



Organización y
Ejecución CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PCT

PATENTE DE INVENCION

08-116273

1. EXPEDIENTE No.

4. TÍTULO

INHIBIDORES DE CINASA C-FMS.

1. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 401/12

1. SOLICITANTE

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO

BEERSE, BELGICA

4. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

2. BOGOTÁ, D. C.,



No. 08-116273- -00000-0000

Fecha: 2008-10-30 15:08:39
Tra 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASE NACIONAL
Folios: 199

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capitulo I

☐

Capitulo 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. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/066868

Fecha 18 de abril de 2007

Publicación Internacional No. WO 2007/124319 A1

Fecha 1 de noviembre de 2007

6 TITULO (54)

INHIBIDORES DE CINASA C-FMS.

7 Clasificación Internacional (51)

C07D 401/12

A61K 31/41 A61P 13/00

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Estados Unidos de América

(32) Fecha
20 de abril de 2006

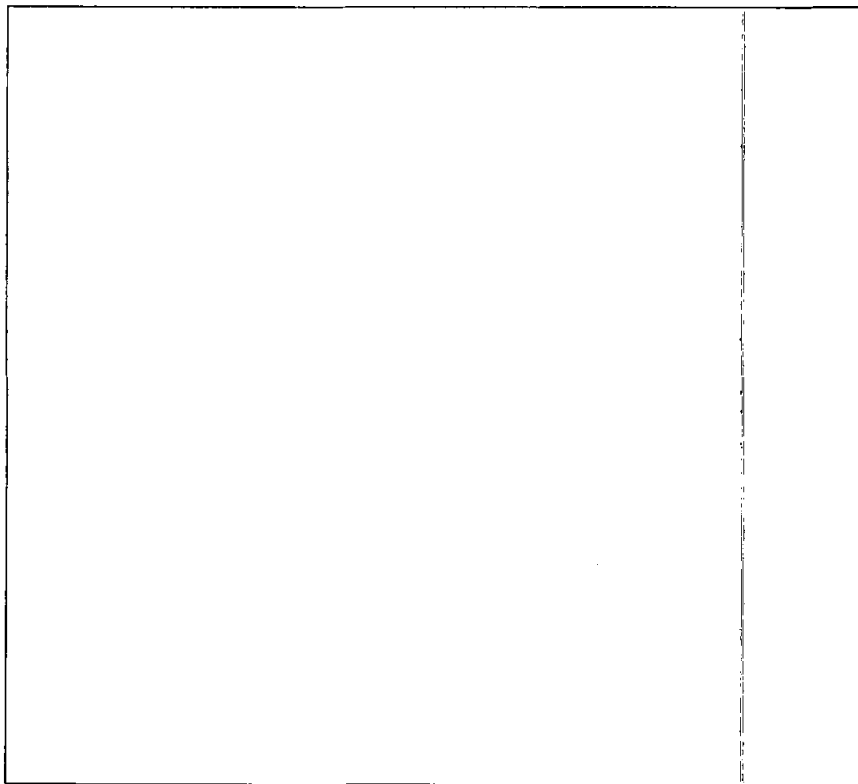
(31) Número de Solicitud
60/793,667

9 Comprobante d pago No. 08 - 83,378

F cha 22 d octubre d 2008

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

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 83,378
FECHA : OCTUBRE 22 DE 2008

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

Act. 411 PRESENTACION
Folios: 199
Lvs: 378 FASELACIONALI
Fecha: 2008-10-30 15:08:39 Dep. 2020 NULCACIONAL
No. 08-116273--00000-0000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	94343303	21/10/2008	49,440,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P-1597

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **ILLIG, Carl, R.**
(25 Jonathan Drive, Phoenixville, Pennsylvania 19460, Estados Unidos de América);
- 2.) **BALLENTINE, Shelley, K.**
(1985 Armstrong Drive, Lansdale, Pennsylvania 19446, Estados Unidos de América);
- 3.) **CHEN, Jinsheng**
(11 Fairwind Lane, Exton, Pennsylvania 19341, Estados Unidos de América);
- 4.) **DESJARLAIS, Renee, Louise**
(11 Cornwall Circle, Saint Davids, Pennsylvania 19087, Estados Unidos de América);
- 5.) **MEEGALLA, Sanath, K.**
(3822 Highland Drive, Boothwyn, Pennsylvania 19061, Estados Unidos de América);
- 6.) **TOMCZUK, Bruce, E.**
(333 Sonnet Lane, Collegeville, Pennsylvania 19426, Estados Unidos de América);
- 7.) **WALL, Mark**
(36 W Mill Rd, Flourtown, Pennsylvania 19031, Estados Unidos de América);
- 8.) **WILSON, Kenneth**
(119 Valley Place, Media, Pennsylvania 19063, Estados Unidos de América).

INHIBIDORES DE CINASA C-FMS**RESUMEN**

La invención se dirige a compuestos de fórmula I: en donde Z, X, J, R² y W se establecen en la especificación, así como también solvatos, hidratos, tautómeros y sus sales farmacéuticamente, que inhiben la proteína tirosina cinasa, especialmente la cinasa C-FMS. También se proporcionan métodos para tratar enfermedades autoinmunes; y enfermedades con un componente inflamatorio; tratar metástasis de cáncer de ovario, cáncer uterino, cáncer de mama, cáncer de próstata, carcinoma broncopulmonar, cáncer de colon, cáncer de estómago, tricoleucemia; y tratar dolor, que incluye dolor óseo originado por metástasis de tumor u osteoartritis, o dolor visceral, inflamatorio, y neurogénico; así como también osteoporosis, enfermedad de Paget, y otras enfermedades en las que la resorción ósea media la morbilidad que incluye artritis reumatoide, y otras formas de artritis inflamatoria, osteoartritis, falla de prótesis, sarcoma osteolítico, mieloma, y metástasis de tumor al hueso con los compuestos de la fórmula I.

INHIBIDORES DE CINASA C-FMS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD RELACIONADA.

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional Estadounidense No de Series 60/793,667, presentada en Abril 20, 2006, cuyos contenidos se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

ANTECEDENTE DE LA INVENCION

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

Las proteínas cinasas son enzimas que sirven como componentes claves de las rutas de transducción de señal al catalizar la transferencia del fosfato terminal de adenosina 5'-trifosfato (ATP) al grupo hidroxilo de los residuos tirosina, serina y treonina de proteínas. Como una consecuencia los inhibidores de la proteína cinasa y los sustratos son herramientas valiosas para evaluar las consecuencias fisiológicas de la activación de la proteína cinasa. La sobreexpresión o expresión inapropiada de las proteínas cinasas normales o mutantes en mamíferos se ha demostrado que juega un papel significativo en el desarrollo de muchas enfermedades, que incluyen cáncer y diabetes.

5

Las proteínas cinasas se pueden dividir en dos clases. Aquellas que preferencialmente fosforilan los residuos tirosina (proteínas tirosina cinasas) y aquellas que preferencialmente fosforilan los residuos serina y/o treonina (proteínas serina/treonina cinasas). Las proteínas tirosina cinasas desarrollan diversas funciones que varían de la estimulación del crecimiento celular y la diferenciación para detener la proliferación celular. Ellas se pueden clasificar como receptores de proteína tirosina cinasas o proteína tirosina cinasas intracelulares. El receptor de proteína tirosina cinasas, que posee un dominio de unión de ligando extracelular y un dominio catalítico intracelular con actividad tirosina cinasa intrínseca, se distribuyen entre 20 subfamilias.

Los receptores de tirosina cinasas de la familia del factor de crecimiento epidérmico ("EGF"), que incluyen los receptores HER-1, HER-2/neu y HER-3, contienen un dominio de unión extracelular, un dominio de transmembrana y un dominio catalítico citoplásmico intracelular. La unión del receptor conduce a la iniciación de múltiples, procesos de fosforilación dependientes de múltiples tirosina cinasa intracelulares, que finalmente resulta en la transcripción del oncogén. Los cánceres de mama, colorectales y de próstata han estado ligados a esta familia de receptores.

El receptor de insulina ("IR") y el receptor del factor de crecimiento I similar a insulina ("IGF-1R") se relacionan estructuralmente y funcionalmente pero ejercen distintos

efectos biológicos. La sobreexpresión IGF-1R se ha asociado con el cáncer de mama.

Los receptores del factor de crecimiento derivado de plaqueta ("PDGF") median las respuestas celulares que incluyen la proliferación, migración y supervivencia e incluyen el PDGFR, el receptor del factor de células madre (c-kit) y c-fms. Estos receptores han estado ligados a enfermedades tales como aterosclerosis, fibrosis y vitreoretinopatía proliferativa.

Los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos ("FGR") consiste de cuatro receptores que son responsables de la producción de los vasos sanguíneos, para el crecimiento de extremidades, y para el crecimiento y diferenciación de numerosos tipos celulares.

El factor de crecimiento endotelial vascular ("VEGF"), un potente mitógeno de las células endoteliales, se produce en cantidades elevadas por muchos tumores, que incluyen carcinomas de ovario. Los receptores conocidos para el VEGFR se designan como VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR), VEGFR-3 (Flt-4). Un grupo de receptores relacionados, cinasas tie-1 y tie-2, se han identificado en las células hematopoyética y de endotelio vascular. Los receptores VEGF se han ligado a la vasculogenia y angiogenia.

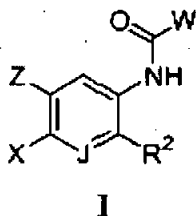
Las proteínas tirosina cinasas intracelulares también se conocen como proteínas tirosina cinasas no receptoras. Más de

24 de tales cinasas se han identificado y se han clasificado en 11 subfamilias. La proteína cinasa serina/treonina, similares a las proteínas tirosina cinasa celulares, son predominantemente intracelulares.

La diabetes, angiogenia, soriasis, reestenosis, enfermedades oculares, esquizofrenia, artritis reumatoide, enfermedad cardiovascular y cáncer son afecciones patogénicas de ejemplo que se han ligado con la actividad anormal de la proteína tirosina cinasa. Así, existe la necesidad de inhibidores de proteína tirosina cinasa de moléculas pequeñas selectivos y potentes. Patente U.S. Nos. 6,383,790; 6,346,625; 6,235,746; 6,100,254 y solicitudes internacionales PCT WO 01/47897, WO 00/27820 y WO 02/068406 son indicadoras de intentos recientes para sintetizar tales inhibidores.

