receptor de FLT3 basado en células

La inhibición celular específica de fosforilación de FLT3 de tipo silvestre inducida por ligando de FLT se midió de la siguiente manera: Células Baf3 FLT3 que sobreexpresaban receptor de FLT3 se obtuvieron de Dr. Michael Heinrich (Oregon Health and Sciences University). Las líneas de células Baf3 FLT3 se crearon por transfección estable de células Baf3 progenitoras (una línea de linfoma de células B de murino dependiente de la citocina IL-3 para crecimiento) con FLT3 de tipo silvestre. Las células se seleccionaron por su capacidad para crecer en ausencia de IL-3 y en presencia de ligando de FLT3.

Las células Baf3 se mantuvieron en RPMI 1640 con 10% de FCS, penicilina/estreptomicina y 10 ng/ml de ligando de FLT a 37°C, 5% de CO_2. Para medir la inhibición directa de la actividad de receptor de FLT3 de tipo silvestre y la fosforilación se desarrolló un método de ELISA intercalado similar a aquellos desarrollados para otras RTKs (3,4). 200 µl de células Baf3FLT3 ($1x10^6$/ml) se colocaron en placas con 96 pozos en RPMI1640 con 0.5% de suero y 0.01 ng/ml de IL-3 durante 16 horas antes de 1 hora de incubación del compuesto o vehículo de DMSO. Las células se trataron con 100 ng/ml de ligando de FLT (R&D Systems Cat# 308-FK) durante 10 minutos a 37°C. Las células se comprimieron, se lavaron y se lisaron en 100 ul de

regulador de lisis (50 mM de Hepes, 150 mM de NaCl, 10% de Glicerol, 1% de Triton –X-100, 10 mM de NaF, 1 mM de EDTA, 1.5 mM de $MgCl_2$, 10 mM de pirofosfato de sodio) complementado con fosfatasa (Sigma Cat# P2850) e inhibidores de proteasa (Sigma Cat #P8340). Los lisados fueron aclarados por centrifugación a 1000xg durante 5 minutos a 4°C. Los lisados de células fueron transferidos a placas de microtitulación de 96 de pared blanca (Costar #9018) revestidas con 50 ng/pozo de anticuerpo anti-FLT3 (Santa Cruz Cat# sc-480) y bloqueados con reactivo de SeaBlock (Pierce Cat#37527). Los lisados se incubaron a 4°C durante 2 horars. Las placas se lavaron 3x con 200ul/pozo PBS/0.1% triton-X-100. Las placas después se incubaron con 1:8000 de dilución de anticuerpo anti-fosfotirosina conjugado con HRP (Clone 4G10, Upstate Biotechnology Cat#16-105) durante 1 hora a temperatura ambiente. Las placas se lavaron 3x con 200 ul/pozo de PBS/0.1% triton-X-100. La detección de señal con reactivo de Super Signal Pico (Pierce Cat#37070) se hizo de conformidad con las instrucciones del fabricante con un luminómetro de microplaca de Berthold.

Los puntos de datos son un promedio de muestras triplicadas. Las unidades de luz relativas totales (RLU) de ligando de FLT estimuló la fosforilación de FLT3 en presencia de control de DMSO al 0.1% se definió como 0% de inhibición y 100% de inhibición fue las RLU totales de lisado en el estado basal. Los análisis de datos de inhibición y CI_{50} se hicieron con GraphPad Prism usando un ajuste de regresión no lineal con una ecuación de dosis-respuesta sigmoidal (pendiente de la variable) de parámetros múltiples.

Referencias de procedimiento biológico

1. Drexler HG. *The Leukemia-Lymphoma Cell Line Factsbook.* Academic Pres: San Diego, CA, 2000.

2. Quentmeier H, Reinhardt J, Zaborski M, Drexler HG. FLT3 mutations en acute myeloid leukemia cell lines. Leukemia. Enero de 2003;17:120-124.

3. Sadick, MD, Sliwkowski, MX, Nuijens, A, Bald, L, Chiang, N, Lofgren, JA, Wong WLT. Analysis of Heregulin-Induced ErbB2 Phosphorilation con a High-Throughput Kinase Receptor Activation Enzyme-Linked Immunsorbent Assay, Analytical Biochemistry. 1996; 235:207-214.

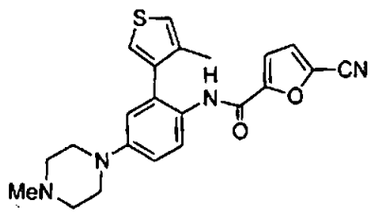
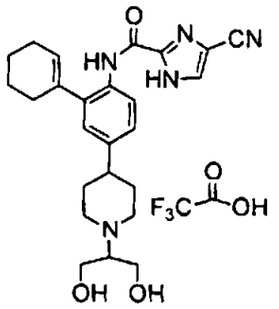
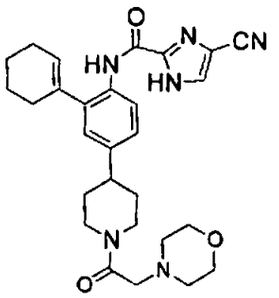
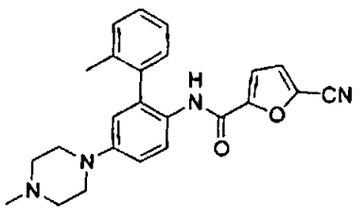
4. Baumann CA, Zeng L, Donatelli RR, Maroney AC. Development of a quantitative, high-throughput cell-based enzyme-linked immunosorbent assay for detection of colony-stimulating factor-1 receptor tyrosine kinase inhibitors. J Biochem Biophys Metods. 2004; 60:69-79.

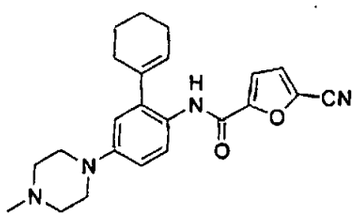
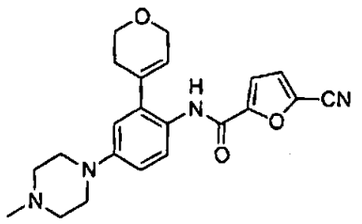
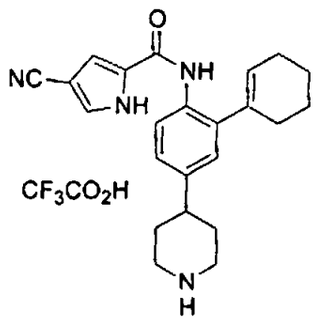
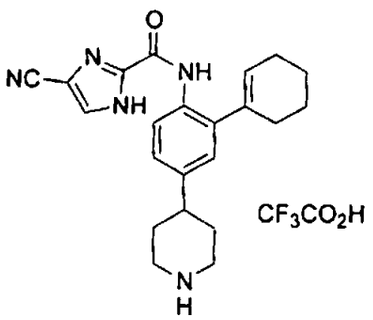
Datos biológicos

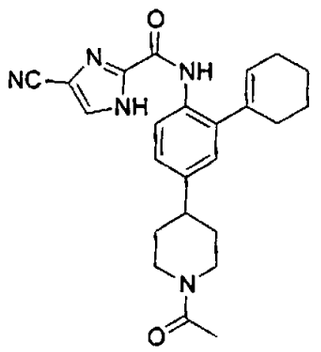
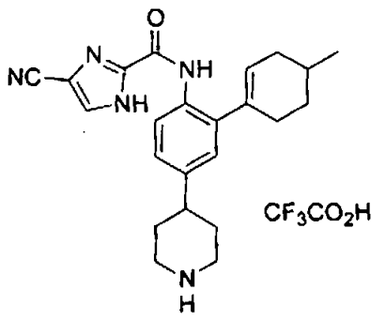
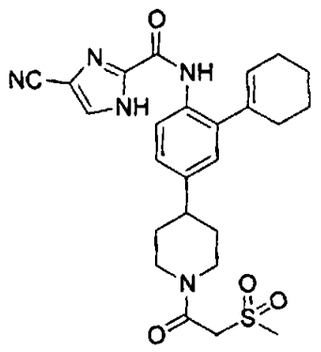
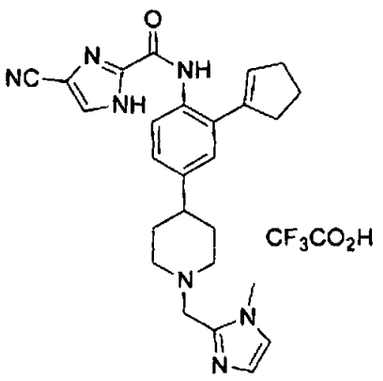
Datos biológicos para FLT3

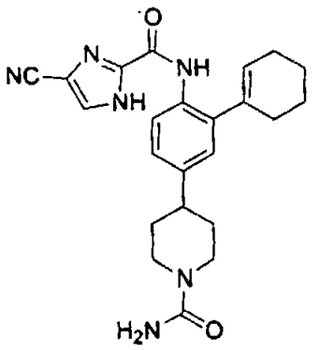
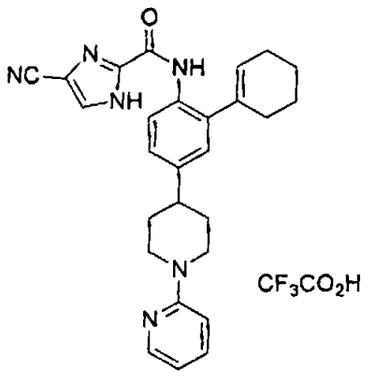
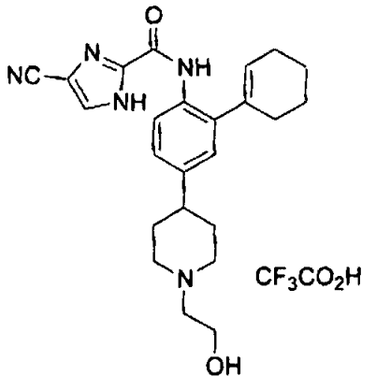
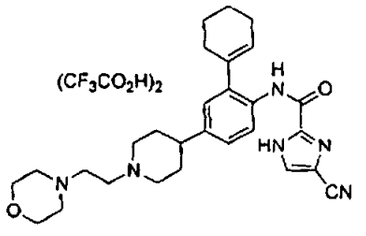
La actividad de compuestos representativos de la presente invención se presenta en a continuación. Todas las actividades son en μM y tienen las siguientes incertidumbres: FLT3 cinasa: ±10%; MV4-11 y Baf3-FLT3: ± 20%.

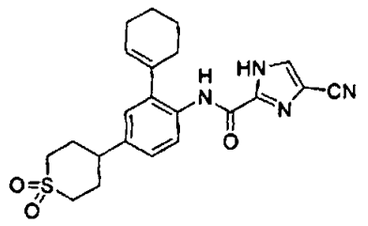
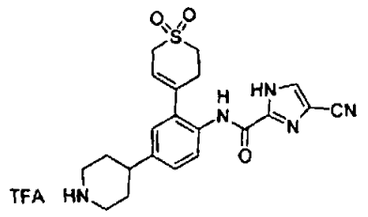
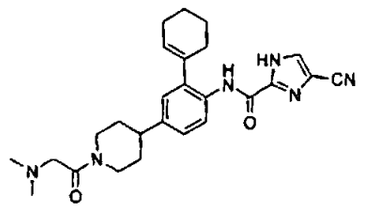
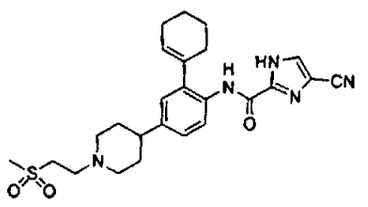
Los compuestos preferidos de la presente invención son los ejemplos 5, 17, 23, 34, 38 y 51.

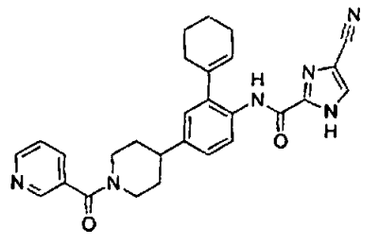
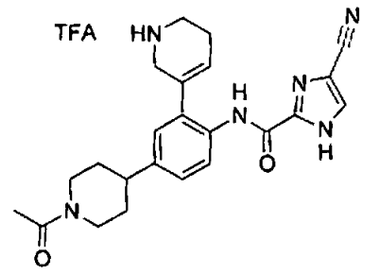
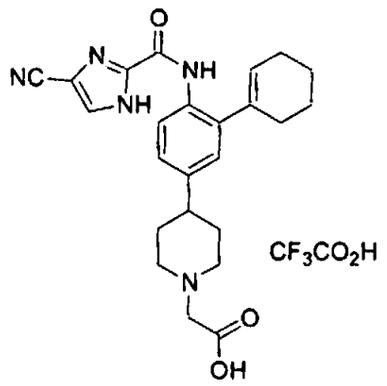
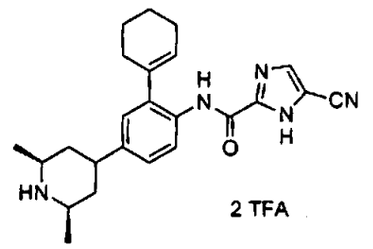
	Estructura	Cinasa de Flt-3 CI50 (μM)	MV4-11 CI50 (μM)	Baf3-FLT3 CI50 (μM)	Número de JNJ
5		0.01	0.666	N/A	31115825
6		0.082	N/A	N/A	31117944
7		0.14	N/A	N/A	28312154
9		0.097	1.00	N/A	31115682

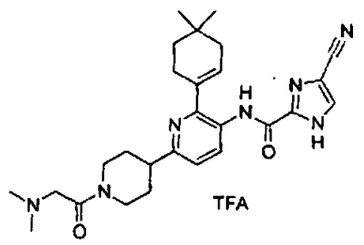
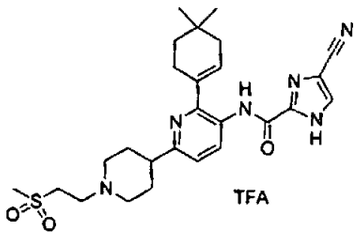
11		0.26	0.131	1.30	31116124
12		1.24	>10	N/A	31116319
13		0.029	N/A	N/A	31117827
14		0.032	N/A	0.770	31117801

16		0.039	N/A	N/A	28312167
17		0.013	N/A	N/A	31117060
20		0.13	N/A	N/A	31116423
23		0.016	0.115	N/A	31117970

24		0.37	N/A	N/A	31116410
25		2.9	N/A	N/A	31117931
26		0.053	N/A	N/A	28312128
34		0.018	0.00800	0.205	28506556

35		0.120	0.192	N/A	28339428
36		9.1	0.192	N/A	31118009
38		0.0142	0.0235	0.0760	28312141
40		0.092	0.116	0.292	28337660

47		0.11	N/A	N/A	31116566
46		0.039	N/A	N/A	28549573
47		0.083	N/A	N/A	31117853
51a		0.0023	0.0047 2	N/A	28844140

55	 TFA	0.034	N/A	N/A	38431601
56	 TFA	0.14	N/A	N/A	38432602

Pruebas *in vivo*

La siguiente prueba *in vivo* representativa se realizó para determinar la actividad biológica del ejemplo #38 de la presente invención. Se dan para ilustrar la invención de una manera no limitante.

La eficacia anti-tumoral oral del ejemplo #38 de la presente invención se evaluó *in vivo* usando un modelo de regresión de xenoinjerto de tumor humano de MV4-11 de ratón sin pelo.

Ratones sin pelo atímicos hembras (CD-1, nu/nu, 9-10 semanas) se obtuvieron de Charles River Laboratories (Wilmington, MA) y se mantuvieron de conformidad con estándares de NIH. Todos los ratones se alojaron por grupo (5 ratones/jaula) bajo condiciones de cuarto limpio en jaulas con microaislante estériles en un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad en un cuarto mantenido a 21-22°C y 40-50% de humedad. Los ratones fueron

alimentados irradiados con dieta para roedores estándar y agua *ad libitum*. Todos los animales fueron alojados en una instalación de medicina de animales de laboratorio (Laboratory Animal Medicine) que es completamente acreditada por la American Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC). Todos los procedimientos que implicaron animales fueron conducidos de acuerdo con la NIH Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (Guía de NIH para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio) y todos los protocolos fueron aprobados por un Internal Animal Care and Use Committee (Comité de Cuidado y Uso de Animales Internos (IACUC).

La línea de células MV4-11 leucémicas humanas se obtuvieron del American Type Culture Collection (Depósito Norteamericano de Cultivos Tipo) (número de ATCC: CRL-9591) y se propagaron en un medio RPMI que contenía 10% de FBS (suero de bovino fetal) y 5 ng/mL GM-CSF (R&D Systems). Las células MV4-11 se derivaron de un paciente con leucemia mielomonocítica aguda en la niñez con una translocaión de 11q23 que dio por resultado un rearreglo de genes de MLL y que contenía una mutación de FLT3-ITD (AML subtipo M4)(1,2). Las células MV4-11 expresan receptor de FLT3 fosforilado constitutivamente activo como resultado de esta mutación de FLT3/ITD que ocurre naturalmente. La fuerte actividad anti-tumoral contra el crecimiento tumoral de MV4-11 en modelo de xenoinjerto de tumor de ratones sin pelo es una cualidad deseable de la invención.

En estudios piloto de crecimiento, las siguientes condiciones

fueron identificadas como aquellas que permitían el crecimiento de células MV4-11 en ratones sin pelo como xenoinjertos de tumores sólidos subcutáneos. Inmediatamente antes de la inyección, las células se lavaron en PBS y se contaron, se suspendieron en 1:1 en una mezcla de PBS:Matrigel (BD Biosciences) y después se cargaron en jeringas de 1 cc pre-enfriadas equipadas con agujas de calibre 25. Ratones sin pelo atímicos hembras que pesaban n o menos de 20-21 gramos se inocularon subcutáneamente en la región lingual izquierda del muslo con 5 x 10^6 células tumorales en un volumen de suministro de 0.2 ml. Para estudios de regresión, los tumores se dejaron crecer a un tamaño pre-determinado antes del inicio de la dosificación. Aproximadamente 3 semanas después de la inoculación de células tumorales, los ratones que tenían tumores subcutáneos que variaban en tamaño de 100 a 586 mm^3 (60 ratones en este intervalo; media de 288 ± 133 mm^3 (D.E.) fueron asignados aleatoriamente a grupos de tratamiento de tal manera que todos los grupos de tratamiento tuvieron medias de volúmenes de tumor de inicio estadísticamente similares (mm^3). Los ratones fueron dosificados oralmente mediante alimentación forzada con vehículo (grupo de control) o compuesto a varias dosis dos veces al día (b.i.d.) durante la semana y una vez al día (qd) los fines de semana. La dosificación se continuó durante 11 días consecutivos, dependiendo de la cinética de crecimiento tumoral y tamaño de los tumores en ratones de control tratados con vehículo. Si los tumores en los ratones de control alcanzaron ~ 10% de peso corporal (~ 2.0 gramos), el estudio se tuvo que terminar. El ejemplo #38 de la presente

invención se preparó fresco diariamente como una solución clara (a 1, 5 y 10 mg/ml) en 20% de HPßCD/D5W, pH 3-4 u otro vehículo adecuado y se administró oralmente como se describió antes. Durante el estudio, el crecimiento tumoral se midió tres veces a la semana (M, W, F) usando calibrador Vernier electrónico. El volumen del tumor (mm^3) se calculó usando la fórmula $(L \times W)^2/2$, en donde L = longitud (mm) y W = anchura (distancia más corta en mm) del tumor. El peso corporal se midió tres veces a la semana y una pérdida de peso corporal >10% se usó como una indicación de falta de tolerabilidad de compuesto. La toxicidad inaceptable se definió como pérdida de peso corporal > 20% durante el estudio. Los ratones fueron examinados estrechamente diario a cada dosis para signos clínicos manifiestos de efectos colaterales relacionados con fármacos adversos.