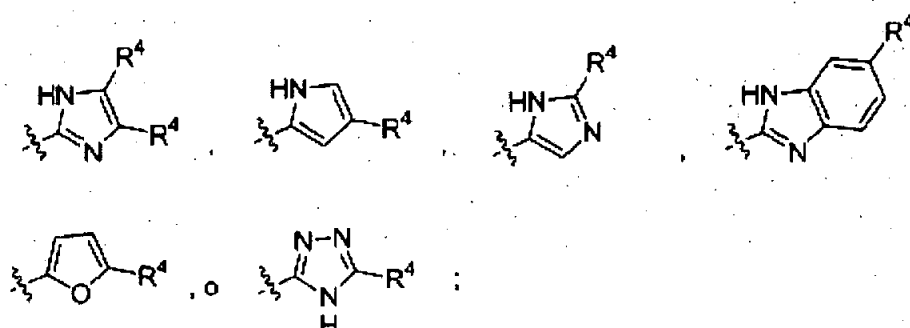
RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se dirige a la necesidad actual para inhibidores de proteína tirosina cinasa potentes y selectivos al proporcionar inhibidores potentes de la cinasa c-fms. La invención se dirige a los compuestos novedosos de la Fórmula I:



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

w es



en donde cada R^4 es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , SalquiloC $_{(1-4)}$, SOalquiloC $_{(1-4)}$, SO_2 alquiloC $_{(1-4)}$, -alquilo C $_{(1-3)}$, CO_2R^d , $CONR^eR^f$, $C\equiv CR^g$, o CN;

en donde R^d es H, o -alquilo C $_{(1-3)}$;

R^e es H, o -alquilo C $_{(1-3)}$;

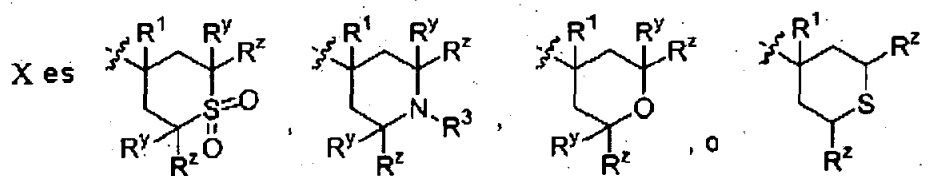
R^f es H, o -alquilo C $_{(1-3)}$; y

R^g es H, $-CH_2OH$, o $-CH_2CH_2OH$;

R^2 es cicloalquilo, cicloalquenilo espiro sustituido, heterociclilo, piperidinilo espiro sustituido, tiofenilo, dihidrosulfonopiranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo, o dihidropiranilo, cualquiera de los cuales se pueden sustituir independientemente con uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, flúor, hidroxilo, alquilo C $_{(1-3)}$, y alquilo C $_{(1-4)}$;

Z es H, F, o CH_3 ;

J es CH, o N;



en donde R^1 es -alquilo $C(1-4)$, $-OR^a$, $-CN$, $-NA^1A^2$, $-SO_2CH_3$, $-COOR^a$, $-CO_2CH_3$, $-CH_2-NA^1A^2$, $-CONA^1A^2$, $-CH_2OR^a$, $-Oalquil\ C(1-4)OR^a$, $-NHCH_2CH_2CO_2R^a$, $-NHCH_2CH_2OR^a$, $NR^aCH_2CH_2NA^1A^2$, $-OalquiloC(1-4)NA^1A^2$, $-OCH_2CO_2R^a$, $-CH_2CO_2R^a$, $-CH_2CH_2SO_2C\ alquilo(1-4)$, $-SO_2CH_2CH_2NA^1A^2$, $-SOCH_2CH_2NA^1A^2$, $-SCH_2CH_2NA^1A^2$, $-NHSO_2CH_2CH_2NA^1A^2$, fenilo, imidazolilo, tiazolilo, 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-onilo, 4H-pirrólo[2,3-b]pirazinilo, piridinilo, [1,3,4]oxadiazolilo, 4H-[1,2,4]triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, [1,3,5]triazinilo, y [1,3,4]tiadiazolilo;

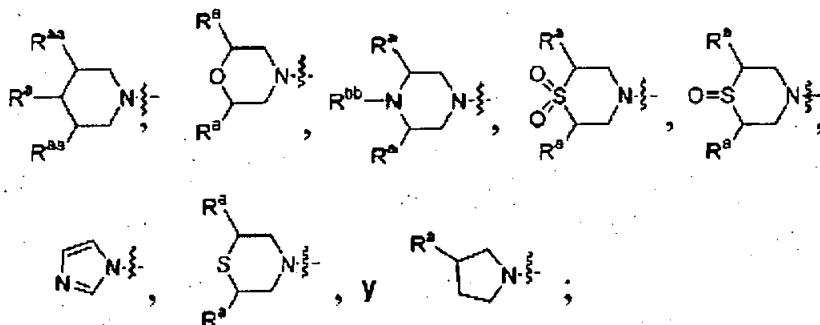
R^2 y R^3 son independientemente H o -alquilo $C(1-4)$, en donde ambos R^2 pueden tener *syn* o *anti* estereoquímica; alternativamente ambos R^2 en una relación *syn* se pueden tomar juntos para formar $-(CH_2)_n-$, en donde n es 2 o 3;

R^3 es H, alquilo $C(1-4)$, alquilo $C(1-3)-CF_3$, $CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2OR^a$, $-COCH_3$, $CONH_2$, o CO_2R^a ;

A^1 es H, -alquilo $C(1-4)$, o $CH_2CH_2OR^a$;

A^2 es H, -alquilo $C(1-4)$, COR^a , $CH_2CON(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OR^a$, $-CH_2CH_2SalquiloC(1-4)$, $-CH_2CH_2SOalquiloC(1-4)$, o $-CH_2CH_2SO_2alquiloC(1-4)$;

alternativamente, A^1 y A^2 se pueden tomar juntos con su nitrógeno adherido para formar un anillo heterocíclico seleccionado de los siguientes:



en donde R^a es H o alquilo $C_{(1-4)}$;

R^{aa} es H o alquilo $C_{(1-4)}$;

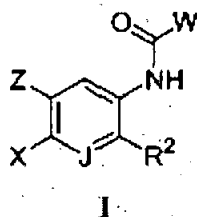
R^{bb} es H, -alquilo $C_{(1-4)}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$,

$\text{C}(\text{O})\text{alquiloC}_{(1-4)}$, o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{alquiloC}_{(1-4)}$;

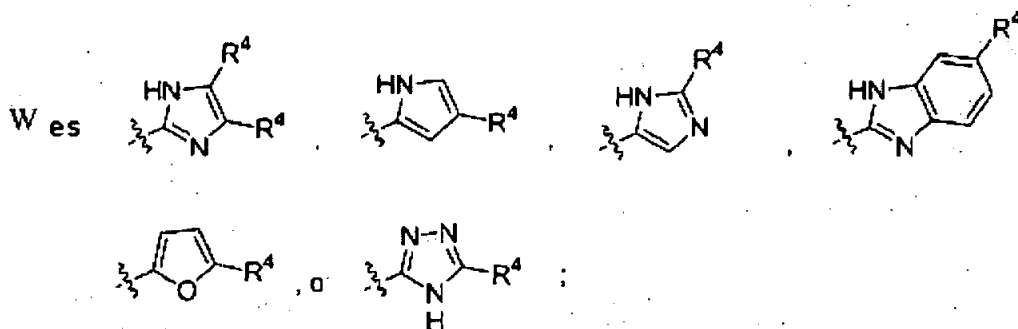
Aquí y a través de esta solicitud, siempre que una variable, por ejemplo R^a , aparece más de una vez en una modalidad de la Fórmula I, cada tal sustitución se define independientemente. Aquí y a través de esta solicitud, los términos "Me", "Et", "Pr", y "Bu" se refiere a metilo, etilo, propilo, y butilo respectivamente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención se dirige a compuestos novedosos de la Fórmula I:



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



en donde cada R^4 es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , SalquiloC₍₁₋₄₎, SOalquiloC₍₁₋₄₎, SO₂alquilo₍₁₋₄₎, -alquilo C₍₁₋₃₎, CO_2R^d , $CONR^eR^f$, $C\equiv CR^g$, o CN;

en donde R^d es H, o -alquilo C₍₁₋₃₎;

R^e es H, o -alquilo C₍₁₋₃₎;

R^f es H, o -alquilo C₍₁₋₃₎; y

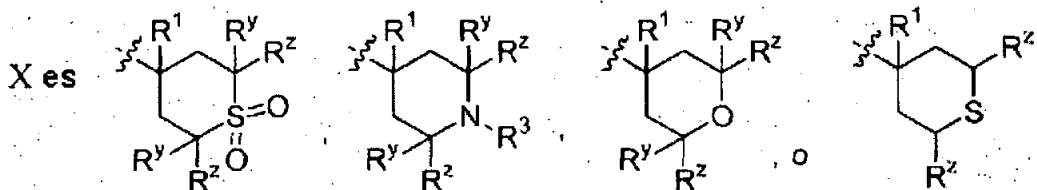
R^g es H, $-CH_2OH$, o $-CH_2CH_2OH$;

R^2 es cicloalquilo (que incluye ciclohexenilo, y cicloheptenilo), cicloalquenilo espiro sustituido (que incluye espiro[2.5]oct-5-enilo, espiro[3.5]non-6-enilo, espiro[4.5]dec-7-enilo, y espiro[5.5]undec-2-enilo) heterociclico (que incluye piperidinilo), piperidinilo espiro sustituido (que incluye 3-aza-espiro[5.5]undecanilo, y 8-aza-espiro[4.5]decanilo), tiofenilo, dihidrosulfonopiranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo, o dihidropiranilo, cualquiera de los cuales se pueden sustituir independientemente con uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, flúor, hidroxilo, alquilo C₍₁₋₃₎, y alquilo C₍₁₋₄₎ (dichos cicloalquilos sustituidos incluyen 4,4-dimetil ciclohexenilo, 4,4-diethyl ciclohexenilo, 4-metil ciclohexenilo, 4-ethyl ciclohexenilo, 4-n-propil ciclohexenilo, 4-iso-propil ciclohexenilo, y 4-terc-butyl ciclohexenilo; dichos piperidinilos sustituidos incluyen 4-

metil piperidinilo, 4-etil piperidinilo, 4-(1'-hidroxiet-2'il)piperidinilo, y 4,4 dimetil piperidinilo);

Z es H, F, o CH_3 ;

J es CH, o N;



en donde R^1 es -alquilo $\text{C}_{(1-4)}$, $-\text{OR}^a$, $-\text{CN}$, $-\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOR}^a$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{CONA}^1\text{A}^2$, $-\text{CH}_2\text{OR}^a$, -Oalquil $\text{C}_{(1-4)}\text{OR}^a$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$, -Oalquilo $\text{C}_{(1-4)}\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{alquiloC}_{(1-4)}$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{SOCH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$, fenilo, imidazolilo, tiazolilo, 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-onilo, 4H-pirrolo[2,3-b]pirazinilo piridinilo, [1,3,4]oxadiazolilo 4H-[1,2,4]triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, [1,3,5]triazinilo, y [1,3,4]tiadiazolilo;

R^2 y R^y son independientemente H o -alquilo $\text{C}_{(1-4)}$, en donde ambos R^2 pueden tener *syn* o *anti* estereoquímica; alternativamente ambos R^2 en una relación *syn* se pueden tomar juntos para formar $-(\text{CH}_2)_n-$, en donde n es 2 o 3;

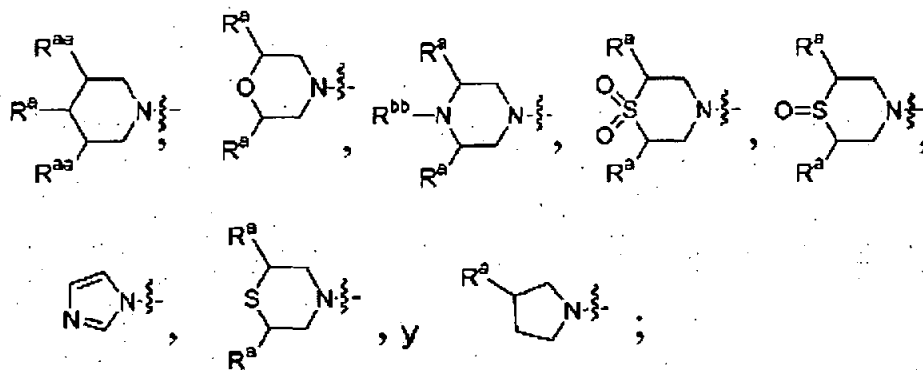
R^3 es H, alquilo $\text{C}_{(1-4)}$, alquilo $\text{C}_{(1-3)}-\text{CF}_3$ (que incluye $-\text{CH}_2\text{CF}_3$), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^a$, $-\text{COCH}_3$, CONH_2 , o CO_2R^a ;

A^1 es H, -alquilo $\text{C}_{(1-4)}$, o $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^a$;

A^2 es H, -alquilo $\text{C}_{(1-4)}$, COR^a , $\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^a$ (que incluye $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SalquiloC}_{(1-4)}$ (que incluye -

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SOalquiloC}_{(1-4)}$ (que incluye $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SOCH}_3$), o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{alquiloC}_{(1-4)}$ (que incluye $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$);

alternativamente, A^1 y A^2 se pueden tomar juntos con su nitrógeno adherido para formar un anillo heterocíclico seleccionado de los siguientes:

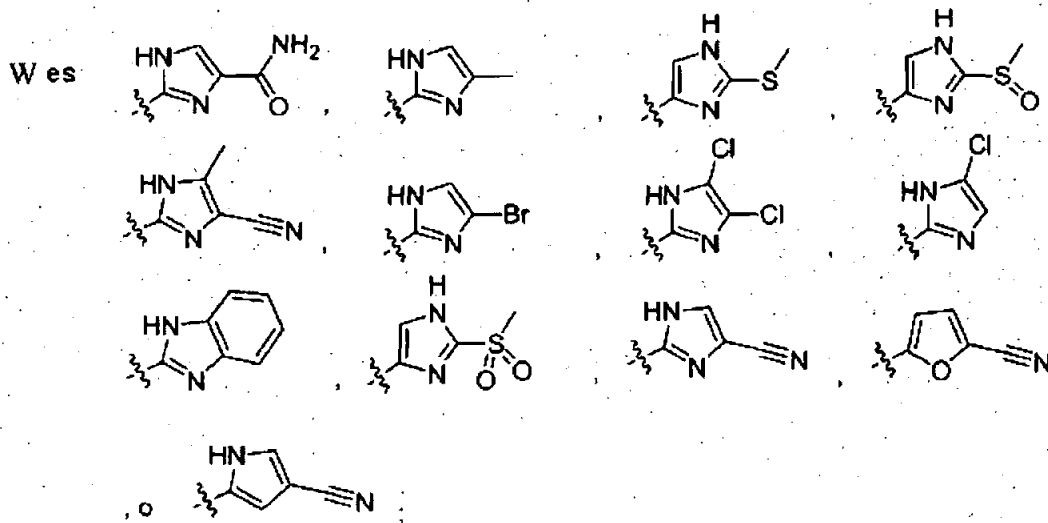


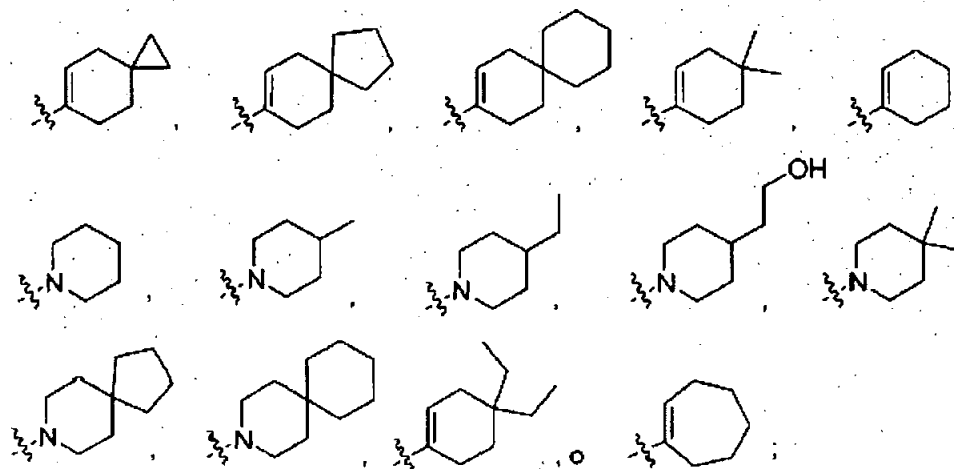
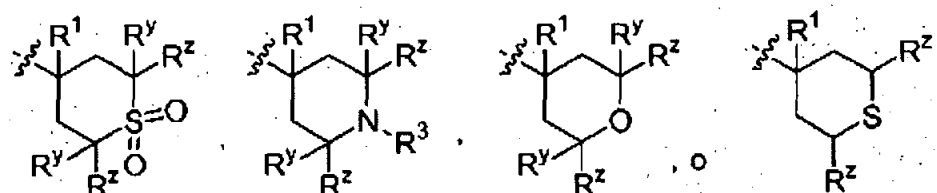
en donde R^a es H o alquilo $\text{C}_{(1-4)}$;

R^{aa} es H o alquilo $\text{C}_{(1-4)}$;

R^{bb} es alquilo $\text{C}_{(1-4)}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{alquiloC}_{(1-4)}$, o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{alquiloC}_{(1-4)}$.

En una modalidad preferida de la invención:

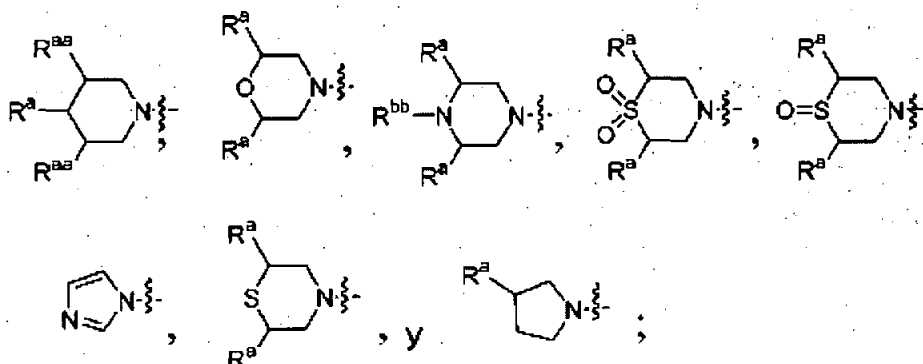


R^2 es Z es H; J es CH o N; X es

en donde R^1 es $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOR}^a$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{CONA}^1\text{A}^2$, $-\text{CH}_2\text{OR}^a$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OR}^a$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$, $\text{OalquiloC}_{(1-4)}\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$, o tetrazolilo;

 A^1 es H, o $-\text{CH}_3$; A^2 es H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{COCH}_3$, o $-\text{CH}_3$;

alternativamente, A^1 y A^2 se pueden tomar juntos con su nitrógeno adherido para formar un anillo heterocíclico seleccionado de los siguientes:

 R^a es H, o $-\text{alquilo C}_{(1-4)}$; R^{aa} es H, o $-\text{alquilo C}_{(1-4)}$; R^{bb} es H, $-\text{alquilo C}_{(1-4)}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ o $-\text{COCH}_3$;

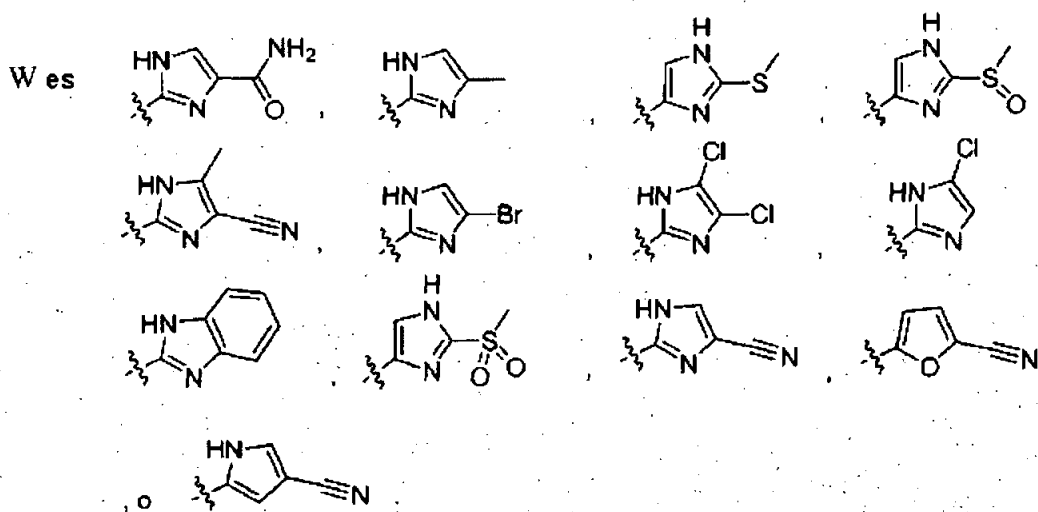
R^y es H, o $-\text{CH}_3$;

R^z es H, $-\text{CH}_3$, o se pueden tomar juntos como $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

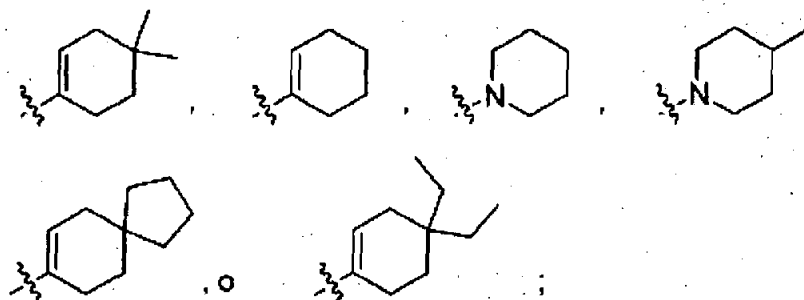
R^3 es H, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, o $-\text{CO}_2\text{H}$.

así como también solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

En otra modalidad de la invención:

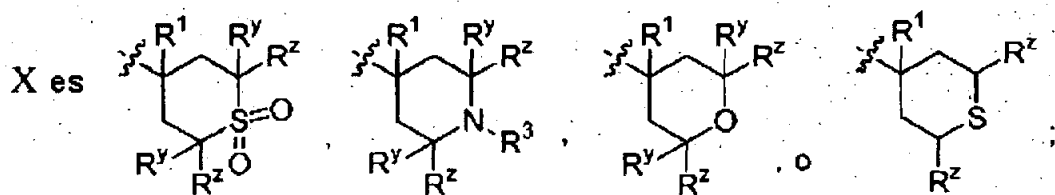


R^2 es



Z es H;