El día de terminación del estudio (día 12), un volumen de tumor final y peso corporal final se obtuvieron sobre cada animal. Los ratones fueron sacrificados usando 100% de CO_2 y los tumores se extirparon inmediatamente intactos y se pesaron, con el peso húmedo del tumor final (gramos) sirviendo como un punto final de eficacia primaria.

El curso de tiempo de los efectos inhibidores del ejemplo #38 de la presente invención sobre el crecimiento de tumores MV4-11 se ilustra en la figura 1. Los valores representan la media (± eem) de 15 ratones por grupo de tratamiento. El por ciento de inhibición (%I) de crecimiento tumoral se calculó versus el crecimiento tumoral en el grupo de control tratado con vehículo en el último día del estudio. La significancia estadística versus control se determinó

por análisis de varianza (ANOVA) seguido por prueba de t de Dunnett: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

Como se ve en la figura 1, el ejemplo #38 de la presente invención, administrado oralmente por alimentación forzada a dosis de 10, 50 y 100 mg/kg b.i.d. por 11 días consecutivos, produjo inhibición dependiente de la dosis, estadísticamente significativa, del crecimiento de tumores MV4-11 que crecían subcutáneamente en ratones sin pelo. El último día de tratamiento (día 11), la media del volumen de tumor disminuyó de manera dependiente de la dosis con casi 100% de inhibición ($p < 0.001$) a dosis de 50 y 100 mg/kg, comparado con la media del volumen de tumor del grupo tratado con vehículo. El ejemplo #38 de la presente invención produjo regresión de tumor a dosis de 50 mg/kg y 100 mg/kg, con disminuciones estadísticamente significativas de 98% y 93%, respectivamente, versus la media de los volúmenes de tumor iniciales el día 1. A la dosis más baja probada de 10 mg/kg, no se observó retraso de crecimiento significativo al grupo de control tratado con vehículo. Cuando la dosificación se detuvo el día 12 en el grupo de dosis tratado con 100 mg/kg y el tumor se dejó crecer de nuevo, sólo 6/12 ratones mostraron tumor medible palpable el día 34 del estudio.

El ejemplo #38 de la presente invención produjo virtualmente regresión completa de masa tumoral como se indicó por tumor restante no medible al terminar el estudio (véase la figura 2). Las barras en la gráfica de la figura 2 representa la media (± eem) de 15 ratones por grupo de tratamiento. Como se muestra, no hubo disminución significativa en el peso del tumor final

a la dosis de 10 mg/kg, consistente con los datos de volumen de tumor en la figura 1. A la dosis de 50 mg/kg, no hay barra representada en la gráfica ya que no hubo masa tumoral medible detectable en estos ratones en la terminación, consistente con la regresión completa del volumen de tumor indicado en la figura 1. El grupo de dosis de 100 mg/kg no está representado en esta gráfica ya que estos ratones arrojaron el fármaco y y el tumor restante se dejó crecer nuevamente como se indicó antes.

Después de once días consecutivos de dosis oral, el ejemplo #38 de la presente invención produjo reducciones dependientes de la dosis de peso de tumor final comparado con la media del peso de tumor del grupo tratado con vehículo, con regresión completa de masa tumoral indicada en la dosis de 50 mg/kg (véase la figura 2).

Los ratones se pesaron tres veces cada semana (M, W, F) durante el estudio y se examinaron diariamente en el tiempo de dosificación para signos clínicos manifiestos de cualesquiera efectos colaterales relacionados con fármacos adversos. No se observó toxicidad manifiesta para el ejemplo #38 de la presente invención y no se observaron efectos adversos significativos en peso corporal durante el período de tratamiento de 11 días a dosis de hasta 200 mg/kg/día (véase la 3). En general, a través de todos los grupos de dosis, no hubo pérdida significativa de peso corporal comparada con el peso corporal de inicio, lo que indica que el ejemplo #38 de la presente invención fue bien tolerado.

Para establecer adicionalmente que el ejemplo #38 de la

presente invención alcanzó el objetivo esperado en tejido tumoral, el nivel de fosforilación de FLT3 en tejido tumoral obtenido de ratones tratados con vehículo y con compuesto se midió. Los resultados del ejemplo #38 de la presente invención se muestran en la figura 4. Para este estudio farmacodinámico, un subconjunto de 6 ratones del grupo tratado con vehículo se distribuyeron aleatoriamente en tres grupos de 2 ratones cada uno y después se trataron con otra dosis de vehículo o compuesto (10 y 100 mg/kg, po). Los tumores se cosecharon 6 horas más tarde y se congelaron rápidamente para evaluación de fosforilación de FLT3 por análisis de Western blot.

Los tumores cosechados se congelaron y se procesaron para análisis de inmunotransferencia de fosforilación de FLT3 de la siguiente manera: 200 mg de tejido tumoral se homgeneizaron en regulador de pH de lisis (50 mM de Hepes, 150 mM de NaCl, 10% de Glicerol, 1% de Triton -X-100, 10 mM de NaF, 1 mM de EDTA, 1.5 mM de $MgCl_2$, 10 mM de Pirofosfato de Na) complementado con inhibidores de fosfatasa (Sigma Cat# P2850) y proteasa (Sigma Cat #P8340). Los residuos insolubles se removieron por centrifugación a 1000 x g durante 5 minutos a 4°C. Los lisados clareados (15 mg de proteína total a 10mg/ml en regulador de pH de lisis) se incubaron con 10 µg de anticuerpo anti-FLT3 conjugado con agarosa, clon C-20 (Santa Cruz cat # sc-479ac), durante 2 horas a 4°C con agitación suave. FLT3 inmunoprecipitada de lisados de tumor se elevaron después cuatro veces con regulador de pH de lisis y se separó por SDS-PAGE. El gel de SDS-PAGE se

transfirió a nitrocelulosa y se transfirió con anticuerpo anti-fosfotirosina (clon-4G10, UBI cat. #05-777), seguido por anticuerpo secundario anti-cabra conjugado con fosfatasa alcalina (Novagen cat. # 401212). La detección de proteína se hizo midiendo el producto fluorescente de la reacción de fosfatasa alcalina son el sustrato fosfato de 9H-(1,3-dicloro-9,9-dimetilacridin-2-ona-7-il), sal de diamonio (fosfato de DDAO) (Molecular Probes cat. # D 6487) usando un sistema Molecular Dynamics Typhoon Imaging (Molecular Dynamics, Sunyvale, CA). Las transferencias después se separaron y sondearon de nuevo con anticuerpo anti-FLT3 para normalización de señales de fosfosilación.

Como se ilustra en la figura 4, una sola dosis del ejemplo #38 de la presente invención a 100 mg/kg produjo una reducción biológicamente significativa en el nivel de fosforilación de FLT3 (panel superior, tumor 5 y 6) en tumores MV4-11 comparados con tumores de ratones tratados con vehículo (tumor 1 y 2). (FLT3 total se muestra en la gráfica inferior.) También hubo una reducción parcial de fosforilación en animales tratados con 10 mg/kg del compuesto (tumor 3-4). Estos resultados además demuestran que el compuesto de la presente invención de hecho interactúa con el objetivo de FLT3 esperado en el tumor.

Métodos de tratamiento y prevención

La presente invención comprende el uso de los compuestos de la presente invención para inhibir actividad de cinasa de FLT3 en una célula o

un sujeto, o para tratar trastornos relacionados con actividad o expresión de cinasa de FLT3 en un sujeto.

En una modalidad para este aspecto, la presente invención provee un método para reducir o inhibir la actividad de cinasa de FLT3 en una célula que comprende el paso de contactar la célula con un compuesto de la presente invención. La presente invención también provee un método para reducir o inhibir la actividad de cinasa de FLT3 en un sujeto que comprende el paso de administrar un compuesto de la presente invención al sujeto. La presente invención además provee un método para inhibir la proliferación de células en una célula que comprende el paso de poner en contacto la célula con un compuesto de la presente invención.

La actividad de cinasa de FLT3 en una célula o un sujeto se puede determinar mediante procedimientos bien conocidos en la técnica, tales como prueba de FLT3 cinasa descrita aquí.

El término "sujeto" como se usa aquí, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, muy preferiblemente un humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimentación.

El término "poner en contacto" como se usa aquí, se refiere a la adición de compuesto a células de tal manera que el compuesto sea absorbido por la célula.

En otras modalidades de este aspecto, la presente invención provee métodos tanto profiláctico como terapéutico para tratar a un sujeto en riesgo de (o susceptible a) de desarrollar un trastorno proliferativo de células o

un trastorno relacionado con FLT3.

En un ejemplo, la invención provee métodos para prevenir en un sujeto un trastorno proliferativo de células o un trastorno relacionado con FLT3, que comprende administrar al sujeto una cantidad profilácticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La administración de dicho agente profiláctico puede ocurrir antes de la manifestación de síntomas característico del trastorno proliferativo de células o trastorno relacionado con FLT3, de tal manera que una enfermedad o trastorno es prevenido o alternativamente retardado en su progresión.

En otro ejemplo, la invención se refiere a métodos de tratamiento en un sujeto de un trastorno proliferativo de células o un trastorno relacionado con FLT3 que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La administración de dicho agente terapéutico puede ocurrir concurrentemente con la manifestación de síntomas característicos del trastorno, de tal manera que dicho agente terapéutico sirve como una terapia para compensar el trastorno proliferativo de células o trastornos relacionados con FLT3.

El término "cantidad proliferativamente efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto activo o un agente farmacéutico que inhibe o retrasa en un sujeto el inicio de un trastorno que está siendo buscado por un investigador, veterinario, médico u otro médico de clínica.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" como se usa aquí, se refiere a una cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que induce la respuesta biológica o médica en un sujeto que está siendo buscada por un investigador, veterinario, médico u otro médico de clínica, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

Métodos para determinar terapéuticamente y profilácticamente dosis efectivas para las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención se describen aquí y se conocen en la técnica.

Como se usa aquí, el término "composición" abarca un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas así como cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Como se usa aquí, los términos "trastornos relacionados con FLT3", o "trastornos relacionados con receptor de FLT3", o "trastornos relacionados con tirosina cinasa de receptor de FLT3" incluirán enfermedades asociadas con o que implican actividad de FLT3, por ejemplo, la sobreactividad de FLT3 y condiciones que acompañan estas enfermedades. El término "sobreactividad de FLT3" se refiere ya sea a 1) expresión de FLT3 en células que normalmente no expresan FLT3; 2) expresión de FLT3 por células que normalmente no expresan FLT3; 3) expresión de FLT3

incrementada que conduce a proliferación de células no deseada; o 4) mutaciones que conducen a activación consecutiva de FLT3. Ejemplos de "trastornos relacionados con FLT3" incluyen trastornos que resultan de la sobreestimulación de FLT3 debido a una cantidad anormalmente alta de FLT3 o mutaciones en FLT3 o trastornos que resultan de una cantidad anormalmente alta de actividad de FLT3, debido a una cantidad anormalmente alta de FLT3 o mutaciones en FLT3. Se sabe que la actividad de FLT3 ha sido implicada en la patogénesis de un número de enfermedades, incluyendo los trastornos proliferativos de células, trastornos neoplásicos y cánceres listados más adelante.

El término "trastornos proliferativos de células" se refiere a la proliferación de célula no deseada de uno o más subconjuntos de células en un organismo multicelular que resulta en daño (es decir, malestar o disminución de la esperanza de vida) a los organismos multicelulares. Los trastornos proliferativos de células pueden ocurrir en diferentes tipos de animales y humanos. Como se usa aquí "trastornos proliferativos de células" incluye trastornos neoplásicos.

Como se usa aquí, un "trastorno neoplásico" se refiere a un tumor que resulta de crecimiento celular anormal o no controlado. Ejemplos de trastornos incluyen pero no se limitan a, trastornos hematopoyéticos tales como, por ejemplo, los trastornos mieloproliferativos, tales como trombocitemia, trombocitosis esencial (ET), metaplasma mieloide angiogénico, mielofibrosis (MF), mielofibrosis con metaplasma mieloide (MMM),

mielofibrosis idiomática crónica (IMF), y policitemia vera (PV), las citopenias, y síndromes mielodisplásicos pre-malignos; cánceres tales como cánceres de glioma, cánceres de pulmón, cánceres de mama, cánceres colorrectales, cánceres de próstata, cánceres gástricos, cánceres esofágicos, cánceres de colon, cánceres pancreáticos, cánceres de ovario y malignidades hematológicas, incluyendo mielodisplasia, mieloma múltiple, leucemias y linfomas. Ejemplos de malignidades hematológicas incluyen, por ejemplo, leucemias, linfomas (linfoma no Hodgkin), enfermedad de Hodgkin (también llamada linfoma de Hodgkin), y mieloma – por ejemplo, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia linfoide crónica (CML), leucemia neutrofílica crónica (CNL), leucemia no diferenciada aguda (AUL), linfoma de células grandes anaplásica (ALCL), leucemia prolinfocítica (PML), leucemia mielomonocíctica juvenil (JMML), ALL de células T de adultos, AML con mielodisplasia de trilinaje (AML/TMDS), leucemia de linaje mixto (MLL), síndromes mielodisplásicos (MDSs), trastornos mieloproliferativos (MPD) y mieloma múltiple (MM).

En una modalidad adicional a este aspecto, la invención abarca una terapia de combinación para tratar o inhibir el inicio de un trastorno proliferativo de células o un trastorno relacionado con FLT3 en un sujeto. La terapia de combinación comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, y una o más terapias de proliferación anticélulas que incluyen

quimioterapia, terapia de radiaciones, terapia génica e inmunoterapia.

En una modalidad de la presente invención, un compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con quimioterapia. Como se usa aquí, quimioterapia se refiere a una terapia que implica un agente quimioterapéutico. Una variedad de agentes quimioterapéuticos se pueden usar en métodos de tratamiento combinados descritos aquí. Los agentes quimioterapéuticos contemplados como ilustrativos, incluyen pero no se limitan a: compuestos de platino (v.gr.,cisplatin, carboplatin, oxaliplatin); compuestos de taxano (v.gr., paclitaxcel, docetaxol); compuestos de camptotecina (irinotecan, topotecan); alcaloides de vinca (v.gr., vincristin, vinblastin, vinorelbin); derivados de nucleósido anti-tumorales (v.gr., 5-fluorouracilo, leucovorin, gemcitabine, capecitabine); agentes alquilantes (v.gr., ciclofosfamida, carmustine, lomustine, tiotepa); epipodofilotoxinas/podofilotoxinas (v.gr., etopósido, tenipósido); inhibidores de aromatasa (v.gr., anastrozol, letrozol, exemestano); compuestos anti-estrógeno (v.gr., tamoxifen, fulvestrant), antifolatos (v.gr., disodio premetrexado); agentes hipometiladores (v.gr., azacitidinea); compuestos biológicos (v.gr., gemtuzamab, cetuximab, rituximab, pertuzumab, trastuzumab, bevacizumab, erlotinib); antibiotics/antraciclinas (v.gr., idarubicina, actinomicina D, bleomicina, daunorubicina, doxorubicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina); antimetabolitos (v.gr., aminopterin, clofarabine, arabinósido de citosina, metotrexato); agentes de unión a tubulina (v.gr., combretastatin, colchicina, nocodazol); tinhibidores

de opoisomerase (v.gr., camptotecina). Los agentes útiles adicionales induyen verapamilo, un antagonista de calcio que se ha encontrado que es útil en combinación con agentes antineoplásicos para establecer quimiosensibilidad en células tumorales resistentes a agentes quimioterapéuticos aceptados y para potenciar la eficacia de dichos compuestos en malignidades sensibles a fármacos. Véase Simpson WG, The calcium channel blocker verapamil and cancer chemotherapy. Cell Calcium., diciembre de 1985; 6(6):449-67. Además, aún por surgir se contemplan agentes quimioterapéuticos como útiles en combinación con el compuesto de la presente invención.

En otra modalidad de la presente invención, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con terapia de radiaciones. Como se usa aquí, "terapia de radiaciones" se refiere a una terapia que comprende en exponer al sujeto que necesita el mismo a radiación. Dicha terapia es bien conocida por los expertos en la técnica. El esquema de terapia de radiaciones apropiado será similar a los que ya se utilizan en terapias clínicas en donde la terapia de radiaciones se usa sola o en combinación con otros quimioterapéuticos.

En otra modalidad de la presente invención, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con una terapia génica. Como se usa aquí "terapia génica" se refiere a una terapia que está dirigida sobre genes particulares implicados en desarrollo de tumor. Las estrategias de terapia génica posibles incluyen la restauración de genes inhibidores de cáncer defectuosos, transducción o transfección de células con

ADN de antisentido que corresponden a genes que codifican para factores de crecimiento y sus receptores, estrategias basadas en ARN tales como ribosimas, señuelos de ARN, ARN mensajeros de antisentido y moléculas de ARN de interferencia pequeñas (ARNip) y los denominados "genes suicidas".

En otras modalidades de esta invención, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con una inmunoterapia. Como se usa aquí, "inmunoterapia" se refiere a una terapia dirigida a proteína particular implicada en desarrollo de tumor mediante anticuerpos específicos para dicha proteína. Por ejemplo, anticuerpos monoclonales contra factor de crecimiento endotelial vascular se han usado para tratar cánceres.

En donde se usa un segundo compuesto farmacéutico además de un compuesto de la presente invención, los dos compuestos farmacéuticos se pueden administrar simultáneamente (v.gr., en composiciones separadas o unitarias) secuencialmente en cualquier orden, aproximadamente al mismo tiempo o en programas de dosificación separados. En el último caso, los compuestos se administrarán dentro de un periodo y en una cantidad y manera que es suficiente para asegurar que se logre un efecto ventajoso o sinergístico. Se apreciará que el método preferido y el orden de administración y las cantidades y regímenes de dosis para cada componente de la combinación dependerán del agente quimioterapéutico particular que se esté administrando junto con el compuesto de la presente invención, su vía de administración el tumor particular que se esté tratando y el hospedero

250

particular que se esté tratando.

Como lo entenderán los expertos en la técnica, las dosis apropiadas de agentes quimioterapéuticos serán generalmente similares a o menores que aquellas ya utilizadas en terapias clínicas en donde los compuestos quimioterapéuticos se administran solos o en combinación con otros compuestos quimioterapéuticos.

El método y orden de administración óptimos y las cantidades y regímenes de dosis pueden ser fácilmente determinadas por los expertos en la técnica usando métodos convencionales y en vista de la información aquí expuesta.

A manera de ejemplo únicamente, los compuestos de platino se administran ventajosamente en una dosis de 1 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo 50 a 400 mg/m^2, particularmente para cisplantin en una dosis de aproximadamente 75 mg/m^2 y para carboplatin en 300 mg/m^2 por curso de tratamiento. Cisplatin no es absorbido oralmente y por lo tanto debe ser suministrado mediante inyección intravenosa, subcutánea, intratumoral o intraperitoneal.

A manera de ejemplo únicamente, los compuestos de taxano se administran ventajosamente en una dosis de 50 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo 75 a 250 mg/m^2, particularmente para paclitaxel en una dosis de aproximadamente 175 a 250 mg/m^2 y para docetaxel en aproximadamente 75 a 150 mg/m^2 por curso de tratamiento.

A manera de ejemplo únicamente, los compuestos de canptotecina se administran ventajosamente en una dosis de 0.1 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo 1 a 300 mg/m^2, particularmente para irinotecan en una dosis de aproximadamente 100 a 350 mg/m^2 y para topotecan en aproximadamente 1 a 2 mg/m^2 por curso de tratamiento.

A manera de ejemplo únicamente, los alcaloides de vinca se administran ventajosamente en una dosis de 2 a 30 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, particularmente para vinblastine en una dosis de aproximadamente 3 a 12 mg/m^2 y para vincristine en una dosis de aproximadamente 1 a 2 mg/m^2 y para vinorelbine en una dosis de aproximadamente 10 a 30 mg/m^2 por curso de tratamiento.

A manera de ejemplo únicamente, los derivados de nucleósido antitumoral se pueden administrar ventajosamente en una dosis de 200 a 2500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo 700 a 1500 mg/m^2. 5-fluorouracilo (5-FU) se usa comúnmente por administración intravenosa con dosis que varían de 200 a 500 mg/m^2 (preferiblemente de 3 a 15 mg/kg/día). Gemcitabine se administra ventajosamente en una dosis de aproximadamente 800 a 1200 mg/m^2 y capecitabine se administra ventajosamente en aproximadamente 1000 a 2500 mg/m^2 por curso de tratamiento.

A manera de ejemplo únicamente, los agentes alquilantes se pueden administrar ventajosamente en una dosis de 100 a 500 mg por metro

cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo 120 a 200 mg/m^2, particularmente para ciclofosfamida en una dosis de aproximadamente 100 a 500 mg/m^2, para clorambucil en una dosis de aproximadamente 0.1 a 0.2 mg/kg de peso corporal, para carmustine en una dosis de aproximadamente 150 a 200 mg/kg^2, y para lomustine en una dosis de aproximadamente 100 a 150 mg/m^2 por curso de tratamiento.

A manera de ejemplo únicamente, los derivados de podofilotoxina se pueden administrar ventajosamente en una dosis de 30 a 300 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo 50 a 250 mg/m^2, particularmente para etopósido en una dosis de aproximadamente 35 a 100 mg/m^2 y para tenipósido en aproximadamente 50 a 250 mg/m^2 por curso de tratamiento.

A manera de ejemplo únicamente, los derivados de antraciclina se pueden administrar ventajosamente en una dosis de 10 a 75 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo 15 a 60 mg/m^2, particularmente para doxorubicina en una dosis de aproximadamente 40 a 75 mg/m^2 y para daunorubicina en una dosis de aproximadamente 25 a 45 mg/m^2 y para idarubicina en una dosis de aproximadamente 10 a 15 mg/m^2 por curso de tratamiento.

A manera de ejemplo únicamente, los compuestos de antiestrógeno se pueden administrar ventajosamente en una dosis de aproximadamente 1 a 100 mg diariamente dependiendo de un agente particular y la condición que se esté tratando. Tamoxifen se administra

ventajosamente por vía oral en una dosis de 5 a 50 mg, preferiblemente 10 a 20 mg dos veces al día, continuando la terapia durante un tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. Toremifen se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 60 mg una vez al día, continuando la terapia por un tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. Anastrozol se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 1 mg una vez al día. Droloxifen se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 20-100 mg una vez al día. Raloxifen se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 60 mg una vez al día. Exemestano se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 25 mg una vez al día.

A manera de ejemplo únicamente, los compuestos biológicos se pueden administrar ventajosamente en una dosis de 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, o como se conoce en la técnica, si es diferente. Por ejemplo, trastuzumab se administra ventajosamente en una dosis de 1 a 5 mg/m^2 particularmente 2 a 4 mg/m^2 por curso de tratamiento.

Las dosis se pueden administrar, por ejemplo una vez, dos veces o más por curso de tratamiento, que se puede repetir por ejemplo cada 7, 14, 21 ó 28 días.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a un sujeto sistémicamente, por ejemplo, por vía intravenosa, oral,

subcutánea, intramuscular, intradérmica o parenteral. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar a un sujeto localmente. Ejemplos no limitantes de sistemas de suministro local incluyen el uso de dispositivos médicos intraluminales que incluyen catéteres de suministro de fármaco intramusculares, alambres, stents farmacológicos y preparación endoluminal. Un compuesto de la presente invención además se puede administrar a un sujeto en combinación con un agente de objetivo para lograr una concentración local alta de compuesto en el sitio objetivo. Además, los compuestos de la presente invención se pueden formular para liberación rápida o liberación lenta con el objetivo de mantener los fármacos o agentes en contacto con tejidos objetivos durante un período que varía de horas a semanas.

La presente invención también provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0.1 mg y 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 100 a 500 mg, del compuesto y puede ser constituida de cualquier forma adecuada para modo de administración seleccionado.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra reacción no deseada cuando se administra a un animal, o un humano, según sea apropiado. Los usos veterinarios se incluyen igualmente dentro de la invención y formulaciones "farmacéuticamente aceptables" incluyen

formulaciones para uso clínico y/o veterinario.

Los vehículos incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes incluyendo pero sin limitarse a aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, saborizantes, edulcorantes, conservadores, colorantes y revestimientos. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas tales como píldoras, tabletas, capletas, cápsulas (cada una incluyendo formulaciones de liberación inmediata, liberación con el tiempo y liberación sostenida), gránulos y polvos, y formas líquidas tales como soluciones, jarabes, elíxires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también incluyen una composición farmacéutica para liberación lenta de un compuesto de la presente invención. La composición incluye un vehículo de liberación lenta (típicamente, un vehículo polimérico) y un compuesto de la presente invención.

Vehículos biodegradables de liberación lenta son bien conocidos en la técnica. Estos son materiales que pueden formar partículas que capturan en las mismas un compuesto(s) activo y se degradan/disuelven bajo un ambiente adecuado (v.gr., acuoso, ácido, básico, etc.) y por lo tanto se degradan/disuelven en fluidos corporales y liberan el compuesto(s) activo en los mismos. Las partículas son preferiblemente nanopartículas (es decir, en el intervalo de aproximadamente 1 a 500 nm de diámetro, preferiblemente de

aproximadamente 50-200 nm de diámetro y muy preferiblemente de aproximadamente 100 nm de diámetro).

La presente invención también provee métodos para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención. Un compuesto de la presente invención, como el ingrediente activo, está íntimamente mezclado con un vehículo farmacéutico de conformidad con técnicas de combinación farmacéuticas convencionales, dicho vehículo puede adoptar una amplia variedad de formas de preparación deseada para administración, v.gr., oral o parenteral tal como intramuscular. En la preparación de las composiciones en forma de dosis oral, se puede utilizar cualquiera de los medios farmacéuticos usuales. Por lo tanto, para preparaciones orales líquidas, tales como por ejemplo suspensiones, elíxires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservadores, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, capletas, cápsulas de gel y tabletas, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes granuladores, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan la forma de unidad de dosis oral más ventajosa, en cuyo caso se utilizan obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, las tabletas pueden ser revestidas con azúcar o revestidas con capa entérica mediante técnicas estándares. Para composiciones parenterales, el vehículo usualmente comprenderá agua

estéril, aunque otros ingredientes, por ejemplo, para propósitos tales como ayudar en la solubilidad o para preservación, se pueden incluir. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso vehículos líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados se pueden utilizar. En la preparación para la liberación lenta, un vehículo de liberación lenta, típicamente un vehículo polimérico, y un compuesto de la presente invención se disuelven o dispersan en un solvente orgánico. La solución orgánica obtenida se añade después a una solución acuosa para obtener una emulsión del tipo aceite en agua. Preferiblemente, la solución acuosa incluye agente(s) activos de superficie. Subsecuentemente, el solvente orgánico se evapora de la emulsión del tipo de aceite en agua para obtener una suspensión coloidal de partículas que contienen el vehículo de liberación lenta y el compuesto de la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas de la presente contendrán por unidad de dosis, v.gr., tableta, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del ingrediente activo necesario para suministrar una dosis efectiva como se describe antes. Las composiciones farmacéuticas de la presente contendrán por unidad de dosis, v.gr., tableta, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similares, de aproximadamente 0.01 mg a 200 mg/kg de peso corporal por día. Preferiblemente, el intervalo es de aproximadamente 0.03 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, muy preferiblemente de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. Los compuestos se pueden administrar en un

régimen de 1 a 5 veces por día. Sin embargo, las dosis, se pueden variar dependiendo del requerimiento de los pacientes, la severidad de la condición que se esté tratando y el compuesto que se esté utilizando. El uso de cualquier administración diaria o dosificación post-periódica se pueden utilizar.

Preferiblemente estas composiciones están en formas de dosis unitaria tales como tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aspersiones en aerosol o líquidas medidas, gotas, ampolletas, dispositivos de autoinyector o supositorios, para administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o por administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición se puede presentar en una forma adecuada para administración de una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal del decanoato, se puede adaptar para proveer una preparación de deposición para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, v.gr., ingredientes de formación de tabletas convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, v.gr., agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se entiende que el ingrediente activo es

disperso uniformemente en toda la composición de modo que la composición puede ser fácilmente subdividida en formas de dosis igualmente efectivas tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida es después subdividida en formas de dosis unitarias del tipo anteriormente descrito que contiene de 0.1 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente invención. Las tabletas o píldoras de la composición novedosa pueden ser revestidas o de otra manera combinadas para proveer una forma de dosis que de la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender una dosis interna y un componente de dosis externo, este último estando en forma de una cubierta sobre el primero. Los dos componentes pueden ser separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que componente interno pase intacto al duodeno o para ser retardado en su liberación. Una variedad de material se puede usar para dichas capas entéricas o revestimientos, tales materiales incluyen un número de ácidos poliméricos con materiales tales como laca, alcohol acetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las cuales el compuesto de la fórmula I se puede incorporar para administrarse oralmente o por inyección incluyen, soluciones acuosas, jarabes adecuadamente saborizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de coco o aceite de cacahuate, así como elíxires y vehículos farmacéuticos similares. Los

agentes de dispersión o suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina. Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersión adecuadamente saborizados también pueden incluir las gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, acacia, metilcelulosa y similares. Para administración parenteral, las suspensiones y soluciones estériles si se desean. Las preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservadores adecuados se utilizan cuando se desea administración intravenosa.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis dividida en dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos para la presente invención se pueden administrar en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante parches de la piel transdérmicos bien conocidos por los expertos en la técnica. Para administrarse en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de dosis, desde luego, será continua más que intermitente en todo el régimen de dosis.

Por ejemplo, para administración oral en forma de una tableta o cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable, no tóxico oral tal como etanol, glicerol, agua y similar. Más aún, cuando se desea o es necesario, aglutinantes

adecuados, lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes se pueden incorporar también en la mezcla. Los agentes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales o sintéticas tales como acacia, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegradores incluyen sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

La dosis diaria de los productos de la presente invención se puede variar en un amplio intervalo de 1 a 5000 mg por un humano adulto por día. Para administración oral, las composiciones se proveen preferiblemente en forma de tabletas que contienen 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente que se esté tratando. Una cantidad efectiva del fármaco es ordinariamente suministrada a un nivel de dosis de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día. Particularmente, el intervalo es de aproximadamente 0.03 a aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal por día, y muy particularmente, de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en un régimen de hasta cuatro o más veces al día, preferiblemente de 1 a 2 veces al día.

Las dosis óptimas que se han de administrar pueden ser

fácilmente determinadas por los expertos en la técnica y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la concentración y la preparación, el modo de administración y el avance de la condición de enfermedad. Además, factores asociados con el paciente particular que se esté tratando, incluyendo la edad del paciente, peso, dieta y tiempo de administración, darán por resultado la necesidad de ajustar las dosis.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de sistemas de suministro de liposoma, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de lípidos, incluyendo pero sin limitarse a lípidos anfifáticos tales como fosfatidilcolinas, efingomielinas, fosfatidiletanolaminas, fofatidilcolinas, cardiolipinas, fosfatidilserinas, fosfatidilgliceroles, ácidos fosfatídicos, fosfatidilinositoles, diaciltrimetilamonio propanos, diacildimetilamonio propanos y estearilamina, lípidos neutros tales como triglicéridos y combinaciones de los mismos. Pueden contener ya sea colesterol o pueden ser libres de colesterol.

Otro método alternativo para administrar compuestos de esta invención puede ser conjugando el compuesto a un agente de objetivo que dirige el conjugado a su sitio de acción destinado, es decir, a células endoteliales vasculares, o a células tumorales. Tanto los agentes de objetivo de anticuerpo como de no anticuerpo se pueden utilizar. Debido a la interacción específica entre el agente de objetivo y su pareja de unión correspondiente, un compuesto de la presente invención se puede administrar

con concentraciones locales altas o cerca del sitio objetivo y por lo tanto trata el trastorno en el sitio objetivo de manera más efectiva.

Los agentes de objetivo de anticuerpo incluyen anticuerpos o fragmentos de unión de anticuerpo de los mismos, que se unen a un componente dirigido a un objetivo o accesible de una célula tumoral, vasculatura de tumor o estroma de tumor. El "componente dirigido a objetivo o accesible" de una célula de tumor, vasculatura de tumor o estroma de tumor, es preferiblemente un componente expresado en la superficie, accesible en la superficie o localizado en la superficie. Los agentes dirigidos a un objetivo de un anticuerpo también incluyen anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, que se unen a un componente intracelular que es liberado de una célula tumoral necrótica. Preferiblemente, dichos anticuerpos son anticuerpos monoclonales o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, que se unen a antígeno(s) intracelular presente en células que pueden ser inducidas para ser permeables, o en fantasmas de células de sustancialmente todas las células neoplásicas y normales, pero no están presentes o accesibles en el exterior de células vivas normales de un mamífero.

Como se usa aquí, el término "anticuerpo" se refiere ampliamente a cualquier agente de unión inmunológica tal como IgG, IgM, IgA, IgE, F(ab')2, un fragmento univalente tal como Fab', Fab, Dab, así como anticuerpos genéticamente manipulados tales como anticuerpos recombinantes, anticuerpos humanizados, anticuerpos biespecíficos y similares. El anticuerpo puede ser ya sea policlonal o monoclonal aunque se

prefiere el monoclonal. Existe una amplia disposición de anticuerpos conocidos en la técnica que tienen especificidad inmunológica para la superficie celular de casi cualquier tipo de tumor sólido (véase cuadro de resumen sobre anticuerpos monoclonales para tumores sólidos en la patente de E.U.A. No. 5,855,866 de Thorpe et al). Los expertos en la técnica conocen métodos para producir y aislar anticuerpos contra tumor (véase patente de E.U.A. No. 5,855,866 de Thorpe et al., y patente de E.U.A. No. 6,34,2219 de Thorpe et al).

Técnicas para conjugar porción terapéutica a anticuerpos son bien conocidas. (Véase v.gr., Amon et al., "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy", en Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeld et al. (eds.), pp. 243- 56 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom et al., "Antibodies For Drug Delivery", en Controlled Drug Delivery (2a. Ed.), Robinson et al. (eds.), pp. 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review", en Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications, Pinchera et al. (eds.), pp. 475-506 (1985)). También se pueden aplicar técnicas similares para fijar compuestos de la invención a agentes dirigidos a objetivo no de anticuerpo. Los expertos en la técnica conocen o pueden determinar métodos de formación de conjugados con agentes dirigidos a objetivo no de anticuerpo tales como moléculas pequeñas, oligopéptidos, polisacáridos u otros compuestos polianiónicos.

Aunque cualquier porción de enlace que sea razonablemente

estable en la sangre, se puede usar para enlazar los compuestos de la presente invención al agente dirigido a objetivo, se prefieren enlazadores biológicamente liberables y/o separadores o enlazadores selectivamente digeribles. "Enlaces biológicamente liberables" y "separadores o enlazadores selectivamente digeribles" aún tienen estabilidad razonable en la circulación, pero son liberables, dirigibles o hidrolizables únicamente o preferiblemente bajo ciertas condiciones, es decir, dentro de cierto ambiente, o en contacto con un agente en particular. Dichas uniones incluyen, por ejemplo, uniones de disulfuro y trisulfuro y uniones lábiles al ácido, descritas en las patentes de E.U.A. Nos. 5,474,765 y 5,762,918 y uniones sensibles a enzima, incluyendo uniones de péptido, ésteres, amidas, fosfodiésteres y glicósidos como se describen en las patentes de E.U.A. Nos. 5,474,765 y 5,762,918. Dichas características de diseño liberación selectiva facilitan la liberación sostenida de los compuestos de los conjugados en el sitio objetivo destinado.

La presente invención además provee un método para tratar un trastorno relacionado con FLT3, particularmente un tumor, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención conjugado con un agente dirigido a un objetivo.

Cuando las proteínas de dichos anticuerpos o factores de crecimiento, o polisacáridos se usan como agentes dirigidos a objetivo, se administran preferiblemente en forma de composiciones inyectables. La solución de anticuerpo inyectable se administrará en una vena, arteria o en el

fluido espinal durante el curso de 2 minutos a aproximadamente 45 minutos, preferiblemente de 10 a 20 minutos En ciertos casos, la administración antitérmica e intracavitaria son ventajosas para tumores restringidos a áreas cercanas a regiones particulares de la piel y/o cavidades corporales particulares. Además, las administraciones intratecales pueden usarse para tumores localizados en el cerebro.