J es CH, o N;

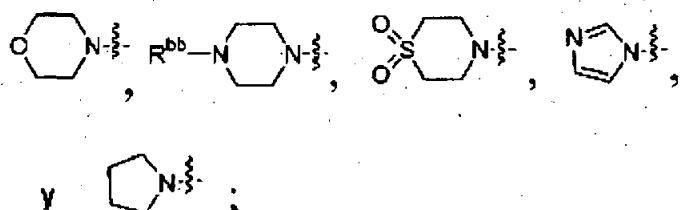


en donde R^1 es $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOH}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{OalquiloC}(\text{C}_1\text{C}_2\text{C}_3\text{C}_4)\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, o tetrazolilo;

A^1 es H, o $-\text{CH}_3$;

A^2 es H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{COCH}_3$, o $-\text{CH}_3$;

alternativamente, A^1 y A^2 se pueden tomar juntos con su nitrógeno adherido para formar un anillo heterocíclico seleccionado de los siguientes:



R^{bb} es H, -alquilo $\text{C}_{(1-4)}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ o $-\text{COCH}_3$;

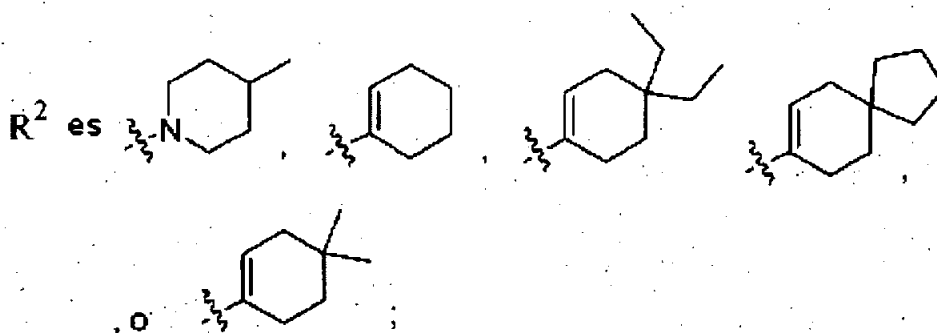
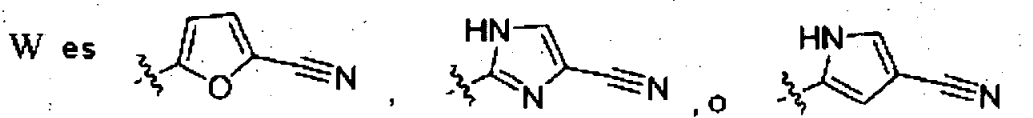
R^y es H, o $-\text{CH}_3$;

R^z es H, $-\text{CH}_3$, o se pueden tomar juntos como $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

R^3 es H, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, o $-\text{CO}_2\text{H}$.

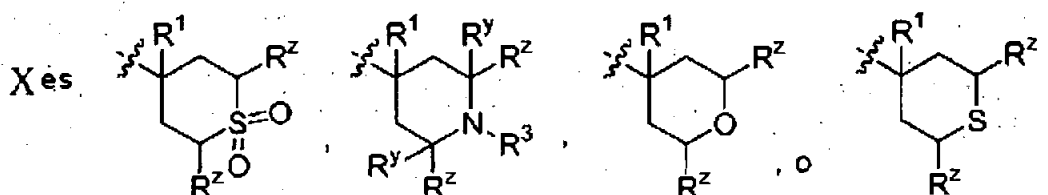
así como también solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

En otra modalidad de la invención:



Z es H;

J es CH, o N;

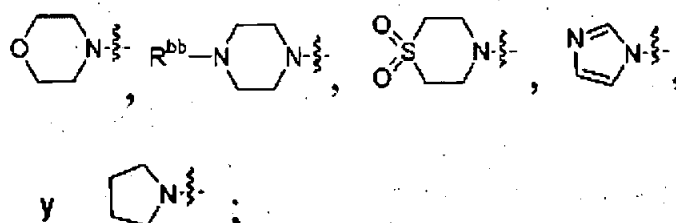


en donde R^1 es $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOH}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2-\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$,
 $-\text{alquiloC}_{(1-4)}\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, o tetrazolilo;

A^1 es H, o $-\text{CH}_3$;

A^2 es H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{COCH}_3$, o $-\text{CH}_3$;

alternativamente, A^1 y A^2 se pueden tomar juntos con su nitrógeno adherido para formar un anillo heterocíclico seleccionado de los siguientes:



R^{bb} es H, $-\text{alquilo C}_{(1-4)}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ o $-\text{COCH}_3$;

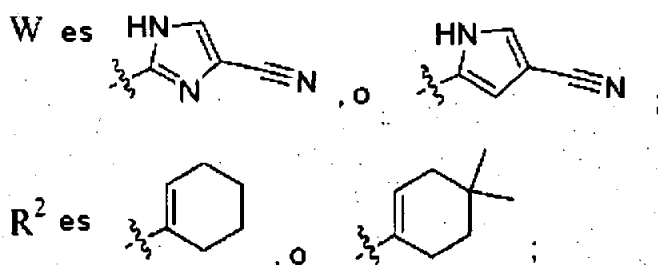
R^y es H, o $-\text{CH}_3$;

R^z es H, $-\text{CH}_3$, o se pueden tomar juntos como $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

R^3 es H, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, o $-\text{CO}_2\text{H}$;

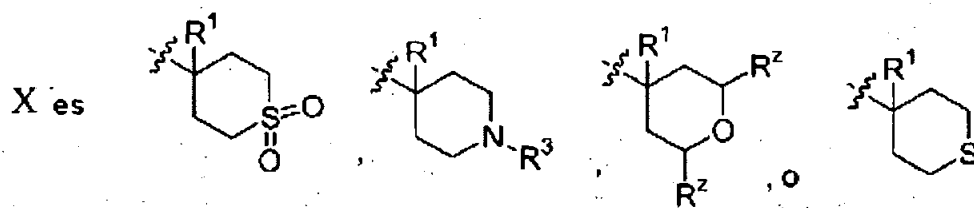
así como también solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

En otra modalidad de la invención:



Z es H;

J es CH , o N ;



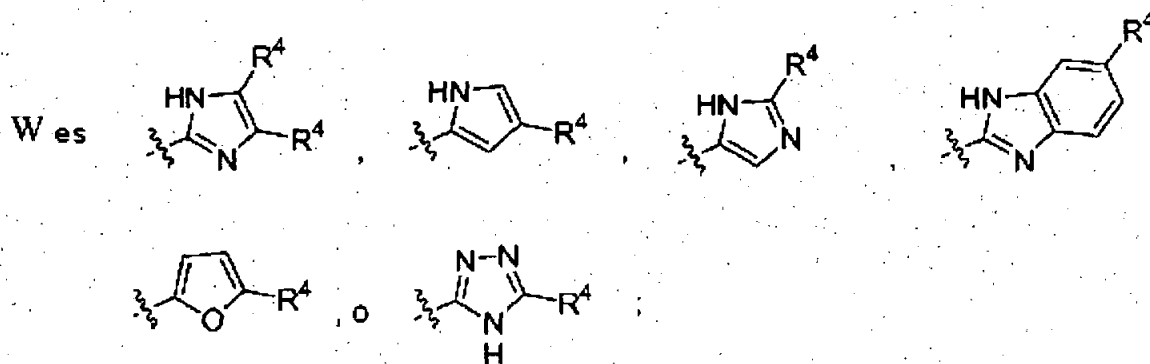
en donde R^1 es $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOH}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-$ morfolinilo, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, morfolinilo, piperazinilo, N-metil piperazinilo, piperazinil- $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, o tetrazolilo;

R^2 es H, o $-\text{CH}_3$;

R^3 es $-\text{COCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, o $-\text{CO}_2\text{H}$;

Y s olvatos, h idratos, t autómeros y s ales farmacéuticamente aceptables de éstos.

En otra modalidad de la invención:



en donde cada R^4 es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , Salquilo $\text{C}_{(1-4)}$, $\text{SOalquiloC}_{(1-4)}$, $\text{SO}_2\text{alquilo}_{(1-4)}$, $-\text{alquilo C}_{(1-3)}$, CO_2R^d , CONR^eR^f , $\text{C}\equiv\text{CR}^g$, o CN;

en donde R^d es H, o $-\text{alquilo C}_{(1-3)}$;

R^e es H, o $-\text{alquilo C}_{(1-3)}$;

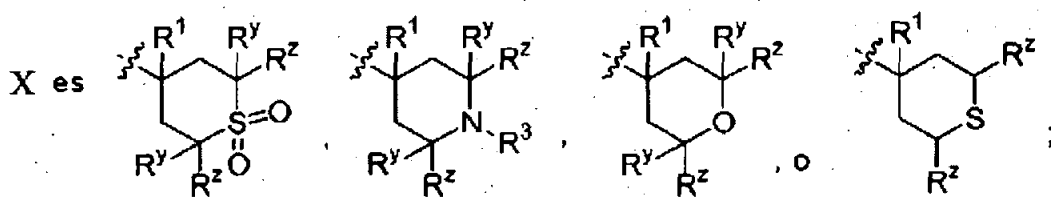
R^f es H, o $-\text{alquilo C}_{(1-3)}$; Y

R^g es H, $-\text{CH}_2\text{OH}$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;

R^2 es cicloalquilo (que incluye ciclohexenilo, y cicloheptenilo), cicloalquenilo espiro sustituido (que incluye espiro[2.5]oct-5-enilo, espiro[3.5]non-6-enilo, espiro[4.5]dec-7-enilo, y espiro[5.5]undec-2-enyl) heterociclico (que incluye piperidinilo), piperidinilo espiro sustituido (que incluye 3-aza-espiro[5.5]undecanilo, y 8-aza-espiro[4.5]decanilo), tiofenilo, dihidrosulfonopiranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo, o dihidropiranilo, cualquiera de los cuales se pueden sustituir independientemente con uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, flúor, hidroxilo, alquilo $C_{(1-3)}$, y alquilo $C_{(1-4)}$ (dichos cicloalquilos sustituidos incluyen 4,4-dimetil ciclohexenilo, 4,4-diethyl ciclohexenilo, 4-metil ciclohexenilo, 4-etil ciclohexenilo, 4-n-propil ciclohexenilo, 4-iso-propil ciclohexenilo, y 4-terc-butil ciclohexenilo; dichos piperidinilos sustituidos incluyen 4-metil piperidinilo, 4-etil piperidinilo, 4-(1-hidroxiet-2-il)piperidinilo, y 4,4 dimetil piperidinilo);

Z es H, F, o CH_3 ;