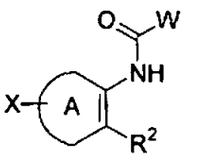
Dosis terapéuticamente efectivas del compuesto de la presente invención conjugado a un agente dirigido a objetivo depende del individuo, del tipo de enfermedad, el estado de enfermedad, el método de administración y otras variables clínicas. Las dosis efectivas son fácilmente determinables usando datos de modelos animales, incluyendo aquellos presentados aquí.

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

NOVEDAD DE LA INVENCION

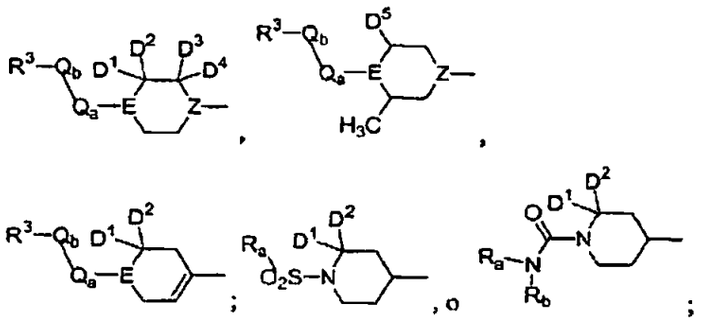
REIVINDICACIONES

1.- Un método para reducir actividad de cinasa de FLT3 en una célula que comprende el paso de poner en contacto la célula con un compuesto de la fórmula I:



I

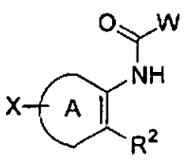
o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde: A es fenilo o piridilo, cualquiera de los cuales puede ser sustituido con uno de cloro, fluoro, metilo, $-N_3$, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, -S(alquilo), -O(alquilo) o 4-aminofenilo; W es pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo o furanilo, cualquiera de los cuales puede ser 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, $-NO_2$, -OMe o $-CF_3$, conectada a cualquier otro carbono; R^2 es cicloalquilo, tiofenilo, dihidrosulfonopiranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo o dihidropiranilo, cualquiera de los cuales puede ser independientemente sustituido con uno o más de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro, y alquilo de $C_{(1-3)}$, con la condición de que el tetrahidropiridilo sea conectado al anillo A a través de un enlace carbono-carbono; X es



Z es CH o N; D^1 y D^2 son cada uno hidrógeno o tomados juntos forman un doble enlace a un oxígeno; D^3 y D^4 son cada uno hidrógeno o tomados juntos forman un doble enlace a un oxígeno; D^5 es hidrógeno o $-CH_3$, en donde dicho $-CH_3$ puede ser *sin* o *anti* relativamente orientado; R_a y R_b son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; E es N, S, O, SO o SO_2, con la condición de que E pueda no ser N si se cumplen las siguientes tres condiciones en forma simultánea: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a E es N; Q_a está ausente, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o C(O); Q_b está ausente, -NH-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o C(O), con la condición de que Q_b pueda no ser C(O) si Q_a es C(O), y además siempre que Q_b pueda no ser –NH- si E es N y Q_a está ausente, además siempre que Q_b pueda no ser –NH- si R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a Q_b es N; R^3 es hidrógeno, hidroxialquilamino, $(hidroxialquilo)_2$amino, alquilamino, aminoalquilo, dihidroxialquilo, alcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, -COOH, $-CONH_2$, -CN, $-SO_2$-alquilo-R^4, $-NH_2$ o un anillo de 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo N y

opcionalmente puede contener una porción hetero adicional seleccionada de S, SO_2, N, y O, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede ser saturado, parcialmente insaturado o aromático, en donde aromático nitrógeno en el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar presente como N-óxido, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede ser opcionalmente sustituido con metilo, halógeno, alquilamino o alcoxi; R^3 también puede estar ausente, con la condición de que R^3 no esté ausente cuando E es nitrógeno; R^4 es hidrógeno, -OH, alcoxi, carboxi, carboxamido o carbamoilo.

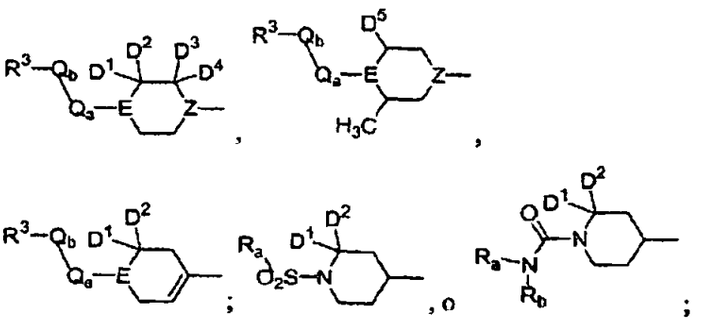
2.- Un método para inhibir actividad de cinasa de FLT3 en una célula que comprende el paso de poner en contacto la célula con un compuesto de la fórmula I:



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 ser sustituido con uno de cloro, fluoro, metilo, $-N_3$, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, -S(alquilo), -O(alquilo) o 4-aminofenilo; W es pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo o furanilo, cualquiera de los cuales puede ser 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, $-NO_2$, -OMe o $-CF_3$, conectada a cualquier otro carbono;

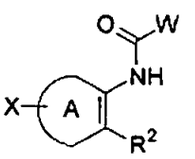
R^2 es cicloalquilo, tiofenilo, dihidrosulfonopiranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo o dihidropiranilo, cualquiera de los cuales puede ser independientemente sustituido con uno o más de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro, y alquilo de $C_{(1-3)}$, con la condición de que el tetrahidropiridilo sea conectado al anillo A a través de un enlace carbono-carbono; X es



Z es CH o N; D^1 y D^2 son cada uno hidrógeno o tomados juntos forman un doble enlace a un oxígeno; D^3 y D^4 son cada uno hidrógeno o tomados juntos forman un doble enlace a un oxígeno; D^5 es hidrógeno o $-CH_3$, en donde dicho $-CH_3$ puede ser *sin* o *anti* relativamente orientado; R_a y R_b son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; E es N, S, O, SO o SO_2, con la condición de que E pueda no ser N si se cumplen las siguientes tres condiciones en forma simultánea: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a E es N; Q_a está ausente, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o C(O); Q_b está ausente, -NH-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o C(O), con la condición de que Q_b pueda no ser C(O) si Q_a es C(O), y además siempre que Q_b pueda no ser -NH- si E es N y Q_a está ausente, además siempre que

Q_b pueda no ser -NH- si R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a Q_b es N; R^3 es hidrógeno, hidroxialquilamino, $(hidroxialquilo)_2amino$, alquilamino, aminoalquilo, dihidroxialquilo, alcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, -COOH, $-CONH_2$, -CN, $-SO_2$-alquilo-R^4, $-NH_2$ o un anillo de 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo N y opcionalmente puede contener una porción hetero adicional seleccionada de S, SO_2, N, y O, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede ser saturado, parcialmente insaturado o aromático, en donde aromático nitrógeno en el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar presente como N-óxido, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede ser opcionalmente sustituido con metilo, halógeno, alquilamino o alcoxi; R^3 también puede estar ausente, con la condición de que R^3 no esté ausente cuando E es nitrógeno; R^4 es hidrógeno, -OH, alcoxi, carboxi, carboxamido o carbamoilo.

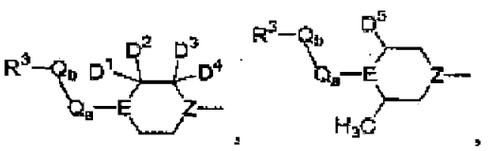
3.- Un método para reducir actividad de cinasa de FLT3 en un sujeto que comprende el paso de administrar al sujeto un compuesto de la fórmula I:

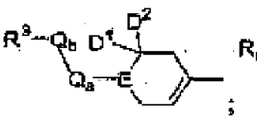
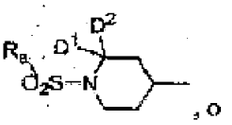
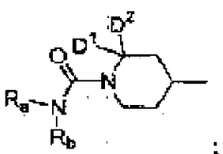


I

o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde: A es fenilo o piridilo, cualquiera de los cuales puede ser sustituido con uno de cloro, fluoro, metilo, $-N_3$, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$,

-S(alquilo), -O(alquilo) o 4-aminofenilo; W es pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo o furanilo, cualquiera de los cuales puede ser 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, $-NO_2$, -OMe o $-CF_3$, conectada a cualquier otro carbono; R^2 es cicloalquilo, tiofenilo, dihidrosulfonopiranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo o dihidropiranilo, cualquiera de los cuales puede ser independientemente sustituido con uno o más de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro, y alquilo de $C_{(1-3)}$, con la condición de que el tetrahidropiridilo sea conectado al anillo A a través de un enlace carbono-carbono; X es

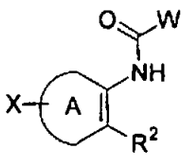


Z es CH o N; D^1 y D^2 son cada uno hidrógeno o tomados juntos forman un doble enlace a un oxígeno; D^3 y D^4 son cada uno hidrógeno o tomados juntos forman un doble enlace a un oxígeno; D^5 es hidrógeno o $-CH_3$, en donde dicho $-CH_3$ puede ser *sin* o *anti* relativamente orientado; R_a y R_b son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; E es N, S, O, SO o SO_2, con la condición de que E pueda no ser N si se cumplen las siguientes tres condiciones en forma

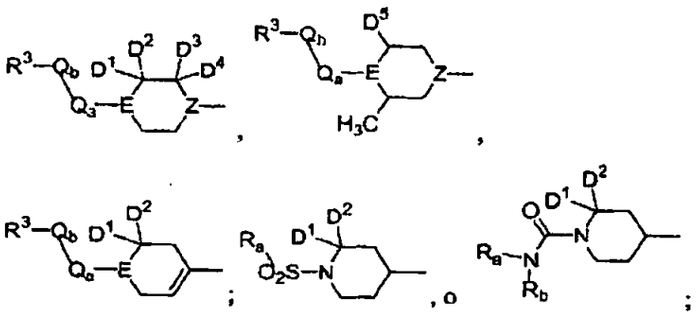
simultánea: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a E es N; Q_a está ausente, -CH_2-, -CH_2CH_2- o C(O); Q_b está ausente, -NH-, -CH_2-, -CH_2CH_2- o C(O), con la condición de que Q_b pueda no ser C(O) si Q_a es C(O), y además siempre que Q_b pueda no ser –NH- si E es N y Q_a está ausente, además siempre que Q_b pueda no ser –NH- si R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a Q_b es N; R^3 es hidrógeno, hidroxialquilamino, (hidroxialquilo)$_2$amino, alquilamino, aminoalquilo, dihidroxialquilo, alcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, -COOH, -$CONH_2$, -CN, -SO_2-alquilo-R^4, -NH_2 o un anillo de 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo N y opcionalmente puede contener una porción hetero adicional seleccionada de S, SO_2, N, y O, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede ser saturado, parcialmente insaturado o aromático, en donde aromático nitrógeno en el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar presente como N-óxido, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede ser opcionalmente sustituido con metilo, halógeno, alquilamino o alcoxi; R^3 también puede estar ausente, con la condición de que R^3 no esté ausente cuando E es nitrógeno; R^4 es hidrógeno, -OH, alcoxi, carboxi, carboxamido o carbamoilo.

4.- Un método para inhibir actividad de cinasa de FLT3 en un sujeto que comprende el paso de administrar al sujeto un compuesto de la fórmula I:



I

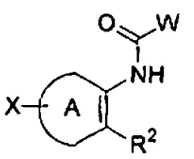
o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde: A es fenilo o piridilo, cualquiera de los cuales puede ser sustituido con uno de cloro, fluoro, metilo, $-N_3$, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, -S(alquilo), -O(alquilo) o 4-aminofenilo; W es pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo o furanilo, cualquiera de los cuales puede ser 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, $-NO_2$, -OMe o $-CF_3$, conectada a cualquier otro carbono; R^2 es cicloalquilo, tiofenilo, dihidrosulfonopiranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo o dihidropiranilo, cualquiera de los cuales puede ser independientemente sustituido con uno o más de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro, y alquilo de $C_{(1-3)}$, con la condición de que el tetrahidropiridilo sea conectado al anillo A a través de un enlace carbono-carbono; X es



Z es CH o N; D^1 y D^2 son cada uno hidrógeno o tomados juntos forman un doble enlace a un oxígeno; D^3 y D^4 son cada uno hidrógeno o tomados juntos forman un doble enlace a un oxígeno; D^5 es hidrógeno o $-CH_3$, en donde dicho $-CH_3$ puede ser *sin* o *anti* relativamente orientado; R_a y R_b son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; E es N, S, O, SO o SO_2, con la condición de que E pueda no ser N si se cumplen las siguientes tres condiciones en forma simultánea: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a E es N; Q_a está ausente, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o C(O); Q_b está ausente, -NH-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o C(O), con la condición de que Q_b pueda no ser C(O) si Q_a es C(O), y además siempre que Q_b pueda no ser -NH- si E es N y Q_a está ausente, además siempre que Q_b pueda no ser -NH- si R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a Q_b es N; R^3 es hidrógeno, hidroxialquilamino, $(hidroxialquilo)_2amino$, alquilamino, aminoalquilo, dihidroxialquilo, alcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, -COOH, $-CONH_2$, -CN, $-SO_2$-alquilo-R^4, $-NH_2$ o un anillo de 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo N y opcionalmente puede contener una porción hetero adicional seleccionada de S, SO_2, N, y O, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede ser saturado, parcialmente insaturado o aromático, en donde aromático nitrógeno en el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar presente como N-óxido, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede ser opcionalmente sustituido con metilo, halógeno, alquilamino o alcoxi; R^3 también puede estar ausente, con la condición de que R^3 no esté ausente

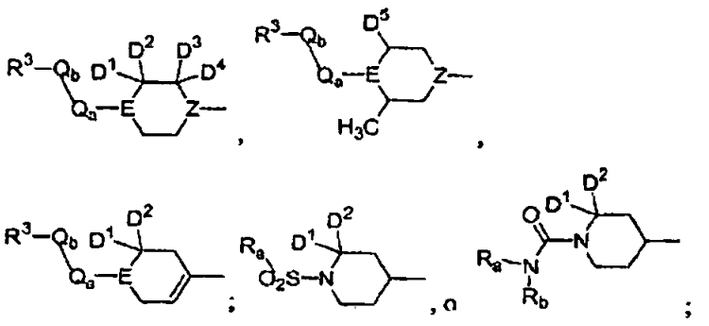
cuando E es nitrógeno; R^4 es hidrógeno, -OH, alcoxi, carboxi, carboxamido o carbamoilo.

5.- Un método para prevenir en un sujeto un trastorno relacionado con FLT3 que comprende administrar al sujeto una cantidad profilácticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I:



I

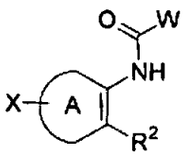
o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde: A es fenilo o piridilo, cualquiera de los cuales puede ser sustituido con uno de cloro, fluoro, metilo, $-N_3$, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, -S(alquilo), -O(alquilo) o 4-aminofenilo; W es pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo o furanilo, cualquiera de los cuales puede ser 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, $-NO_2$, -OMe o $-CF_3$, conectada a cualquier otro carbono; R^2 es cicloalquilo, tiofenilo, dihidrosulfonopiranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo o dihidropiranilo, cualquiera de los cuales puede ser independientemente sustituido con uno o más de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro, y alquilo de $C_{(1-3)}$, con la condición de que el tetrahidropiridilo sea conectado al anillo A a través de un enlace carbono-carbono; X es



Z es CH o N; D^1 y D^2 son cada uno hidrógeno o tomados juntos forman un doble enlace a un oxígeno; D^3 y D^4 son cada uno hidrógeno o tomados juntos forman un doble enlace a un oxígeno; D^5 es hidrógeno o $-CH_3$, en donde dicho $-CH_3$ puede ser *sin* o *anti* relativamente orientado; R_a y R_b son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; E es N, S, O, SO o SO_2, con la condición de que E pueda no ser N si se cumplen las siguientes tres condiciones en forma simultánea: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a E es N; Q_a está ausente, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o C(O); Q_b está ausente, -NH-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o C(O), con la condición de que Q_b pueda no ser C(O) si Q_a es C(O), y además siempre que Q_b pueda no ser –NH- si E es N y Q_a está ausente, además siempre que Q_b pueda no ser –NH- si R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a Q_b es N; R^3 es hidrógeno, hidroxialquilamino, $(hidroxialquilo)_2amino$, alquilamino, aminoalquilo, dihidroxialquilo, alcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, -COOH, $-CONH_2$, -CN, $-SO_2$-alquilo-R^4, $-NH_2$ o un anillo de 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo N y

opcionalmente puede contener una porción hetero adicional seleccionada de S, SO_2, N, y O, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede ser saturado, parcialmente insaturado o aromático, en donde aromático nitrógeno en el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar presente como N-óxido, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede ser opcionalmente sustituido con metilo, halógeno, alquilamino o alcoxi; R^3 también puede estar ausente, con la condición de que R^3 no esté ausente cuando E es nitrógeno; R^4 es hidrógeno, -OH, alcoxi, carboxi, carboxamido o carbamoilo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

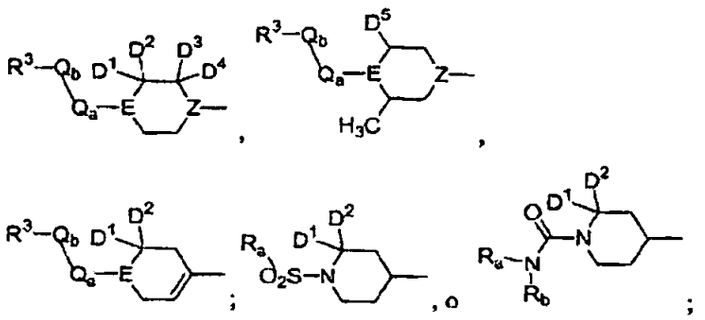
6.- Un método de tratamiento en un sujeto un trastorno relacionado con FLT3 que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I:



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 ser sustituido con uno de cloro, fluoro, metilo, $-N_3$, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, -S(alquilo), -O(alquilo) o 4-aminofenilo; W es pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo o furanilo, cualquiera de los cuales puede ser 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, $-NO_2$, -OMe o $-CF_3$, conectada a cualquier otro carbono; R^2 es cicloalquilo, tiofenilo, dihidrosulfonopiranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo o dihidropiranilo, cualquiera de los cuales puede ser independientemente sustituido con uno o más de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro, y alquilo de $C_{(1-3)}$, con la condición de que el tetrahidropiridilo sea conectado al anillo A a través de un enlace carbono-carbono; X es



Z es CH o N; D^1 y D^2 son cada uno hidrógeno o tomados juntos forman un doble enlace a un oxígeno; D^3 y D^4 son cada uno hidrógeno o tomados juntos forman un doble enlace a un oxígeno; D^5 es hidrógeno o $-CH_3$, en donde dicho $-CH_3$ puede ser *sin* o *anti* relativamente orientado; R_a y R_b son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; E es N, S, O, SO o SO_2, con la condición de que E pueda no ser N si se cumplen las siguientes tres condiciones en forma simultánea: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a E es N; Q_a está ausente, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o C(O); Q_b está ausente, -NH-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o C(O), con la condición de que Q_b pueda no ser C(O) si Q_a es C(O), y además siempre

que Q_b pueda no ser -NH- si E es N y Q_a está ausente, además siempre que Q_b pueda no ser -NH- si R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a Q_b es N; R^3 es hidrógeno, hidroxialquilamino, (hidroxialquilo)$_2$amino, alquilamino, aminoalquilo, dihidroxialquilo, alcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, -COOH, -$CONH_2$, -CN, -SO_2-alquilo-R^4, -NH_2 o un anillo de 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo N y opcionalmente puede contener una porción hetero adicional seleccionada de S, SO_2, N, y O, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede ser saturado, parcialmente insaturado o aromático, en donde aromático nitrógeno en el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar presente como N-óxido, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede ser opcionalmente sustituido con metilo, halógeno, alquilamino o alcoxi; R^3 también puede estar ausente, con la condición de que R^3 no esté ausente cuando E es nitrógeno; R^4 es hidrógeno, -OH, alcoxi, carboxi, carboxamido o carbamoilo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

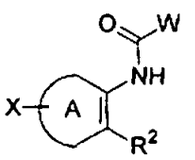
7.- El método de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque comprende adicionalmente la administración de un agente quimioterapéutico.

8.- El método de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque comprende adicionalmente la administración de terapia génica.

9.- El método de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque comprende adicionalmente la administración de inmunoterapia.

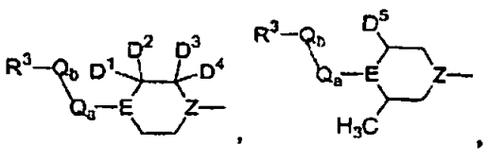
10.- El método de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque comprende adicionalmente la administración de terapia de radiaciones.

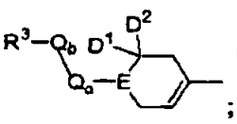
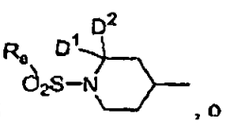
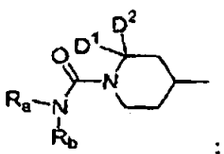
11.- Un método para el tratamiento de un trastorno proliferativo de células en un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto de la fórmula I:



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 ser sustituido con uno de cloro, fluoro, metilo, $-N_3$, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, -S(alquilo), -O(alquilo) o 4-aminofenilo; W es pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo o furanilo, cualquiera de los cuales puede ser 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, $-NO_2$, -OMe o $-CF_3$, conectada a cualquier otro carbono; R^2 es cicloalquilo, tiofenilo, dihidrosulfonopiranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo o dihidropiranilo, cualquiera de los cuales puede ser independientemente sustituido con uno o más de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro, y alquilo de $C_{(1-3)}$, con la condición de que el tetrahidropiridilo sea conectado al anillo A a través de un enlace carbono-carbono; X es

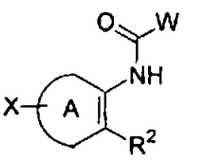


Z es CH o N; D^1 y D^2 son cada uno hidrógeno o tomados juntos forman un doble enlace a un oxígeno; D^3 y D^4 son cada uno hidrógeno o tomados juntos forman un doble enlace a un oxígeno; D^5 es hidrógeno o $-CH_3$, en donde dicho $-CH_3$ puede ser *sin* o *anti* relativamente orientado; R_a y R_b son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; E es N, S, O, SO o SO_2, con la condición de que E pueda no ser N si se cumplen las siguientes tres condiciones en forma simultánea: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a E es N; Q_a está ausente, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o C(O); Q_b está ausente, -NH-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o C(O), con la condición de que Q_b pueda no ser C(O) si Q_a es C(O), y además siempre que Q_b pueda no ser -NH- si E es N y Q_a está ausente, además siempre que Q_b pueda no ser -NH- si R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a Q_b es N; R^3 es hidrógeno, hidroxialquilamino, (hidroxialquilo)$_2$amino, alquilamino, aminoalquilo, dihidroxialquilo, alcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, -COOH, $-CONH_2$, -CN, $-SO_2$-alquilo-R^4, $-NH_2$ o un anillo de 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo N y opcionalmente puede contener una porción hetero adicional seleccionada de

S, SO_2, N, y O, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede ser saturado, parcialmente insaturado o aromático, en donde aromático nitrógeno en el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar presente como N-óxido, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede ser opcionalmente sustituido con metilo, halógeno, alquilamino o alcoxi; R^3 también puede estar ausente, con la condición de que R^3 no esté ausente cuando E es nitrógeno; R^4 es hidrógeno, -OH, alcoxi, carboxi, carboxamido o carbamoilo; en una cantidad terapéuticamente efectiva por el suministro controlado mediante la liberación desde un dispositivo médico intraluminal de dicho compuesto.

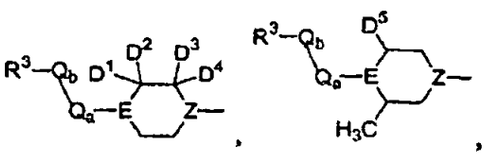
12.- Un método para el tratamiento de un trastorno relacionado con FLT3 en un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto de la fórmula I:



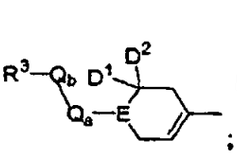
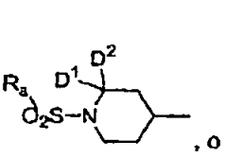
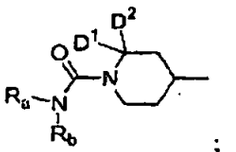
I

o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde: A es fenilo o piridilo, cualquiera de los cuales puede ser sustituido con uno de cloro, fluoro, metilo, $-N_3$, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, -S(alquilo), -O(alquilo) o 4-aminofenilo; W es pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo o furanilo, cualquiera de los cuales puede ser 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, $-NO_2$, -OMe o $-CF_3$, conectada a cualquier otro carbono; R^2 es cicloalquilo, tiofenilo, dihidrosulfonopiranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo o dihidropiranilo, cualquiera de los cuales puede ser independientemente sustituido con uno o más de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro, y alquilo de $C_{(1-3)}$, con la condición de que el tetrahidropiridilo sea conectado al anillo A a través de un enlace carbono-carbono; X es


,

,


;

, o

;

Z es CH o N; D^1 y D^2 son cada uno hidrógeno o tomados juntos forman un doble enlace a un oxígeno; D^3 y D^4 son cada uno hidrógeno o tomados juntos forman un doble enlace a un oxígeno; D^5 es hidrógeno o $-CH_3$, en donde dicho $-CH_3$ puede ser *sin* o *anti* relativamente orientado; R_a y R_b son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; E es N, S, O, SO o SO_2, con la condición de que E pueda no ser N si se cumplen las siguientes tres condiciones en forma simultánea: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a E es N; Q_a está ausente, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o C(O); Q_b está ausente, -NH-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o C(O), con la condición de que Q_b pueda no ser C(O) si Q_a es C(O), y además siempre

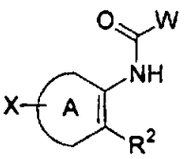
que Q_b pueda no ser -NH- si E es N y Q_a está ausente, además siempre que Q_b pueda no ser -NH- si R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a Q_b es N; R^3 es hidrógeno, hidroxialquilamino, (hidroxialquilo)$_2$amino, alquilamino, aminoalquilo, dihidroxialquilo, alcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, -COOH, -$CONH_2$, -CN, -SO_2-alquilo-R^4, -NH_2 o un anillo de 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo N y opcionalmente puede contener una porción hetero adicional seleccionada de S, SO_2, N, y O, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede ser saturado, parcialmente insaturado o aromático, en donde aromático nitrógeno en el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar presente como N-óxido, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede ser opcionalmente sustituido con metilo, halógeno, alquilamino o alcoxi; R^3 también puede estar ausente, con la condición de que R^3 no esté ausente cuando E es nitrógeno; R^4 es hidrógeno, -OH, alcoxi, carboxi, carboxamido o carbamoilo; en una cantidad terapéuticamente efectiva por el suministro controlado mediante la liberación desde un dispositivo médico intraluminal de dicho compuesto.

13.- El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque dicho dispositivo médico intraluminal comprende un stent.

14.- El método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado además porque dicho dispositivo médico intraluminal comprende un stent.

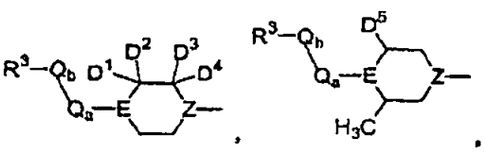
15.- Un método de tratamiento de un trastorno proliferativo de

células en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I:



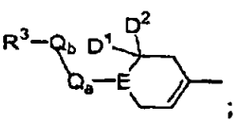
I

o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde: A es fenilo o piridilo, cualquiera de los cuales puede ser sustituido con uno de cloro, fluoro, metilo, $-N_3$, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, -S(alquilo), -O(alquilo) o 4-aminofenilo; W es pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo o furanilo, cualquiera de los cuales puede ser 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, $-NO_2$, -OMe o $-CF_3$, conectada a cualquier otro carbono; R^2 es cicloalquilo, tiofenilo, dihidrosulfonopiranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo o dihidropiranilo, cualquiera de los cuales puede ser independientemente sustituido con uno o más de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro, y alquilo de $C_{(1-3)}$, con la condición de que el tetrahidropiridilo sea conectado al anillo A a través de un enlace carbono-carbono; X es

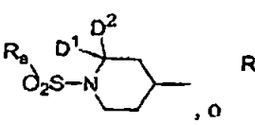


,

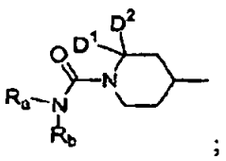
,



;



, o

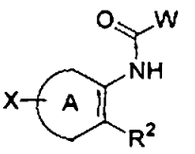


;

Z es CH o N; D^1 y D^2 son cada uno hidrógeno o tomados juntos forman un doble enlace a un oxígeno; D^3 y D^4 son cada uno hidrógeno o tomados juntos forman un doble enlace a un oxígeno; D^5 es hidrógeno o $-CH_3$, en donde dicho $-CH_3$ puede ser *sin* o *anti* relativamente orientado; R_a y R_b son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; E es N, S, O, SO o SO_2, con la condición de que E pueda no ser N si se cumplen las siguientes tres condiciones en forma simultánea: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a E es N; Q_a está ausente, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o C(O); Q_b está ausente, -NH-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o C(O), con la condición de que Q_b pueda no ser C(O) si Q_a es C(O), y además siempre que Q_b pueda no ser -NH- si E es N y Q_a está ausente, además siempre que Q_b pueda no ser -NH- si R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a Q_b es N; R^3 es hidrógeno, hidroxialquilamino, $(hidroxialquilo)_2amino$, alquilamino, aminoalquilo, dihidroxialquilo, alcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, -COOH, $-CONH_2$, -CN, $-SO_2$-alquilo-R^4, $-NH_2$ o un anillo de 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo N y opcionalmente puede contener una porción hetero adicional seleccionada de S, SO_2, N, y O, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede ser saturado, parcialmente insaturado o aromático, en donde aromático nitrógeno en el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar presente como N-óxido, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede ser opcionalmente sustituido con metilo, halógeno, alquilamino o alcoxi; R^3 también puede estar ausente, con la condición de que R^3 no esté ausente

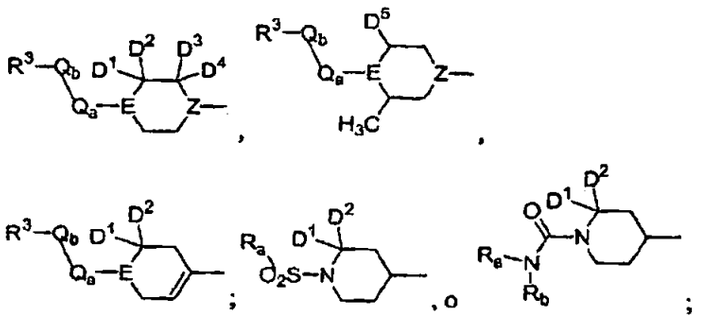
cuando E es nitrógeno; R^4 es hidrógeno, -OH, alcoxi, carboxi, carboxamido o carbamoilo; conjugado a un agente usado como objetivo.

16.- Un método de tratamiento de un trastorno relacionado con FLT3 en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I:



I

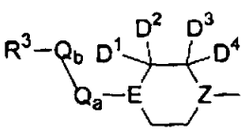
o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde: A es fenilo o piridilo, cualquiera de los cuales puede ser sustituido con uno de cloro, fluoro, metilo, $-N_3$, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, -S(alquilo), -O(alquilo) o 4-aminofenilo; W es pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo o furanilo, cualquiera de los cuales puede ser 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, $-NO_2$, -OMe o $-CF_3$, conectada a cualquier otro carbono; R^2 es cicloalquilo, tiofenilo, dihidrosulfonopiranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo o dihidropiranilo, cualquiera de los cuales puede ser independientemente sustituido con uno o más de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro, y alquilo de $C_{(1-3)}$, con la condición de que el tetrahidropiridilo sea conectado al anillo A a través de un enlace carbono-carbono; X es



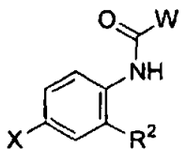
Z es CH o N; D^1 y D^2 son cada uno hidrógeno o tomados juntos forman un doble enlace a un oxígeno; D^3 y D^4 son cada uno hidrógeno o tomados juntos forman un doble enlace a un oxígeno; D^5 es hidrógeno o $-CH_3$, en donde dicho $-CH_3$ puede ser *sin* o *anti* relativamente orientado; R_a y R_b son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo; E es N, S, O, SO o SO_2, con la condición de que E pueda no ser N si se cumplen las siguientes tres condiciones en forma simultánea: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a E es N; Q_a es ausente, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o C(O); Q_b es ausente, -NH-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o C(O), con la condición de que Q_b pueda no ser C(O) si Q_a es C(O), y además siempre que Q_b pueda no ser -NH- si E es N y Q_a está ausente, además siempre que Q_b pueda no ser -NH- si R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a Q_b es N; R^3 es hidrógeno, hidroxialquilamino, $(hidroxialquilo)_2amino$, alquilamino, aminoalquilo, dihidroxialquilo, alcoxi, dialquilamino, hidroxialquilo, -COOH, $-CONH_2$, -CN, $-SO_2$-alquilo-R^4, $-NH_2$ o un anillo de 5 o 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo N y

opcionalmente puede contener una porción hetero adicional seleccionada de S, SO_2, N, y O, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede ser saturado, parcialmente insaturado o aromático, en donde aromático nitrógeno en el anillo de 5 ó 6 miembros puede estar presente como N-óxido, y el anillo de 5 ó 6 miembros puede ser opcionalmente sustituido con metilo, halógeno, alquilamino o alcoxi; R^3 también puede estar ausente, con la condición de que R^3 no esté ausente cuando E es nitrógeno; R^4 es hidrógeno, -OH, alcoxi, carboxi, carboxamido o carbamoilo; conjugado a un agente usado como objetivo.

17.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, caracterizado además porque: A es fenilo que puede ser sustituido con uno de cloro, fluoro o metilo; W es pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo o furanilo cualquiera de los cuales puede ser 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, $-NO_2$, -OMe o $-CF_3$, conectada a cualquier otro carbono; R^2 es cicloalquilo, tiofenilo, dihidrosulfonopiranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo o dihidropiranilo, cualquiera de los cuales puede ser independientemente sustituido con uno o más de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro, y alquilo de $C_{(1-3)}$, con la condición de que el tetrahidropiridilo sea conectado al anillo A a través de un enlace carbono-carbono; X es



y se une al anillo de fenilo A para el nitrógeno sustituyente, como se ilustra en la fórmula II;

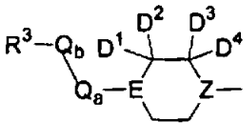


II

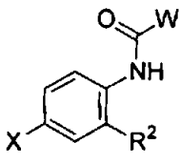
Z es CH o N; D^1 y D^2 son cada uno hidrógeno o tomados juntos forman un doble enlace a un oxígeno; D^3 y D^4 son hidrógeno; E es N o SO_2; con la condición de que E pueda no ser N si se cumplen las siguientes tres condiciones en forma simultánea: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a E es N; Q_a está ausente, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o C(O); Q_b está ausente, -NH-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o C(O), con la condición de que Q_b pueda no ser C(O) si Q_a es C(O), y además siempre que Q_b pueda no ser -NH- si E es N y Q_a está ausente, además siempre que Q_b pueda no ser -NH- si R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a Q_b es N; y R^3 es hidrógeno, piperidinilo, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilamino, $(hidroxialquilo)_2$amino, imidazolilo, 1-metilo imidazolilo, piridilo, N-óxido de piridilo, hidroxialquilo, -COOH, $-CONH_2$, -CN, $-SO_2CH_3$, $-NH_2$, morfolinilo; R^3 también puede estar ausente, con la condición de que R^3 no esté ausente cuando E es nitrógeno.