J es CH, o N;



en donde R^1 es -alquilo $C_{(1-4)}$, $-OR^a$, $-CN$, $-NA^1A^2$, $-SO_2CH_3$, $-COOR^a$, $-CO_2CH_3$, $-CH_2-NA^1A^2$, $-CONA^1A^2$, $-CH_2OR^a$, $-OalquiloC_{(1-4)}OR^a$, $-NHCH_2CH_2CO_2R^a$, $-NHCH_2CH_2OR^a$, $-NR^aCH_2CH_2NA^1A^2$, $-OalquiloC_{(1-4)}NA^1A^2$, $-OCH_2CO_2R^a$, $-CH_2CO_2R^a$, $-CH_2CH_2SO_2alquiloC_{(1-4)}$, $-SO_2CH_2CH_2NA^1A^2$, $-SOCH_2CH_2NA^1A^2$, $-SCH_2CH_2NA^1A^2$, -

NHSO₂CH₂CH₂NA¹A², fenilo, imidazolilo, tiazolilo, 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-onilo, 4H-pirrolo[2,3-b]pirazinilo, piridinilo, [1,3,4]oxadiazolilo, 4H-[1,2,4]triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, [1,3,5]triazinilo, y [1,3,4]tiadiazolilo;

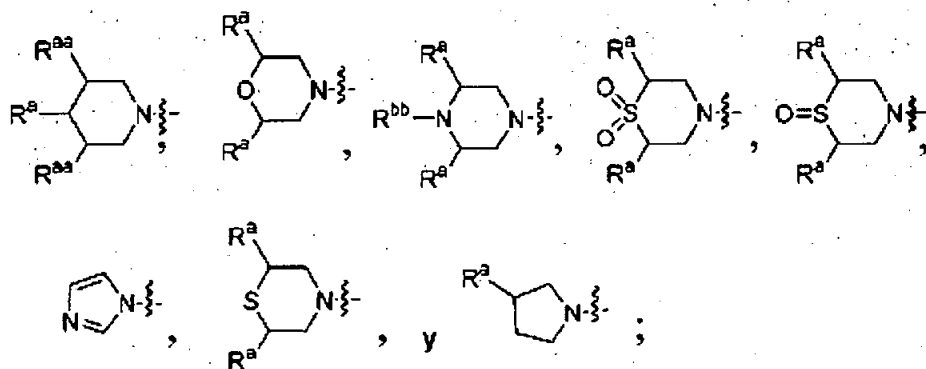
R^z y R^y son independientemente H o -alquilo C₍₁₋₄₎, en donde ambos R^z pueden tener *syn* o *anti* estereoquímica; alternativamente ambos R^z en una relación *syn* se pueden tomar juntos para formar -(CH₂)_n-, en donde n es 2 o 3;

R³ es H, alquilo C₍₁₋₄₎, CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂OR^a, -COCH₃, CONH₂, o CO₂R^a;

A¹ es H, -alquilo C₍₁₋₄₎, o CH₂CH₂OR^a;

A² es H, -alquilo C₍₁₋₄₎, COR^a, CH₂CON(CH₃)₂, -CH₂CH₂OR^a (que incluye -CH₂CH₂OCH₃), -CH₂CH₂SalquiloC₍₁₋₄₎ (que incluye -CH₂CH₂SCH₃), -CH₂CH₂SOalquiloC₍₁₋₄₎ (que incluye -CH₂CH₂SOCH₃), o -CH₂CH₂SO₂alquiloC₍₁₋₄₎ (que incluye -CH₂CH₂SO₂CH₃);

alternativamente, A¹ y A² se pueden tomar juntos con su nitrógeno adherido para formar un anillo heterocíclico seleccionado de los siguientes:



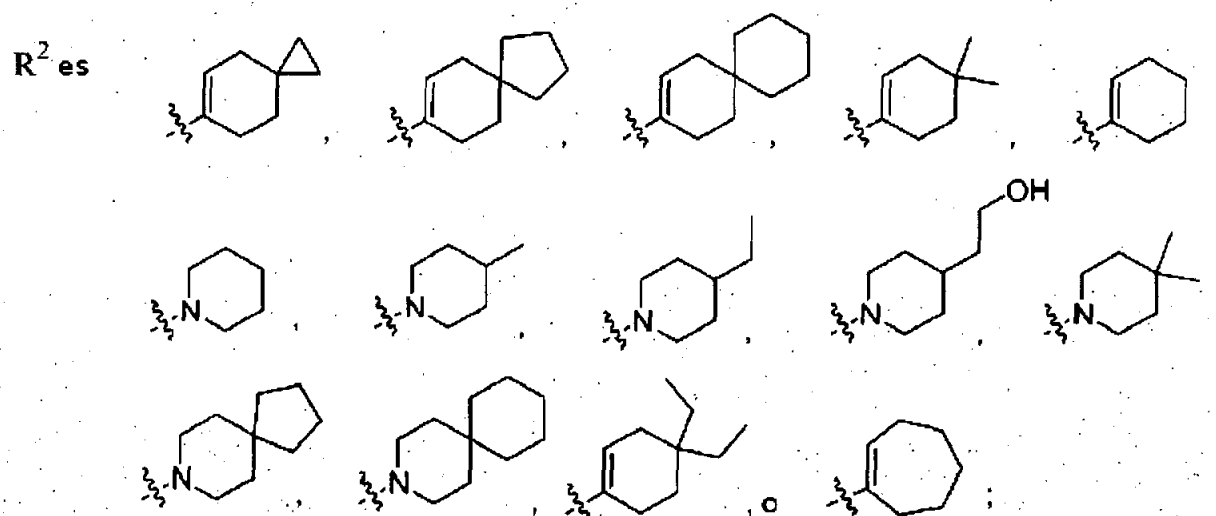
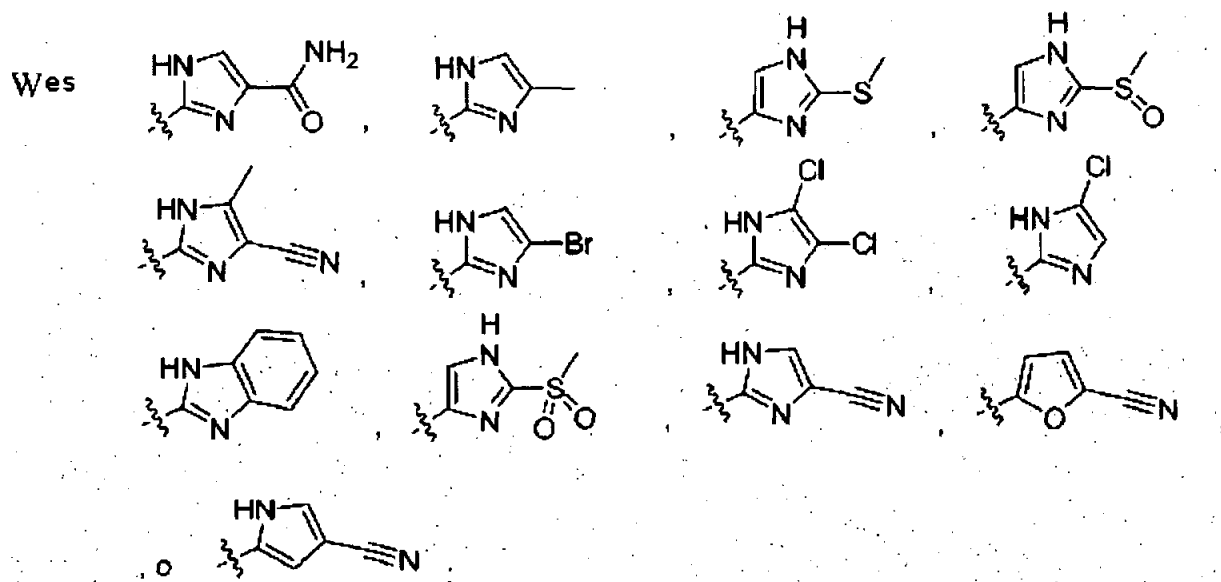
en donde R^a es H o alquilo C₍₁₋₄₎;

R^{aa} es H o alquilo C₍₁₋₄₎;

R^{bb} es H, -alquilo C₍₁₋₄₎, -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃, -CH₂CO₂H,

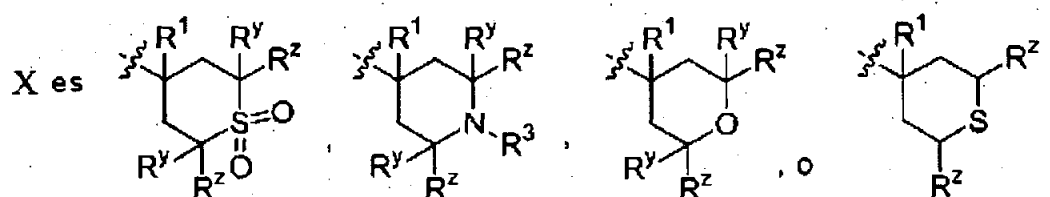
C(0)alquiloC(1-4), o -CH₂C(O)-alquilo C(1-4).

En una modalidad preferida de la invención:



Z es H;

J es CH o N;

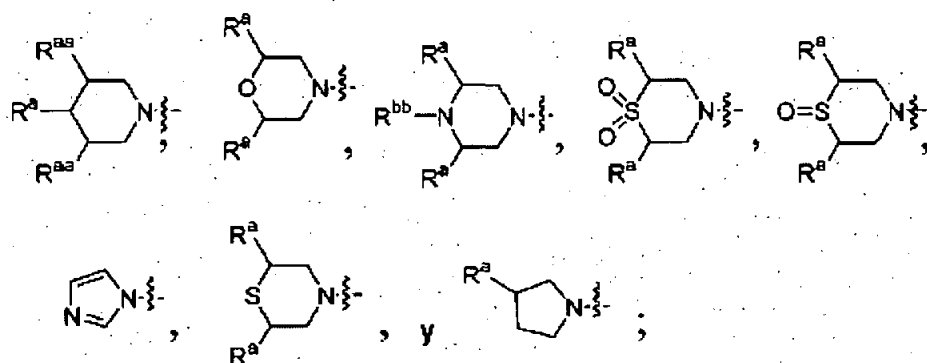


en donde R^1 es $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOR}^a$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{CONA}^1\text{A}^2$, $-\text{CH}_2\text{OR}^a$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OR}^a$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$, $\text{OalquiloC}_{(1-4)}\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$, o tetrazolilo;

A^1 es H , o $-\text{CH}_3$;

A^2 es H , $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{COCH}_3$, o $-\text{CH}_3$;

alternativamente, A^1 y A^2 se pueden tomar juntos con su nitrógeno adherido para formar un anillo heterocíclico seleccionado de los siguientes:



R^a es H , o $-\text{alquilo C}_{(1-4)}$;

R^{aa} es H , o $-\text{alquilo C}_{(1-4)}$;

R^{bb} es H , $-\text{alquilo C}_{(1-4)}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ o $-\text{COCH}_3$;

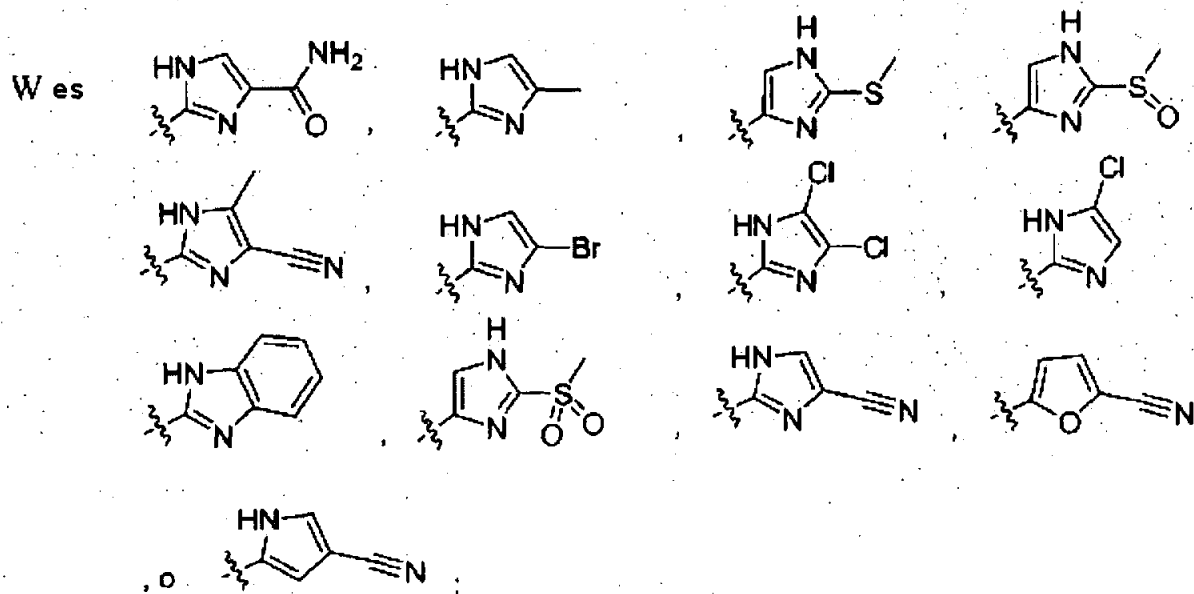
R^y es H , o $-\text{CH}_3$;

R^z es H , $-\text{CH}_3$, o se pueden tomar juntos como $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

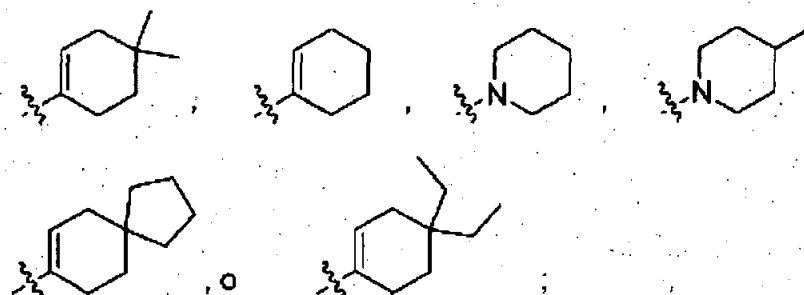
R^3 es H , $-\text{COCH}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, o $-\text{CO}_2\text{H}$.

así como también solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

En otra modalidad de la invención:

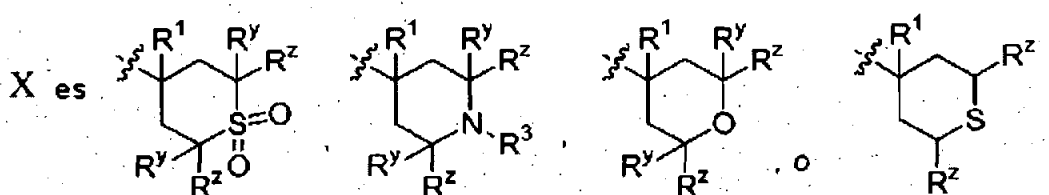


R^2 es



Z es H;

J es CH, o N;

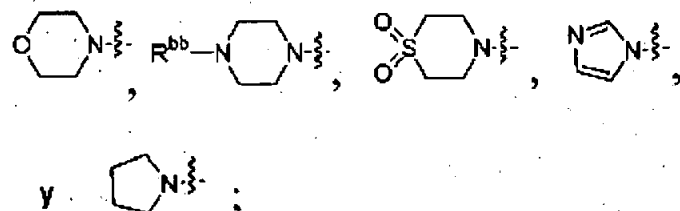


en donde R^1 es -OH, -CN, $-NA^1A^2$, $-SO_2CH_3$, $-COOH$, $-CO_2CH_3$, $-CH_2-NA^1A^2$, $CONH_2$, $-CON(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_2CO_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-NHCH_2CH_2NA^1A^2$, -O alquilo $C(1-4)NA^1A^2$, $-OCH_2CO_2H$, o tetrazolilo;

A^1 es H, o $-CH_3$;

A^2 es H, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-COCH_3$, o $-CH_3$;

alternativamente, A^1 y A^2 se pueden tomar juntos con su nitrógeno adherido para formar un anillo heterocíclico seleccionado de los siguientes:



R^{bb} es H, -alquilo $\text{C}_{(1-4)}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ o $-\text{COCH}_3$;

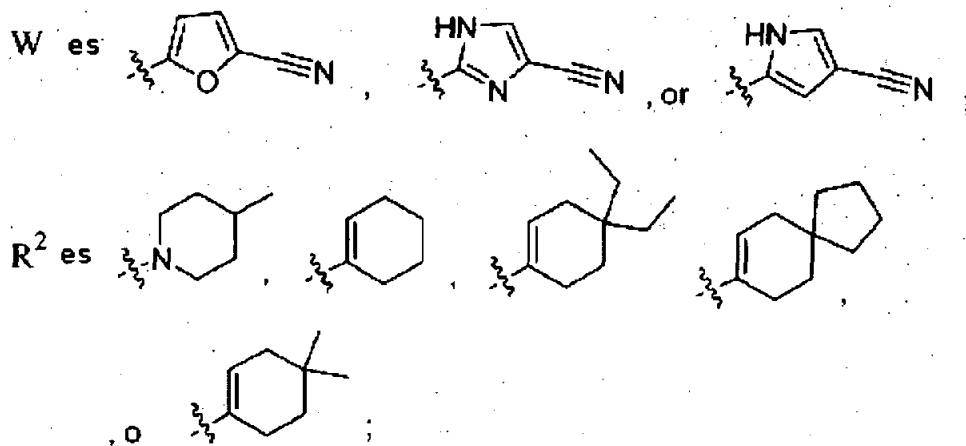
R^{y} es H, o $-\text{CH}_3$;

R^{z} es H, $-\text{CH}_3$, o se pueden tomar juntos como $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

R^3 es H, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, o $-\text{CO}_2\text{H}$.

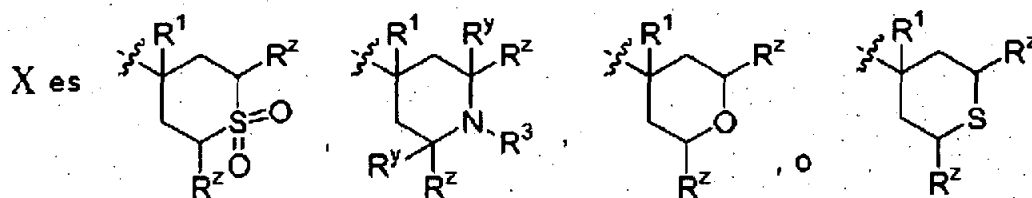
así como también solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

En otra modalidad de la invención:



Z es H;

J es CH, o N;

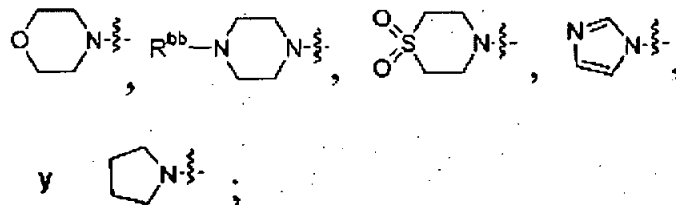


en donde R^1 es $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOH}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{O}$ alquilo $\text{C}(1-4)\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, o tetrazolilo;

A^1 es H , o $-\text{CH}_3$;

A^2 es H , $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{COCH}_3$, o $-\text{CH}_3$;

alternativamente, A^1 y A^2 se pueden tomar juntos con su nitrógeno adherido para formar un anillo heterocíclico seleccionado de los siguientes:



R^{bb} es H , $-\text{alquilo C}(1-4)$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ o $-\text{COCH}_3$;

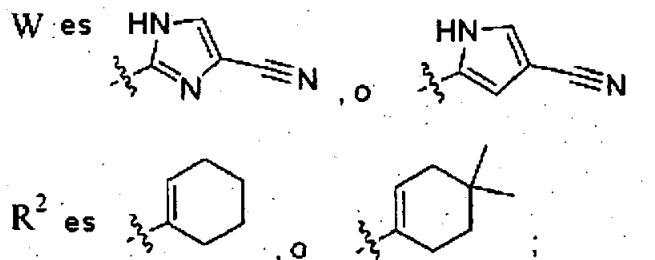
R^y es H , o $-\text{CH}_3$;

R_z es H , $-\text{CH}_3$, o se pueden tomar juntos como $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

R^3 es H , $-\text{COCH}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, o $-\text{CO}_2\text{H}$;

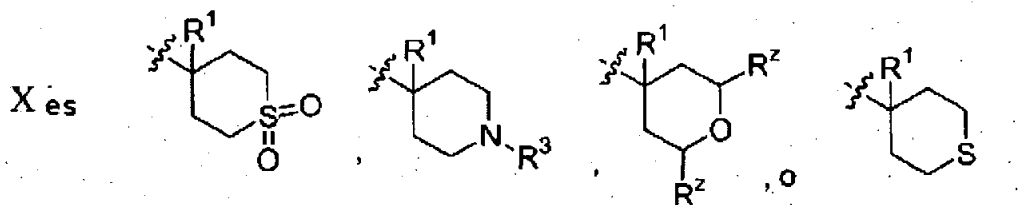
así como también solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

En otra modalidad de la invención:



Z es H ;

J es CH , o N ;



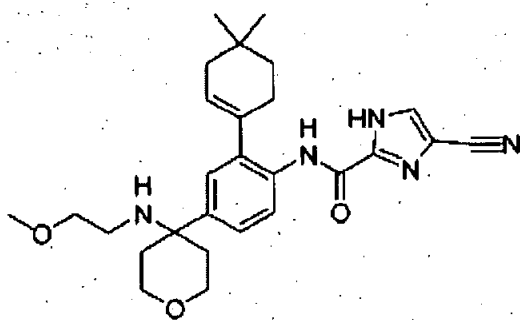
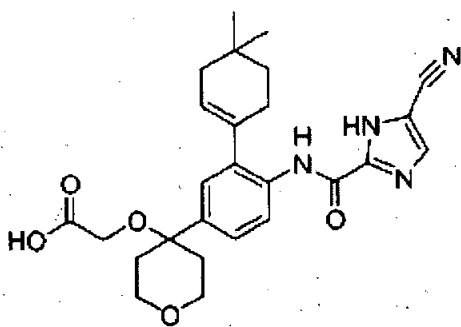
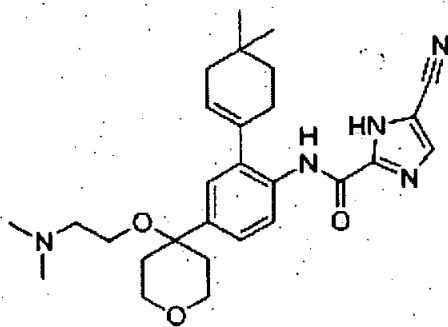
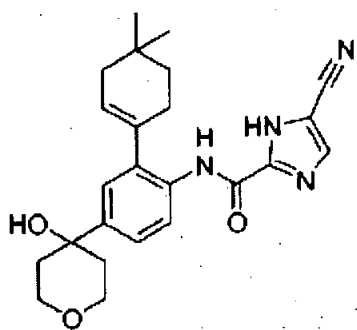
en donde R^1 es $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOH}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2$ - morfolinilo, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, morfolinilo, piperazinilo, N-metil piperazinilo, piperazinil $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, o tetrazolilo;