18.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, caracterizado además porque: A es fenilo; W es

pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo o 1,2,4-triazolilo, cualquiera de los cuales puede ser conectado a través de cualquier átomo de carbono, en donde el pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo o 1;2,4-triazolilo, puede contener una sustitución -Cl, -CN, $-NO_2$, -OMe o $-CF_3$, conectada a cualquier otro carbono; R^2 es cicloalquilo, furanilo o tetrahidropiridilo, cualquiera de los cuales puede ser independientemente sustituido con uno o dos de cada uno de los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de cloro, fluoro, y alquilo de $C_{(1-3)}$, con la condición de que el tetrahidropiridilo sea conectado al anillo A a través de un enlace carbono-carbono; X es



y se une al anillo de fenilo A *para* al nitrógeno sustituyente, como se ilustra en la fórmula II;



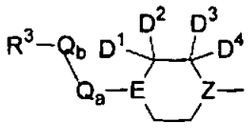
II

Z es CH o N; D^1 y D^2 son cada uno hidrógeno o tomados juntos forman un doble enlace a un oxígeno; D^3 y D^4 son hidrógeno; E es N o SO_2; con la condición de que E pueda no ser N si se cumplen las siguientes tres condiciones en forma simultánea: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a E es N;

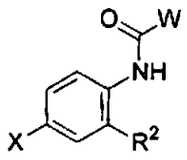
Q_a está ausente, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o C(O); Q_b está ausente, -NH-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o C(O), con la condición de que Q_b pueda no ser C(O) si Q_a es C(O), y además siempre que Q_b pueda no ser -NH- si E es N y Q_a está ausente, además siempre que Q_b pueda no ser -NH- si R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a Q_b es N; y R^3 es hidrógeno, piperidinilo, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilamino, (hidroxialquilo)$_2$amino, imidazolilo, 1-metilo imidazolilo, piridilo, N-óxido de piridilo, hidroxialquilo, -COOH, $-CONH_2$, -CN, $-SO_2CH_3$, $-NH_2$, morfolinilo; R^3 también puede estar ausente, con la condición de que R^3 no esté ausente cuando E es nitrógeno. A es fenilo; W es pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo o 1,2,4-triazolilo, cualquiera de los cuales puede ser conectado a través de cualquier átomo de carbono, en donde el pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo o 1,2,4-triazolilo, puede contener una sustitución -Cl, –CN, $-NO_2$, -OMe o $-CF_3$, conectada a cualquier otro carbono; R^2 es cicloalquilo, furanilo o tetrahidropiridilo, cualquiera de los cuales puede ser independientemente sustituido con uno o dos de cada uno de los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de cloro, fluoro, y alquilo de $C_{(1-3)}$, con la condición de que el tetrahidropiridilo sea conectado al anillo A a través de un enlace carbono-carbono.

19.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, caracterizado además porque: A es fenilo; W es pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo o 1,2,4-triazolilo, cualquiera de los cuales puede ser conectado a través de cualquier átomo de carbono, en

donde el pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo o 1,2,4-triazolilo, puede contener una sustitución -Cl, -CN, -NO_2, -OMe o -CF_3, conectada a cualquier otro carbono; R^2 es cicloalquilo, furanilo o tetrahidropiridilo, cualquiera de los cuales puede ser independientemente sustituido con uno o dos de cada uno de los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de cloro, fluoro, y alquilo de $C_{(1-3)}$, con la condición de que el tetrahidropiridilo sea conectado al anillo A a través de un enlace carbono-carbono; X es



y se une al anillo de fenilo A para to el nitrógeno sustituyente, como se ilustra en la fórmula II;

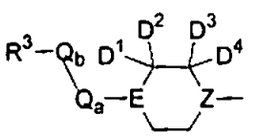


II

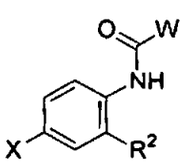
Z es CH o N; D^1 y D^2 son cada uno hidrógeno o tomados juntos forman un doble enlace a un oxígeno; D^3 y D^4 son hidrógeno; E es N; con la condición de que E pueda no ser N si se cumplen las siguientes tres condiciones en forma simultánea: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a E es N; Q_a está ausente, -CH_2-, -CH_2CH_2- o C(O); Q_b está ausente, -NH-, -CH_2-, -CH_2CH_2- o C(O), con la condición de que Q_b pueda no ser C(O) si Q_a es C(O), y además siempre

que Q_b pueda no ser -NH- si E es N y Q_a está ausente, además siempre que Q_b pueda no ser -NH- si R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a Q_b es N; R^3 es hidrógeno, piperidinilo, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilamino, (hidroxialquilo)$_2$amino, imidazolilo, 1-metilo imidazolilo, hidroxialquilo, -COOH, -$CONH_2$, -CN, -SO_2CH_3, -NH_2 o morfolinilo.

20.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, caracterizado además porque: A es fenilo; W es pirrolilo o imidazolilo, en donde el pirrolilo o imidazolilo, puede contener una sustitución -Cl, -CN, -NO_2, -OMe o -CF_3, conectada a cualquier otro carbono; R^2 es cicloalquilo, furanilo o tetrahidropiridilo, cualquiera de los cuales puede ser independientemente sustituido con uno o dos de cada uno de los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de cloro, fluoro, y alquilo de $C_{(1-3)}$, con la condición de que el tetrahidropiridilo sea conectado al anillo A a través de un enlace carbono-carbono; X es



y se une al anillo de fenilo A para to el nitrógeno sustituyente, como se ilustra en la fórmula II;



II

Z es CH o N; D^1 y D^2 son cada uno hidrógeno o tomados juntos forman un doble enlace a un oxígeno; D^3 y D^4 son hidrógeno; E es N; con la condición de que E pueda no ser N si se cumplen las siguientes tres condiciones en forma simultánea: Q_a está ausente, Q_b está ausente, y R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a E es N; Q_a es CO; Q_b está ausente, -NH-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o C(O), con la condición de que Q_b pueda no ser C(O) si Q_a es C(O), y además siempre que Q_b pueda no ser -NH- si E es N y Q_a está ausente, además siempre que Q_b pueda no ser -NH- si R^3 es un grupo amino o radical aminocíclico en donde el punto de unión a Q_b es N; y R^3 es hidrógeno, piperidinilo, hidroxialquilamino, $(hidroxialquilo)_2$amino, alquilamino, dialquilamino, imidazolilo, 1-metilo imidazolilo, piridilo, N-óxido de piridilo, hidroxialquilo, -COOH, $-CONH_2$, -CN, $-SO_2CH_3$, $-NH_2$ o morfolinilo.

21.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, caracterizado además porque el compuesto se selecciona del grupo que consiste de: [4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-tiofen-2-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico, [4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(2-metil-tiofen-3-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico, [4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-(1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, [2-ciclohex-1-enil-4-(1,1-dioxo-hexahidro-$1\lambda^6$-tiopiran-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, [2-ciclohex-1-enil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico, [2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico, [2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-

tetrahidro-1λ^6-tiopiran-4-il)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, [4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-(1,1-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-1λ^6-tiopiran-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, [2'-metil-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico, [2'-fluoro-5-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-2-il]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico, ácido (4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonilo)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidin-1-il)-acético, [4-(1-carbamoilmetil-piperidin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, [2-(4-metil-ciclohex-1-enilo)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, [2-(4-metil-ciclohex-1-enilo)-4-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, {4-[1-(2-ciano-etil)-piperidin-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenilo)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metansulfonil-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, [2-ciclohex-1-enil-4-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, {2-ciclopent-1-enil-4-[1-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,

(2-ciclopent-1-enil-4-piperidin-4-il-fenilo)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, (2-ciclohex-1-enil-4-piperidin-4-il-fenilo)-amida de ácido 4-ciano-1H-pirrolo-2-carboxílico, [2-ciclohex-1-enil-4-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, [4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-pirrolo-2-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(1-oxi-piridin-3-carbonilo)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(1-oxi-piridin-4-carbonilo)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(3-morfolin-4-il-propionilo)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, amida de ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonilo)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidin-1-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(piridin-3-carbonilo)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, (2-hidroxi-etil)-amida de ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonilo)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-piperidin-1-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-3H-imidazol-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-4-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, (2-ciclohex-1-enil-4-{1-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-acetil]-piperidin-4-il}-fenilo)-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-3-il-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-metansulfonil-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-piridin-2-il-acetil)-piperidin-4-

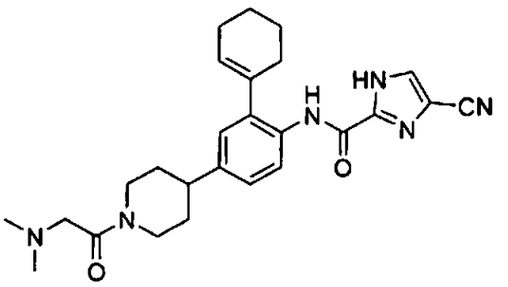
il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, [4-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, [2-ciclohex-1-enil-4-(1-{2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-acetil}-piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico,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

22.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, caracterizado además porque el compuesto se selecciona del grupo que consiste de: [4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(4-metil-tiofen-3-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-furan-2-carboxílico, sal de ácido trifluoroacético de [2-(4-metil-ciclohex-1-enilo)-4-piperidin-4-il-fenil]-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, sal de ácido trifluoroacético de {2-ciclopent-1-enil-4-[1-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, sal de ácido di-trifluoroacético de {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, {2-ciclohex-1-enil-4-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, y sal de ácido bis trifluoroacético de [2-ciclohex-1-enil-4-(cis-2,6-dimetil-

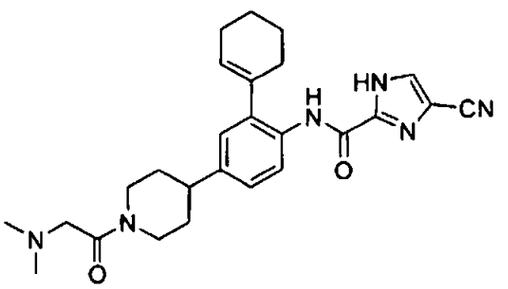
piperidin-4-il)-fenil]-amida de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico; y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

23.- Un método para reducir actividad de cinasa de FLT3 en una célula que comprende el paso de poner en contacto la célula con un compuesto de la presente invención:



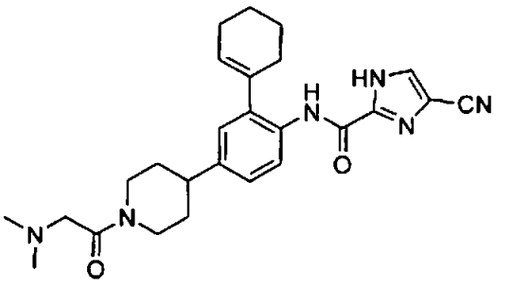
o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24.- Un método para inhibir actividad de cinasa de FLT3 en una célula que comprende el paso de poner en contacto la célula con un compuesto de la presente invención:



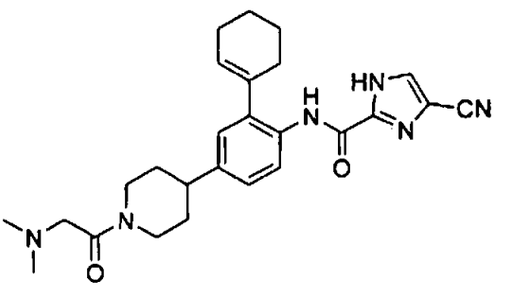
o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25.- Un método para reducir actividad de cinasa de FLT3 en un sujeto que comprende el paso de administrar un compuesto de la presente invención:



o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al sujeto.

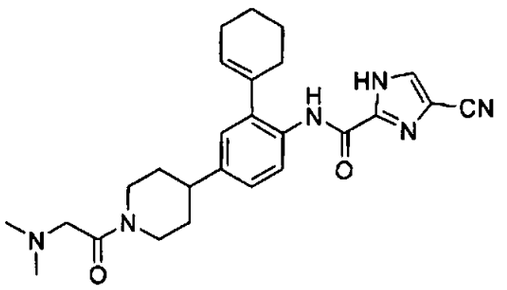
26.- Un método para inhibir actividad de cinasa de FLT3 en un sujeto que comprende el paso de administrar un compuesto de la presente invención:



o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al sujeto.

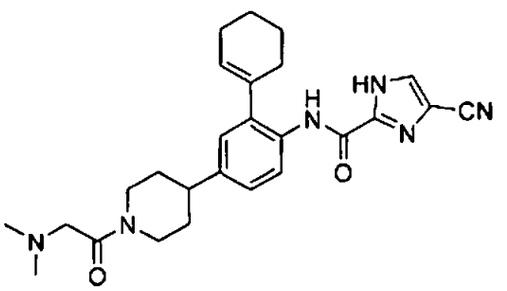
27.- Un método para prevenir en un sujeto un trastorno relacionado con FLT3 que comprende administrar al sujeto una cantidad profilácticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende

un compuesto de la presente invención:



o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

28.- Un método de tratamiento en un sujeto un trastorno relacionado con FLT3 que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención:



o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

29.- El método de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado además porque comprende adicionalmente la administración de un agente quimioterapéutico.

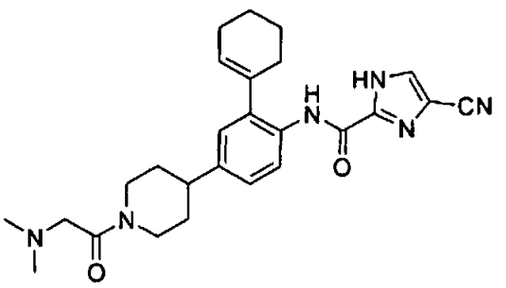
30.- El método de conformidad con la reivindicación 28,

caracterizado además porque comprende adicionalmente la administración de terapia génica.

31.- El método de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado además porque comprende adicionalmente la administración de inmunoterapia.

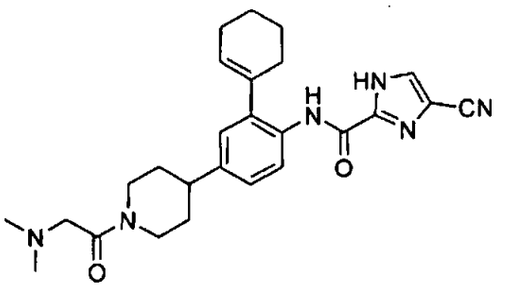
32.- El método de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado además porque comprende adicionalmente la administración de terapia de radiaciones.

33.- Un método para el tratamiento de un trastorno proliferativo de células en un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto de la presente invención:



o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad terapéuticamente efectiva por el suministro controlado mediante la liberación desde un dispositivo médico intraluminal de dicho compuesto.

34.- Un método para el tratamiento de un trastorno relacionado con FLT3 en un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto de la presente invención:

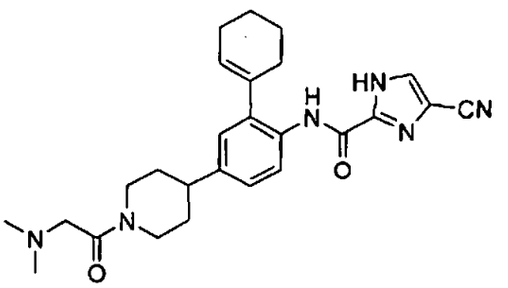


o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad terapéuticamente efectiva por el suministro controlado mediante la liberación desde un dispositivo médico intraluminal de dicho compuesto.

35.- El método de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado además porque dicho dispositivo médico intraluminal comprende un stent.

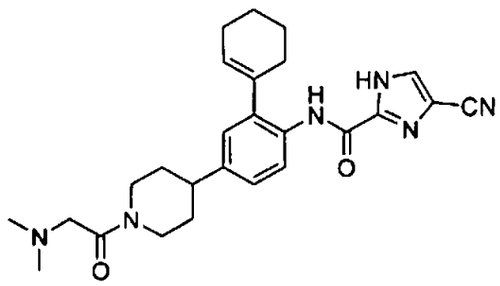
36.- El método de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado además porque dicho dispositivo médico intraluminal comprende un stent.

37.- Un método de tratamiento de un trastorno proliferativo de células que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención:



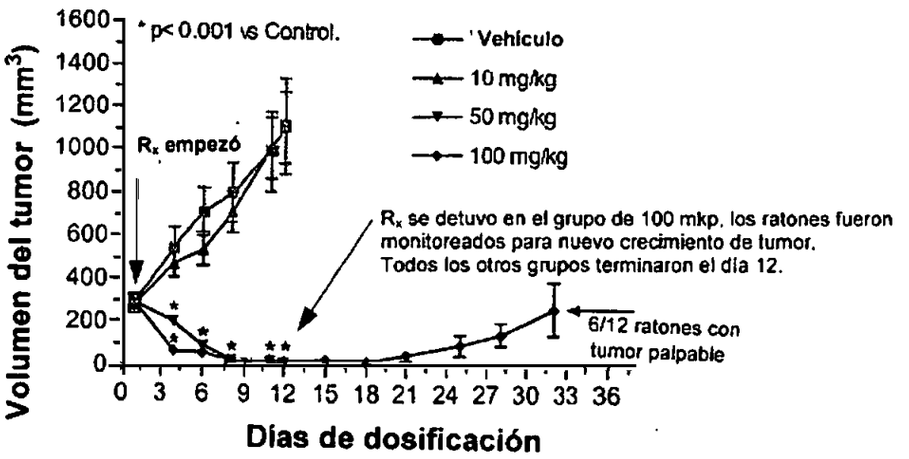
o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, conjugado a un agente usado como objetivo.

38.- Un método de tratamiento de un trastorno relacionado con FLT3 que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención:



o un solvato, hidrato, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, conjugado a un agente usado como objetivo.