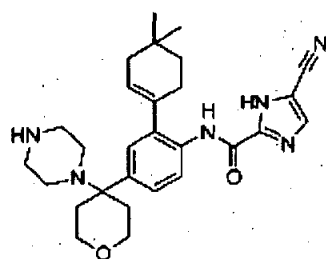
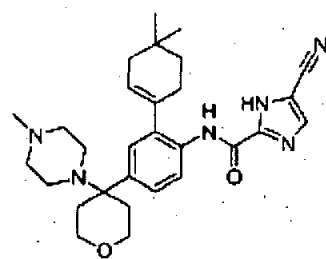
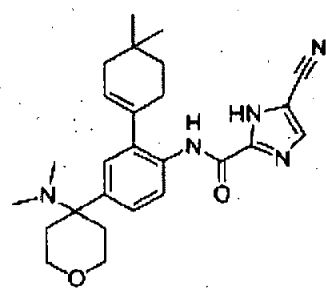
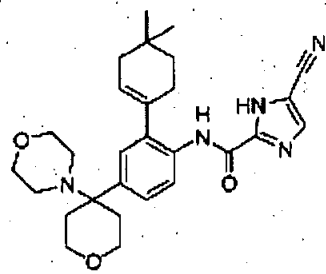
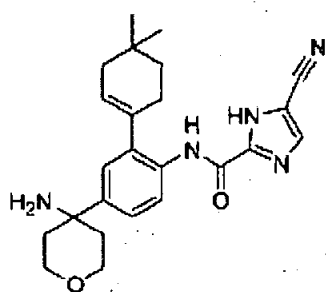
R^2 es H, o $-\text{CH}_3$;

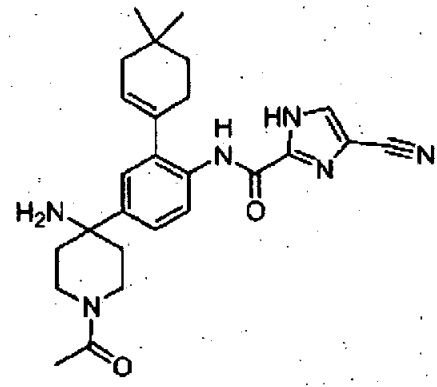
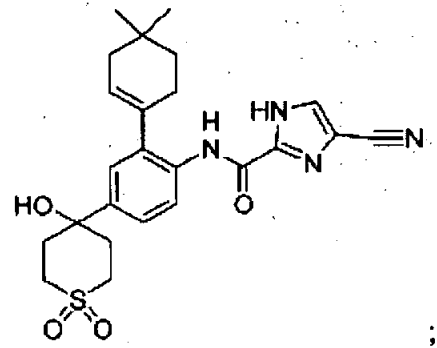
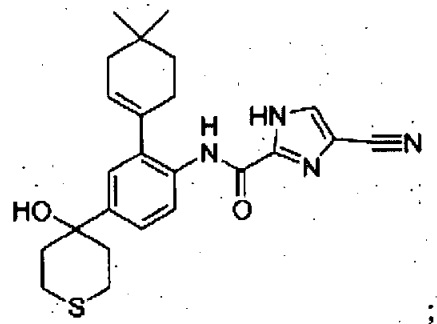
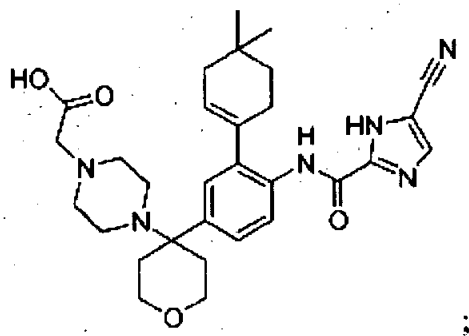
R^3 es $-\text{COCH}_3$, o $-\text{CO}_2\text{H}$;

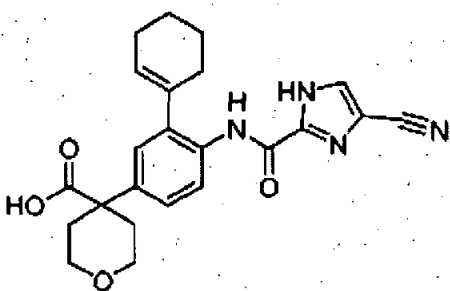
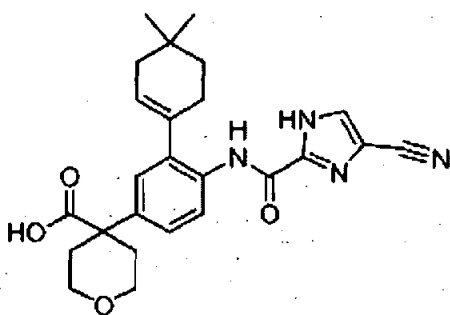
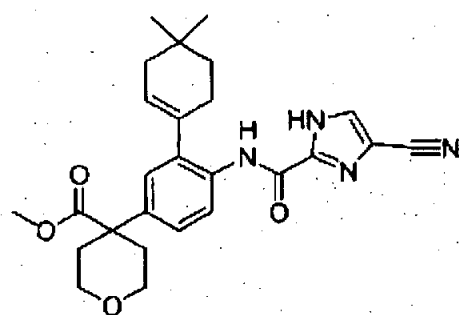
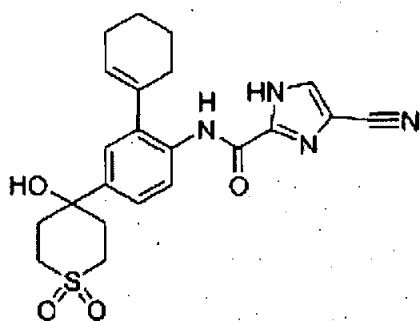
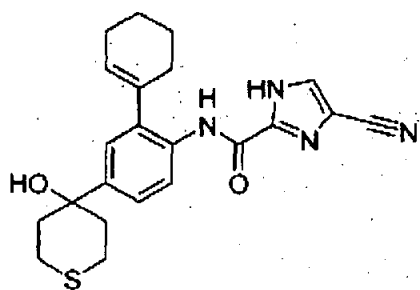
y s olvatos, h idratos, t autómeros y s ales farmacéuticamente aceptables de éstos.

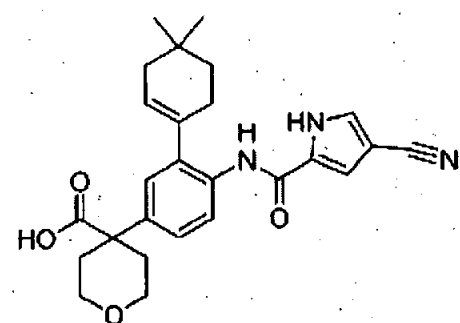
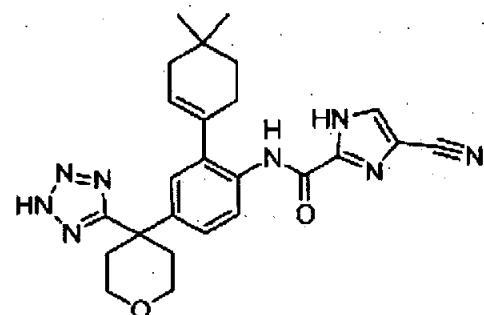
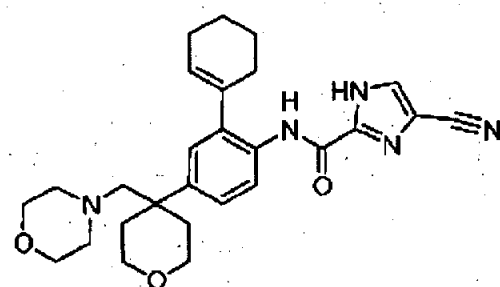
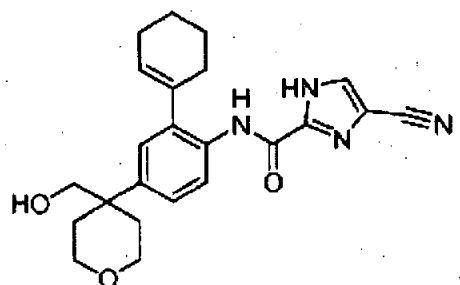
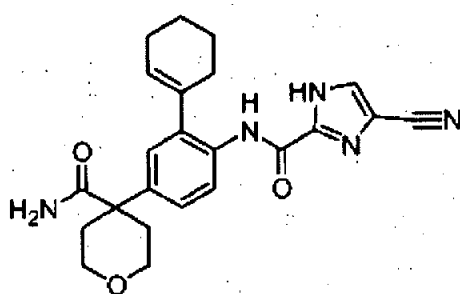
Otra modalidad de la invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

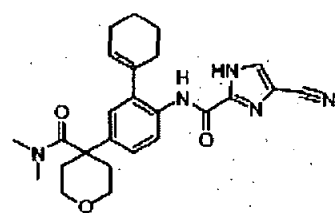
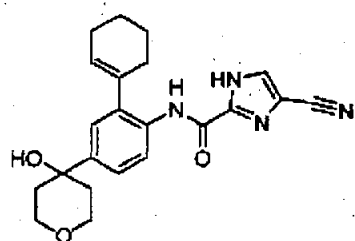
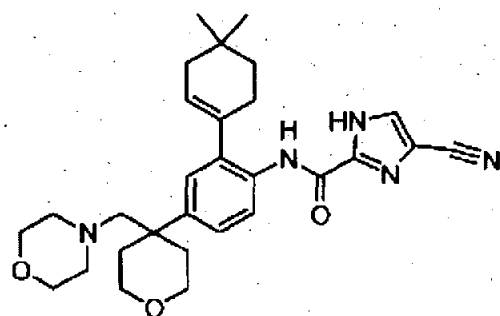
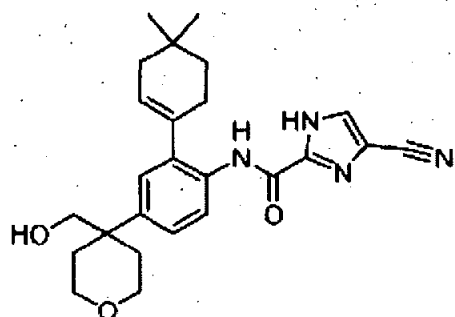
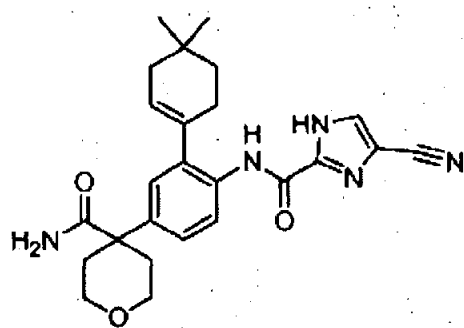