Figura 1


* p< 0.001 vs Control.
Vehículo
10 mg/kg
50 mg/kg
100 mg/kg
Rx empezó
Rx se detuvo en el grupo de 100 mkp. los ratones fueron monitoreados para nuevo crecimiento de tumor. Todos los otros grupos terminaron el día 12.
6/12 ratones con tumor palpable
Volumen del tumor (mm3)
Días de dosificación
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36

308

Figura 2

Xenoinjertos de MV4(11) – Peso final del tumor después de 11 días de tratamiento con compuesto #38

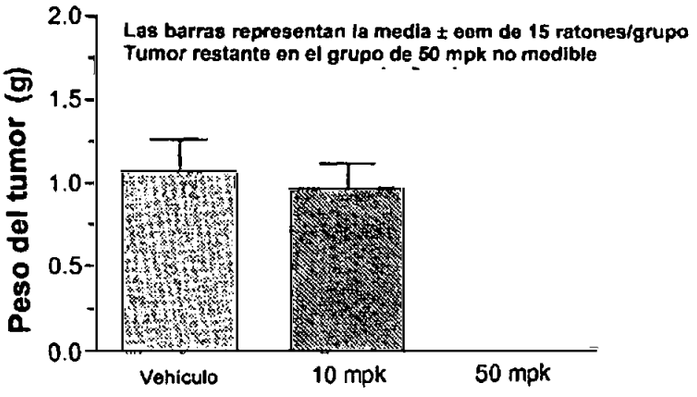
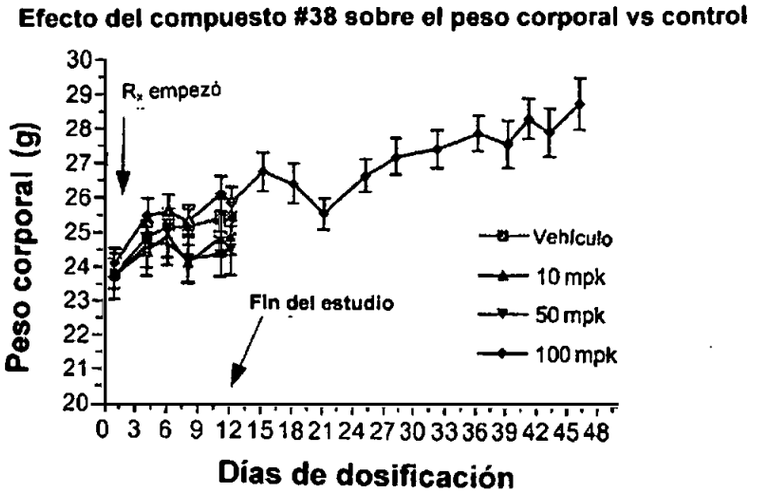
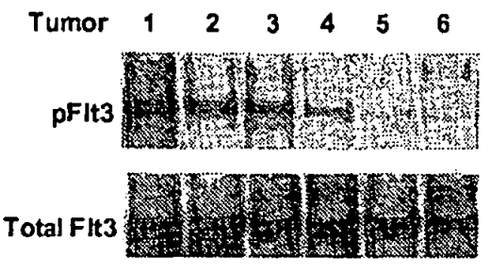


Figura 3


Efecto del compuesto #38 sobre el peso corporal vs control
Peso corporal (g)
Días de dosificación
Rx empezó
Fin del estudio
Vehículo
10 mpk
50 mpk
100 mpk
30
29
28
27
26
25
24
23
22
21
20
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36 39 42 45 48

310

Figura 4



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 mode] Version 3.51.009.184 MT/POP 20060701/0.20.5
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	PRD2549WOPCT
I	Title of Invention	METHOD OF INHIBITING FLT3 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 B-2340 Beerse Belgium
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No.	786-313-2000
II-9	Facsimile No.	732-524-2808
II-10	e-mail	AKriegsm@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)	BALLENTINE, Shelley, K.
III-1-5	Address	1985 Armstrong Drive Lansdale, PA 19446 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)	BAUMANN, Christian, Andrew
III-2-5	Address	231 Biddle Drive Exton, PA 19341 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, Jingsheng
III-3-5	Address	11 Fairwind Lane Exton, PA 19341 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
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)	ILLIG, Carl, R.
III-4-5	Address	25 Jonathan Drive, Phoenixville Phoenixville, PA 19460 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
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)	MEEGALLA, Saneth
III-5-5	Address	3822 Highland Drive Boothwyn, PA 19061 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)	RUDOLPH, M. Jonathan
III-6-5	Address	3820 West Brandon Way Doylestown, PA 18901-6232 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)	TUMAN, Robert, W.
III-7-5	Address	103 Homestead Court Chalfont, PA 18914 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)	WALL, Mark, J.
III-8-5	Address	221 Green Bank Way Harleysville, PA 19438 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)	WILSON, Kenneth
III-9-5	Address	639A S. Orange Street Media, PA 19063 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)	JOHNSON, Dana, L.
III-10-5	Address	1343 Lonely Cottage Road Upper Black Eddy, PA 18972 United States of America
III-10-6	State of nationality	US
III-10-7	State of residence	US
IV-1	**Agent or common representative; or address for correspondence** The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	JOHNSON, Philip, S
IV-1-2	Address	Johnson & Johnson One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, New Jersey 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	732-524-2368
IV-1-4	Facsimile No.	732-524-2808
IV-1-5	e-mail	AKriegsm@corus.jnj.com
IV-1-6	Agent's registration No.	27,200
IV-2	**Additional agent(s)**	agent
IV-2-1	Name (LAST, First)	KRIEGSMAN, Alana G.
IV-2-2	Address	Johnson & Johnson One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, New Jersey 08933 United States of America
IV-2-3	Telephone No.	732-524-1495
IV-2-4	Facsimile No.	732-524-2808
IV-2-5	e-mail	AKriegsm@corus.jnj.com
IV-2-6	Agent's registration No.	41,747
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.**	

315

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VI-1	**Priority claim of earlier national application**		
VI-1-1	Filing date	18 October 2005 (18.10.2005)	
VI-1-2	Number	60/727,687	
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**	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
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	180	-
IX-3	Claims	45	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	4	-
IX-7	TOTAL	236	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	**Figure of the drawings which should accompany the abstract**	Fig. 1	
IX-20	**Language of filing of the international application**	English	

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

X-1	Signature of applicant, agent or common representative	Alana Kriegsman
X-1-1	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
X-1-2	Name of signatory	Alana G. Kriegsman
X-1-3	Capacity	Proxy Holder

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/EP
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	

JP

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Original (for SUBMISSION)

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	**For receiving Office use only**	
0-1	International Application No.	
0-2	Date stamp of the receiving Office	

0-4	**Form PCT/RO/101 (Annex)** **PCT Fee Calculation Sheet**				
0-4-1	Prepared Using		PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.009.184 MT/FOP 20060701/0.20.5		
0-9	**Applicant's or agent's file reference**		PRD2549WOPCT		
2	**Applicant**		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.		
12	**Calculation of prescribed fees**		fee amount/multiplier	Total amounts (USD)	
12-1	Transmittal fee	T	⇨	300	
12-2-1	Search fee	S	⇨	2075	
12-2-2	International search to be carried out by		EP		
12-3	International filing fee (first 30 sheets)	i1	1211		
12-4	Remaining sheets		206		
12-5	Additional amount	(X)	13		
12-6	Total additional amount	i2	2678		
12-7	i1 + i2 =	i	3889		
12-12	EASY Filing reduction	R	-87		
12-13	Total international filing fee (i-R)	I	⇨	3802	
12-14	Fee for priority document Number of priority documents requested		1		
12-15	Fee per document	(X)	20		
12-16	Total priority document fee:	P	⇨	20	
12-17	**TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)**		⇨	6197	
12-19	**Mode of payment**		authorization to charge deposit account		
12-20	**Deposit account instructions** The receiving Office		United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)		
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above		✓		
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above		✓		
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document		✓		
12-21	Deposit account No.		10-0750/PRD2549WOPCT/AGK		
12-22	Date		17 October 2006 (17.10.2006)		
12-23	Name and signature		Alana G. Kriegsman, Proxy Holder, JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. Alana Kriegsman		

PCT

Original (for SUBMISSION)

13-2-7	Validation messages Contents	Green? A power of attorney or a copy of a general power of attorney may be required by the receiving Office unless at least one of the applicants signs the request form. Please contact the receiving Office for further information.
13-2-8	Validation messages Fees	Green? Please confirm that fee schedule utilized is the latest available

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
26 April 2007 (26.04.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/048088 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 31/4439 (2006.01) *A61K 31/497* (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) *A61K 31/5355* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2006/060028

(22) International Filing Date: 17 October 2006 (17.10.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/727,687 18 October 2005 (18.10.2005) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [US/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: BALLENTINE, Shelley, K. [US/US]; 1985 Armstrong Drive, Lansdale, PA 19446 (US). BAUMANN, Christian, Andrew [US/US]; 231 Biddle Drive, Exton, PA 19341 (US). CHEN, Jingsheng [US/US]; 11 Fairwind Lane, Exton, PA 19341 (US). ILLIG, Carl, R. [US/US]; 25 Jonathan Drive, Phoenixville, Phoenixville, PA 19460 (US). MEEGALLA, Saneth [US/US]; 3822 Highland Drive, Boothwyn, PA 19061 (US). RUDOLPH, M. Jonathan [US/US]; 3820 West Brandon Way, Doylestown, PA 18901-6232 (US). TUMAN, Robert, W. [US/US]; 103 Homestead Court, Chalfont, PA 18914 (US). WALL, Mark, J. [US/US]; 221 Green Bank Way, Harleysville, PA 19438 (US). WILSON, Kenneth [US/US]; 639A S. Orange Street, Media, PA 19063 (US). JOHNSON, Dana, L. [US/US]; 1343 Lonely Cottage Road, Upper Black Eddy, PA 18972 (US).

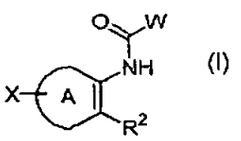
(74) Agents: JOHNSON, Philip, S et al.; Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, New Jersey 08933 (US).

(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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

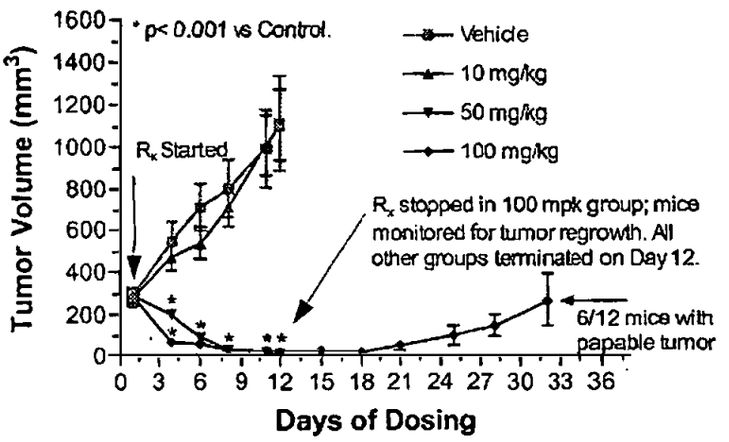
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

[Continued on next page]

(54) Title: METHOD OF INHIBITING FLT3 KINASE



(I)



(57) Abstract: A method of reducing or inhibiting kinase activity of FLT3 in a cell or a subject, and the use of such compounds for preventing or treating in a subject a cell proliferative disorder and/or disorders related to FLT3 using a compound of the present invention (I), or a solvate, hydrate, tautomer or pharmaceutically acceptable salt thereof. The present invention is further directed to methods for treating conditions such as cancers and other cell proliferative disorders.

WO 2007/048088 A2

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).

Published:

— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
26 April 2007 (26.04.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/048088 A3

(51) International Patent Classification:
A61K 31/4439 (2006.01) *A61K 31/5355* (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2006/060028

(22) International Filing Date: 17 October 2006 (17.10.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/727,687 18 October 2005 (18.10.2005) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.** [US/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BALLENTINE, Shelley, K.** [US/US]; 1985 Armstrong Drive, Lansdale, PA 19446 (US). **BAUMANN, Christian, Andrew** [US/US]; 231 Biddle Drive, Exton, PA 19341 (US). **CHEN, Jingsheng** [US/US]; 11 Fairwind Lane, Exton, PA 19341 (US). **ILLIG, Carl, R.** [US/US]; 25 Jonathan Drive, Phoenixville, Phoenixville, PA 19460 (US). **MEEGALLA, Sanath** [US/US]; 3822 Highland Drive, Boothwyn, PA 19061 (US). **RUDOLPH, M. Jonathan** [US/US]; 3820 West Brandon Way, Doylestown, PA 18901-6232 (US). **TUMAN, Robert, W.** [US/US]; 103 Homestead Court, Chalfont, PA 18914 (US). **WALL, Mark, J.** [US/US]; 221 Green Bank Way, Harleysville, PA 19438 (US). **WILSON, Kenneth** [US/US]; 639A S. Orange Street, Media, PA 19063 (US). **JOHNSON, Dana, L.** [US/US]; 1343 Lonely Cottage Road, Upper Black Eddy, PA 18972 (US).

(74) Agents: **JOHNSON, Philip, S** et al.; Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, New Jersey 08933 (US).

(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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

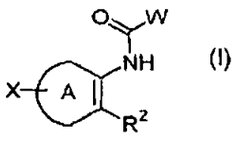
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, 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).

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

(88) Date of publication of the international search report:
7 June 2007

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: METHOD OF INHIBITING FLT3 KINASE



(I)

(57) Abstract: A method of reducing or inhibiting kinase activity of FLT3 in a cell or a subject, and the use of such compounds for preventing or treating in a subject a cell proliferative disorder and/or disorders related to FLT3 using a compound of the present invention (I), or a solvate, hydrate, tautomer or pharmaceutically acceptable salt thereof. The present invention is further directed to methods for treating conditions such as cancers and other cell proliferative disorders.

WO 2007/048088 A3

322

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/060028

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/4439 A61K31/454 A61K31/497 A61K31/5355 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
L,P, X	WO 2006/047277 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; ILLIG CARL [US]; BALLENTINE SHELLEY [US) 4 May 2006 (2006-05-04) page 4, line 5 - page 6, line 32 examples 1-59 example 38a table 1 abstract claim 30 --- -/--	1-10, 17-38

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
23 March 2007	05/04/2007

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Giacobbe, Simone

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

327

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/060028

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
L,E	WO 2006/138155 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; BAUMANN CHRISTIAN ANDREW [US]; GAUL MIC) 28 December 2006 (2006-12-28) page 1, paragraph 2 page 31, line 5 - page 32, line 15 page 48, line 30 - page 51, line 32 page 60, line 16 - page 66, line 17 page 85 - page 97 example 38 claims 1-50 page 204, line 13 - page 205, line 13	1-38
X	US 2005/113566 A1 (PLAYER MARK R [US] ET AL) 26 May 2005 (2005-05-26) example 6 claims 1-16	1-38

324

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/060028

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 3-38 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

325

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2006/060028

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006047277 A	04-05-2006	NONE	
WO 2006138155 A	28-12-2006	NONE	
US 2005113566 A1	26-05-2005	US 2006258666 A1 US 2005131022 A1	16-11-2006 16-06-2005

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

JOHNSON, Philip, S
Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, New Jersey 08933
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*	
12 September 2007 (12.09.2007)	
Applicant's or agent's file reference: PRD2549WOPCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No.: PCT/US2006/060028	International filing date *(day/month/year)*: 17 October 2006 (17.10.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
MEEGALLA, Saneth 3822 Highland Drive Boothwyn, PA 19061 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

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

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
MEEGALLA, Saneth, K. 3822 Highland Drive Boothwyn, PA 19061 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Ben Helal Najib
Facsimile No. +41 22 338 70 80	e-mail pt11.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 11

Form PCT/IB/306 (October 2005) I/DDVRWLC70

327

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

JOHNSON, Philip, S
Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, New Jersey 08933
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
20 March 2008 (20.03.2008)

Applicant's or agent's file reference
PRD2549WOPCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2006/060028

International filing date *(day/month/year)*
17 October 2006 (17.10.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address
MEEGALLA, Saneth, K.
3822 Highland Drive
Boothwyn, PA 19061
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
Teleprinter No.:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

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

Name and Address
MEEGALLA, Sanath, K.
3822 Highland Drive
Boothwyn, PA 19061
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
Teleprinter No.:

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

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

Facsimile No. +41 22 338 87 20

Authorized officer
Valente Gabriela
e-mail pt03.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 03

728

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

JOHNSON, Philip, S
Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, New Jersey 08933
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
20 March 2008 (20.03.2008)

Applicant's or agent's file reference
PRD2549WOPCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2006/060028

International filing date *(day/month/year)*
17 October 2006 (17.10.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address
CHEN, Jingsheng
11 Fairwind Lane
Exton, PA 19341
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
Teleprinter No.:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

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

Name and Address
CHEN, Jinsheng
11 Fairwind Lane
Exton, PA 19341
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
Teleprinter No.:

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

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

Facsimile No. +41 22 338 87 20

Authorized officer
Valente Gabriela
e-mail pt03.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 03

329

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

RECEIVED
APR 10 2007
J&J PAT. DKT. SECTION

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing (day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/US2006/060028	17.10.2006	18.10.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K31/4439 A61K31/454 A61K31/497 A61K31/5355 A61P35/00

Applicant
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Giacobbe, Simone Telephone No. +49 89 2399-8463

Form (PCT/ISA/237) (Cover Sheet) (April 2005)

330

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☑ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

      ☐ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   c. time of filing/furnishing:

      ☐ contained in the international application as filed.

      ☐ filed together with the international application in electronic form.

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☐ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43*bis*.1 and 64.1) is the claimed priority date.

2. ☒ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 3-38 (IA only)

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 3-38 (IA only) relate to the following subject matter which does not require an international search *(specify)*:

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	11-16
	No:	Claims	1-10,17-38
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-38
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1,2
	No:	Claims	3-38

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)

see form 210

333

1. Section II

The present application claims priority from a document that does not represent the first disclosure of the invention, and therefore the claimed priority is not considered to be valid. Both WO2006/047277 and WO2006/138155 already disclose in part or entirely the present invention, and both claim priority to applications that were filed before the present priority date of 18.10.2005. It is stressed that in the evaluation of the relevant disclosure the specific kinase being inhibited has been disregarded: what matters is what compounds are used for the treatment of which disease.

2. Section III

Claims 3-38 are directed to a method of treatment of the human/animal body by therapy. Such subject-matter is considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT, and therefore no opinion shall be formulated with respect to industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT). However an opinion shall be formulated with respect to novelty and inventive step based on the alleged effects of the compounds/compositions.

3. Section V

3.1 Cited Documents

The following documents (D) are referred to in this Opinion; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

D1: WO 2006/047277 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; ILLIG CARL [US]; BALLENTINE SHELLEY [US) 4 May 2006

D2: US 2005/113566 A1 (PLAYER MARK R [US] ET AL) 26 May 2005

Unless otherwise indicated reference is hereafter made to the passages cited in the Search Report.

3.2 The prior art

WO 2006/047277 A: The document claims an older priority for the use of the same molecules for the treatment of at least partially the same diseases. For the commonly named diseases this document invalidates the claimed priority, and is also novelty-descrying because published before the then relevant filing date, i.e. 17.10.2006

US 2005/113566 A1: The document discloses kinase inhibitors differing from the ones presently claimed by the absence of the 'X' substituent as presently defined.

3.3 Art 33(2) PCT (Novelty)

The subject-matter of claims 1-10 and 17-38 of the present application does not meet the requirements of Article 33(2) PCT.

The subject-matter of these claims is anticipated by document D1, which is relevant prior art for the establishment of the novelty since priority has not been validly claimed.

3.4 Art 33(3) PCT (Inventive step)

The subject-matter of claims 1-38 of the present application does not meet the requirements of Article 33(3) PCT.

The presently claimed molecules appear to represent on obvious alternative to the molecules described for the same purpose in the cited passages of document D2.

3.5 Art 33(4) PCT (Industrial applicability)

As stated above, no opinion is given on the question of whether present claims 3-38 are industrially applicable since their patentability is *inter alia* dependent upon their formulation as well as upon national and regional laws and no unifying criteria is provided in this field by the PCT.

4. Section VI

Other cited documents (Rule 70.10 PCT)

Patent number	Filing date	Priority date	Publication date
WO 2006/138155	7.6.2006	10.6.2006	28.12.2006

The document anticipates in full the content of the present application. As far as the priority claim is not valid it constitutes a relevant prior right.

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

APPL NO.	FILING OR 371 (c) DATE	ART UNIT	FIL FEE REC'D	ATTY.DOCKET NO	DRAWINGS	TOT CLMS	IND CLMS
60/727,687	10/18/2005		950	PRD-2549USPSP	4		

CONFIRMATION NO. 9739

000027777
PHILIP S. JOHNSON
JOHNSON & JOHNSON
ONE JOHNSON & JOHNSON PLAZA
NEW BRUNSWICK, NJ 08933-7003

FILING RECEIPT

RECEIVED
NOV 14 2005
JJ PATENT SECTION

GC000000017431855

Date Mailed: 11/10/2005

Receipt is acknowledged of this provisional Patent Application. It will not be examined for patentability and will become abandoned not later than twelve months after its filing date. Be sure to provide the U.S. APPLICATION NUMBER, FILING DATE, NAME OF APPLICANT, and TITLE OF INVENTION when inquiring about this application. Fees transmitted by check or draft are subject to collection. Please verify the accuracy of the data presented on this receipt. **If an error is noted on this Filing Receipt, please mail to the Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria Va 22313-1450. Please provide a copy of this Filing Receipt with the changes noted thereon. If you received a "Notice to File Missing Parts" for this application, please submit any corrections to this Filing Receipt with your reply to the Notice. When the USPTO processes the reply to the Notice, the USPTO will generate another Filing Receipt incorporating the requested corrections (if appropriate).**

Applicant(s)

Shelley K. Ballentine, Lansdale, PA;
Christian Baumann, Exton, PA;
Jinsheng Chen, Exton, PA;
Carl R. Illig, Phoenixville, PA;
Saneth Meegalla, Boothwyn, PA;
M. Jonathan Rudolph, Doylestown, PA;
Robert Tuman, Chalfont, PA;
Mark J. Wall, Harleysville, PA;
Ken Wilson, Media, PA;

Power of Attorney:
Alana Kriegsman--41747

If Required, Foreign Filing License Granted: 11/09/2005

The country code and number of your priority application, to be used for filing abroad under the Paris Convention, is US60/727,687

Projected Publication Date: None, application is not eligible for pre-grant publication

Non-Publication Request: No

Early Publication Request: No

330

Title

Method of inhibiting FLT3 kinase

PROTECTING YOUR INVENTION OUTSIDE THE UNITED STATES

Since the rights granted by a U.S. patent extend only throughout the territory of the United States and have no effect in a foreign country, an inventor who wishes patent protection in another country must apply for a patent in a specific country or in regional patent offices. Applicants may wish to consider the filing of an international application under the Patent Cooperation Treaty (PCT). An international (PCT) application generally has the same effect as a regular national patent application in each PCT-member country. The PCT process **simplifies** the filing of patent applications on the same invention in member countries, but **does not result** in a grant of "an international patent" and does not eliminate the need of applicants to file additional documents and fees in countries where patent protection is desired.

Almost every country has its own patent law, and a person desiring a patent in a particular country must make an application for patent in that country in accordance with its particular laws. Since the laws of many countries differ in various respects from the patent law of the United States, applicants are advised to seek guidance from specific foreign countries to ensure that patent rights are not lost prematurely.

Applicants also are advised that in the case of inventions made in the United States, the Director of the USPTO must issue a license before applicants can apply for a patent in a foreign country. The filing of a U.S. patent application serves as a request for a foreign filing license. The application's filing receipt contains further information and guidance as to the status of applicant's license for foreign filing.

Applicants may wish to consult the USPTO booklet, "General Information Concerning Patents" (specifically, the section entitled "Treaties and Foreign Patents") for more information on timeframes and deadlines for filing foreign patent applications. The guide is available either by contacting the USPTO Contact Center at 800-786-9199, or it can be viewed on the USPTO website at http://www.uspto.gov/web/offices/pac/doc/general/index.html.

For information on preventing theft of your intellectual property (patents, trademarks and copyrights), you may wish to consult the U.S. Government website, http://www.stopfakes.gov. Part of a Department of Commerce initiative, this website includes self-help "toolkits" giving innovators guidance on how to protect intellectual property in specific countries such as China, Korea and Mexico. For questions regarding patent enforcement issues, applicants may call the U.S. Government hotline at 1-866-999-HALT (1-866-999-4158).

LICENSE FOR FOREIGN FILING UNDER
Title 35, United States Code, Section 184
Title 37, Code of Federal Regulations, 5.11 & 5.15

GRANTED

The applicant has been granted a license under 35 U.S.C. 184, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" followed by a date appears on this form. Such licenses are issued in all applications where the conditions for issuance of a license have been met, regardless of whether or not a license may be required as set forth in 37 CFR 5.15. The scope and limitations of this license are set forth in 37 CFR 5.15(a) unless an earlier license has been issued under 37 CFR 5.15(b). The license is subject to revocation upon written notification. The date indicated is the effective date of the license, unless an earlier license of similar scope has been granted under 37 CFR 5.13 or 5.14.

This license is to be retained by the licensee and may be used at any time on or after the effective date thereof unless it is revoked. This license is automatically transferred to any related applications(s) filed under 37 CFR 1.53(d). This license is not retroactive.

337

The grant of a license does not in any way lessen the responsibility of a licensee for the security of the subject matter as imposed by any Government contract or the provisions of existing laws relating to espionage and the national security or the export of technical data. Licensees should apprise themselves of current regulations especially with respect to certain countries, of other agencies, particularly the Office of Defense Trade Controls, Department of State (with respect to Arms, Munitions and Implements of War (22 CFR 121-128)); the Bureau of Industry and Security, Department of Commerce (15 CFR parts 730-774); the Office of Foreign Assets Control, Department of Treasury (31 CFR Parts 500+) and the Department of Energy.

NOT GRANTED

No license under 35 U.S.C. 184 has been granted at this time, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" DOES NOT appear on this form. Applicant may still petition for a license under 37 CFR 5.12, if a license is desired before the expiration of 6 months from the filing date of the application. If 6 months has lapsed from the filing date of this application and the licensee has not received any indication of a secrecy order under 35 U.S.C. 181, the licensee may foreign file the application pursuant to 37 CFR 5.15(b).

338

DOCKET NO. PRD-2549 USPSP
Joint Inventors

ASSIGNMENT

Serial No. 60/727,687
Filed October 18, 2005

WHEREAS, Shelley K. BALLENTINE, Christian Andrew BAUMANN, Jinsheng CHEN, Carl R. ILLIG, Saneth MEEGALLA, M. Jonathan RUDOLPH, Robert W. TUMAN, Mark J. WALL Kenneth WILSON, and Dana L. Johnson, residing at 1985 Armstrong Drive, Lansdale, PA 19446, 231 Biddle Drive, Exton, Pennsylvania 19341, 11 Fairwind Lane, Exton, PA 19341, 25 Jonathan Drive, Phoenixville, PA 19460, 3822 Highland Drive, Boothwyn, PA 19061, 3820 West Brandon Way, Doylestown, PA 18901-6232, 103 Homestead Court, Chalfont, PA 19814, 221 Green Bank Way, Harleysville, PA 19438, 639A S. Orange Street, Media, PA 19063 and 1343 Lonely Cottage Road, Upper Black Eddy, PA 18972, (hereinafter called "Assignors"), have made certain new and useful inventions or discoveries relating to

METHOD OF INHIBITING FLT3 KINASE

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

WHEREAS, Janssen Pharmaceutica, N.V., a company under the law 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 to them moving, 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;

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.

IN TESTIMONY WHEREOF, Assignor has hereunto set his hand and seal this 21 day of Feb, 2006.

Shelley K Ballentine (L.S.)
Shelley K. Ballentine

STATE OF Pennsylvania)
) ss.
COUNTY OF Chester)

BE IT REMEMBERED, That on this 21st day of Feb., 2006 before me, a Notary Public, personally appeared Shelley K. Ballentine, 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/her the contents thereof, he/she did acknowledge that he/she signed, sealed, and delivered the same as his/her voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.

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

Geraldine F. Cooney
Notary Public

IN TESTIMONY WHEREOF, Assignor has hereunto set his hand and seal this 16th day of Feb, 2006.

Christian Andrew Baumann (L.S.)
Christian Andrew Baumann

STATE OF Pennsylvania)
) ss.
COUNTY OF Chester)

BE IT REMEMBERED, That on this 16th day of Feb, 2006, before me, a Notary Public, personally appeared Christian Andrew Baumann, 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/her the contents thereof, he/she did acknowledge that he/she signed, sealed, and delivered the same as his/her 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 21st day of Feb. , 2006 .

(L.S.)
Jingsheng Chen

STATE OF Pennsylvania)
) ss.
COUNTY OF Chester)

BE IT REMEMBERED, That on this 21st day of Feb. , 2006, before me, a Notary Public, personally appeared Jingsheng 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/her the contents thereof, he/she did acknowledge that he/she signed, sealed, and delivered the same as his/her voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.

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

Geraldine F. Cooney
Notary Public

IN TESTIMONY WHEREOF, Assignor has hereunto set his hand and seal this 16th day of FEB , 2006 .

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

STATE OF Pennsylvania)
) ss.
COUNTY OF Chester)

BE IT REMEMBERED, That on this 16th day of Feb , 2006, 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/her the contents thereof, he/she did acknowledge that he/she signed, sealed, and delivered the same as his/her 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 16 day of Feb, 2006.

_____ (L.S.)
Sangth Meegalla

STATE OF Pennsylvania)
) ss.
COUNTY OF Chester)

BE IT REMEMBERED, That on this 16th day of Feb., 2006, before me, a Notary Public, personally appeared Sangeth 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/her the contents thereof, he/she did acknowledge that he/she signed, sealed, and delivered the same as his/her 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

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

_____ (L.S.)
M. Jonathan Rudolph

STATE OF)
) ss.
COUNTY OF)

BE IT REMEMBERED, That on this day of , 200 , 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/her the contents thereof, he/she did acknowledge that he/she signed, sealed, and delivered the same as his/her voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Notary Public

IN TESTIMONY WHEREOF, Assignor has hereunto set his hand and seal this 22 day of February, 2006.

Robert W. Tuman (L.S.)
Robert W. Tuman

STATE OF Pennsylvania
) ss.
COUNTY OF Montgomery

BE IT REMEMBERED, That on this 22 day of Feb, 2006, before me, a Notary Public, personally appeared Robert W. Tuman, 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/her the contents thereof, he/she did acknowledge that he/she signed, sealed, and delivered the same as his/her voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Maria I. Shchuka
Notary Public

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA
Notarial Seal
Maria I. Shchuka, Notary Public
Lower Gwynedd Twp., Montgomery County
My Commission Expires Apr. 14, 2007
Member, Pennsylvania Association of Notaries

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

(L.S.)
Mark J. Wall

STATE OF)
) ss.
COUNTY OF)

BE IT REMEMBERED, That on this day of , 200 , 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/her the contents thereof, he/she did acknowledge that he/she signed, sealed, and delivered the same as his/her voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

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

_____ (L.S.)
Robert W. Tuman

STATE OF)
) ss.
COUNTY OF)

BE IT REMEMBERED, That on this day of , 200 , before me, a Notary Public, personally appeared Robert W. Tuman, 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/her the contents thereof, he/she did acknowledge that he/she signed, sealed, and delivered the same as his/her voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Notary Public

IN TESTIMONY WHEREOF, Assignor has hereunto set his hand and seal this 21 day of Feb , 2006.

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

STATE OF PENNSYLVANIA)
) ss.
COUNTY OF CHESTER)

BE IT REMEMBERED, That on this 21st day of Feb., 2006, 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/her the contents thereof, he/she did acknowledge that he/she signed, sealed, and delivered the same as his/her 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

345

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

_____ (L.S.)
Kenneth Wilson

STATE OF)
) ss.
COUNTY OF)

BE IT REMEMBERED, That on this day of , 200 , before me, a Notary Public, personally appeared Kenneth 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/her the contents thereof, he/she did acknowledge that he/she signed, sealed, and delivered the same as his/her voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Notary Public

IN TESTIMONY WHEREOF, Assignor has hereunto set his hand and seal this 22 day of Feb , 2006 .

Dana L. Johnson (L.S.)
Dana L. Johnson

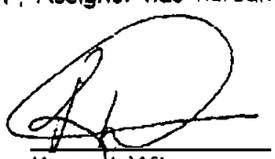
STATE OF Pennsylvania
) ss.
COUNTY OF Montgomery

BE IT REMEMBERED, That on this 22 day of Feb , 2006, before me, a Notary Public, personally appeared Dana L. Johnson, 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/her the contents thereof, he/she did acknowledge that he/she signed, sealed, and delivered the same as his/her voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Maria I. Shchuka
Notary Public

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA
Notarial Seal
Maria I. Shchuka, Notary Public
Lower Gwynedd Twp., Montgomery County
My Commission Expires Apr. 14, 2007
Member, Pennsylvania Association of Notaries

IN TESTIMONY WHEREOF, Assignor has hereunto set his hand and seal this 18 day of March, 2008.



(L.S.)
Kenneth Wilson

STATE OF PA.)
) ss.
COUNTY OF MONTGOMERY)

BE IT REMEMBERED, That on this 18th day of March, 2008, before me, a Notary Public, personally appeared Kenneth 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/her the contents thereof, he/she did acknowledge that he/she signed, sealed, and delivered the same as his/her voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.

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

Geraldine F. Cooney
Notary Public

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

(L.S.)
Dana L. Johnson

STATE OF)
) ss.
COUNTY OF)

BE IT REMEMBERED, That on this day of , 200 , before me, a Notary Public, personally appeared Dana L. Johnson, 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/her the contents thereof, he/she did acknowledge that he/she signed, sealed, and delivered the same as his/her voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

347

DOCKET NO. PRD-2549 USPSP
Joint Inventors

ASSIGNMENT

Serial No. 60/727,687
Filed October 18, 2005

WHEREAS, Shelley K. BALLENTINE, Christian Andrew BAUMANN, Jinsheng CHEN, Carl R. ILLIG, Saneth MEEGALLA, M. Jonathan RUDOLPH, Robert W. TUMAN, Mark J. WALL Kenneth WILSON, and Dana L. Johnson, residing at 1985 Armstrong Drive, Lansdale, PA 19446, 231 Biddle Drive, Exton, Pennsylvania 19341, 11 Fairwind Lane, Exton, PA 19341, 25 Jonathan Drive, Phoenixville, PA 19460, 3822 Highland Drive, Boothwyn, PA 19061, 3820 West Brandon Way, Doylestown, PA 18901-6232, 103 Homestead Court, Chalfont, PA 19814, 221 Green Bank Way, Harleysville, PA 19438, 639A S. Orange Street, Media, PA 19063 and 1343 Lonely Cottage Road, Upper Black Eddy, PA 18972, (hereinafter called "Assignors"), have made certain new and useful inventions or discoveries relating to

METHOD OF INHIBITING FLT3 KINASE

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

WHEREAS, Janssen Pharmaceutica, N.V., a company under the law 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 to them moving, 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;

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.

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

_____ (L.S.)
Shelley K. Ballentine

STATE OF)
) ss.
COUNTY OF)

BE IT REMEMBERED, That on this day of , 200 , before me, a Notary Public, personally appeared Shelley K. Ballentine, 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/her the contents thereof, he/she did acknowledge that he/she signed, sealed, and delivered the same as his/her voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Notary Public

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

_____ (L.S.)
Christian Andrew Baumann

STATE OF)
) ss.
COUNTY OF)

BE IT REMEMBERED, That on this day of , 200 , before me, a Notary Public, personally appeared Christian Andrew Baumann, 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/her the contents thereof, he/she did acknowledge that he/she signed, sealed, and delivered the same as his/her voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Notary Public

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

_____ (L.S.)
Jingsheng Chen

STATE OF)
) ss.
COUNTY OF)

BE IT REMEMBERED, That on this day of , 200 , before me, a Notary Public, personally appeared Jingsheng 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/her the contents thereof, he/she did acknowledge that he/she signed, sealed, and delivered the same as his/her voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Notary Public

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

_____ (L.S.)
Carl R. Illig

STATE OF)
) ss.
COUNTY OF)

BE IT REMEMBERED, That on this day of , 200 , 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/her the contents thereof, he/she did acknowledge that he/she signed, sealed, and delivered the same as his/her voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Notary Public

350

351

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

500489856A

MARCH 19, 2008

PTAS

PHILIP S. JOHNSON, ESQ.
ONE JOHNSON & JOHNSON PLAZA
NEW BRUNSWICK, NJ 08933

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 03/18/2008 REEL/FRAME: 020663/0873
NUMBER OF PAGES: 16

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).
DOCKET NUMBER: PRD-2549USPSP

ASSIGNOR: BALLENTINE, SHELLEY K	DOC DATE: 02/21/2006
ASSIGNOR: BAUMANN, CHRISTIAN ANDREW	DOC DATE: 02/16/2006
ASSIGNOR: CHEN, JINSHENG	DOC DATE: 02/21/2006
ASSIGNOR: ILLIG, CARL R	DOC DATE: 02/16/2006
ASSIGNOR: MEEGALLA, SANATH	DOC DATE: 02/16/2006
ASSIGNOR: TUMAN, ROBERT W	DOC DATE: 02/22/2006

354

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

03/18/2008
500489856

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT

CONVEYING PARTY DATA

Name	Execution Date
Shelley K Ballentine	02/21/2006
Christian Andrew Baumann	02/16/2006
Jinsheng Chen	02/21/2006
Carl R Illig	02/16/2006
Sanath Meegalla	02/16/2006
Robert W Tuman	02/22/2006
Mark J Wall	02/21/2006
Dana L Johnson	02/22/2006
M Jonathan Rudolph	03/08/2008
Kenneth Wilson	03/18/2008

RECEIVING PARTY DATA

Name:	Janssen Pharmaceutica N.V.
Street Address:	Turnhoutseweg 30
City:	Beerse
State/Country:	BELGIUM
Postal Code:	B-2340

CH: $40.00 60727687

PROPERTY NUMBERS Total: 1

Property Type	Number
Application Number:	60727687

CORRESPONDENCE DATA

Fax Number: (732)524-2808
Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.
Phone: 7325241495
Email: JNJUSPATENT@CORUS.JNJ.COM
Correspondent Name: Philip S. Johnson, Esq.
Address Line 1: One Johnson & Johnson Plaza

359

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-040087- -00000-0000
Fecha: 2008-04-21 15:51:40 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 358

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

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

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 [ ]

Claudia M Neva Cortes
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

360

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
ESCOBAR URIBE JIMENA
Apoderado(a) y/o Representante de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

REFERENCIA	Radicación No.	8 40087
	Solicitud internacional	PCT/US2006/060028
	Fecha inicio fase nacional	18/05/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	7756

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 13 JUN. 2008
adpa11