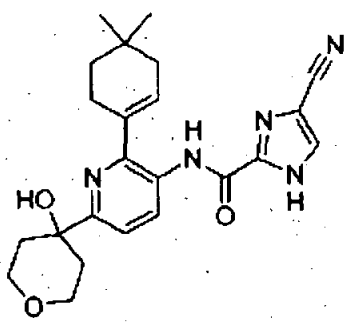
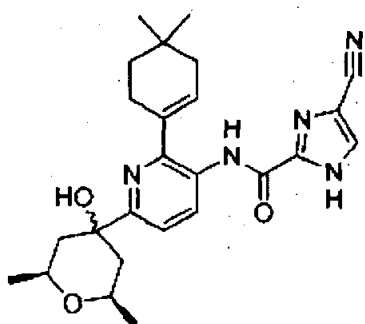
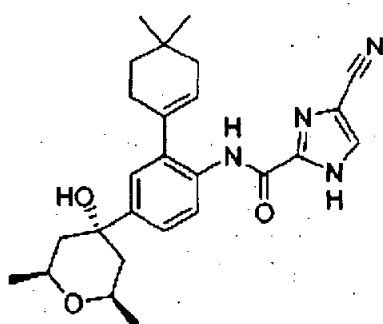
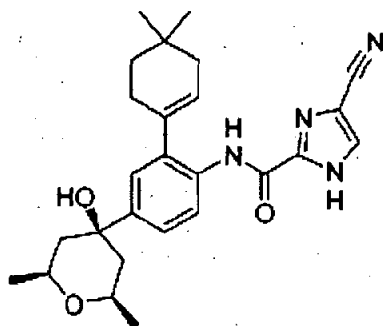
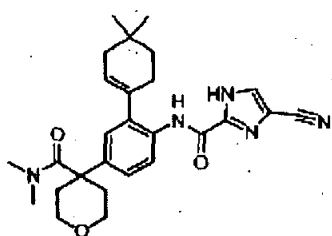


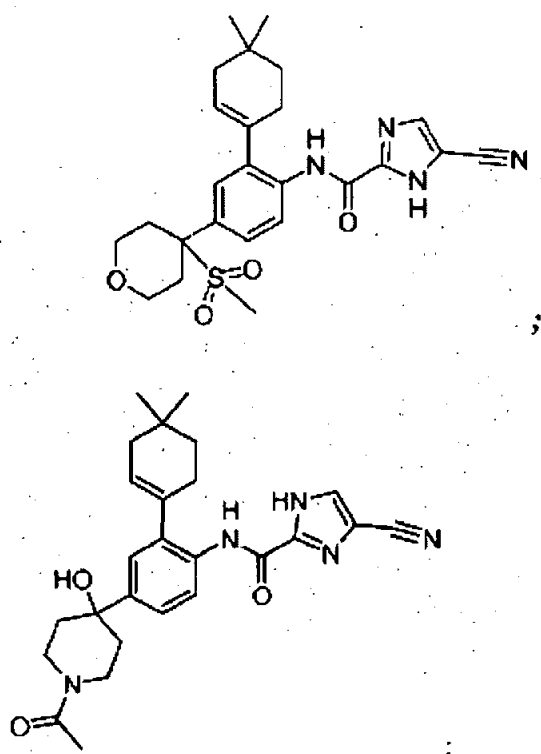




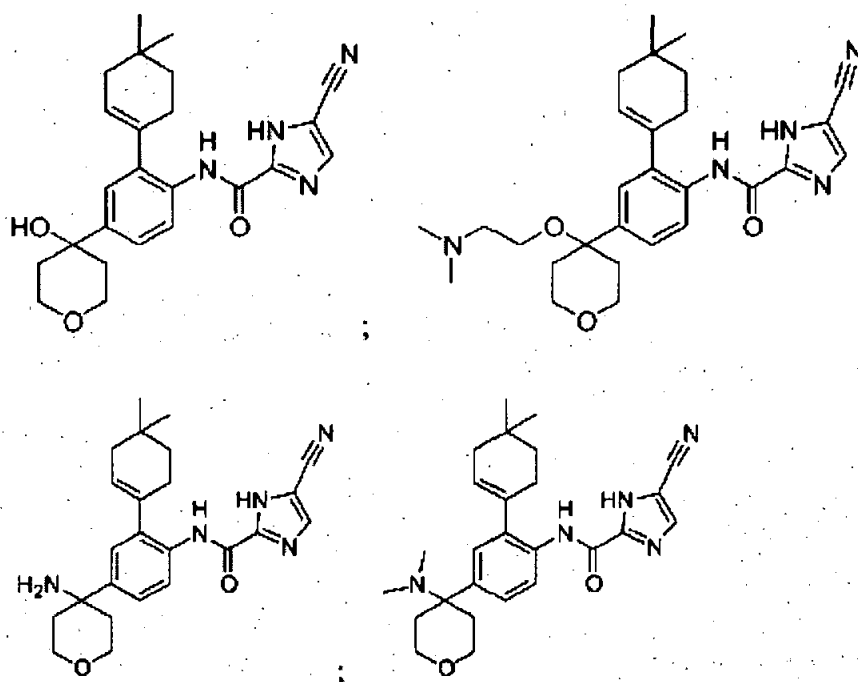


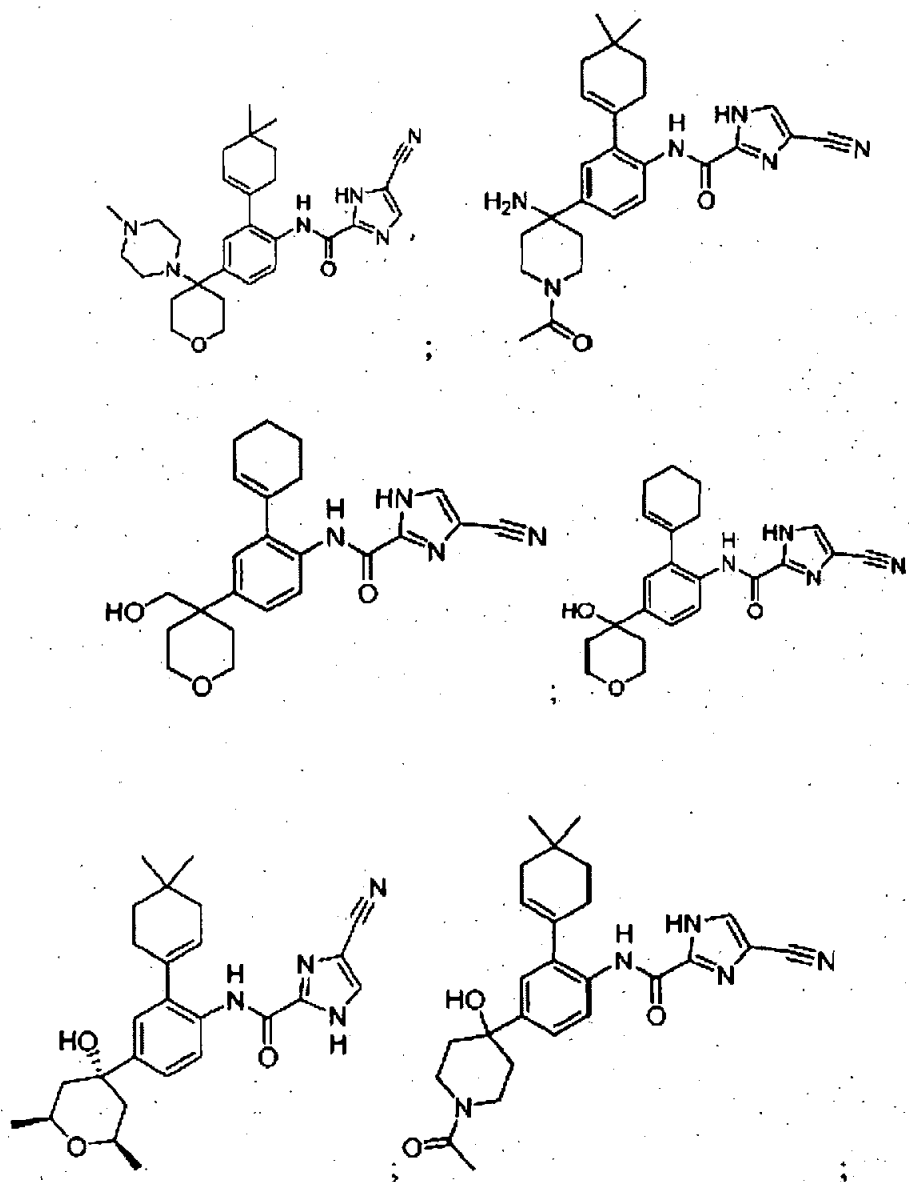




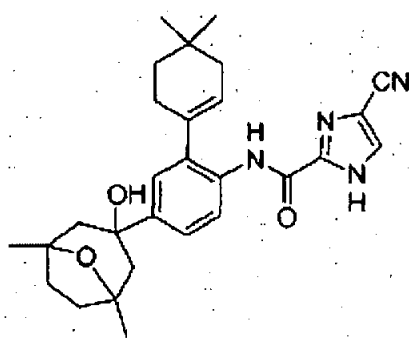
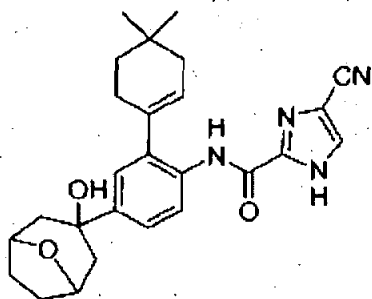
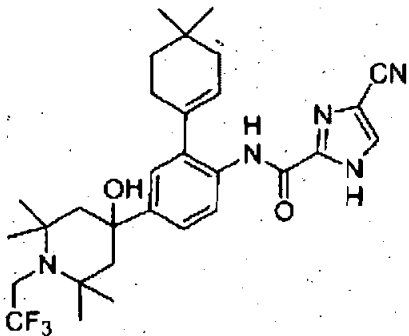
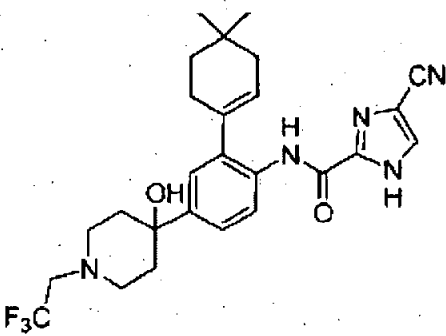


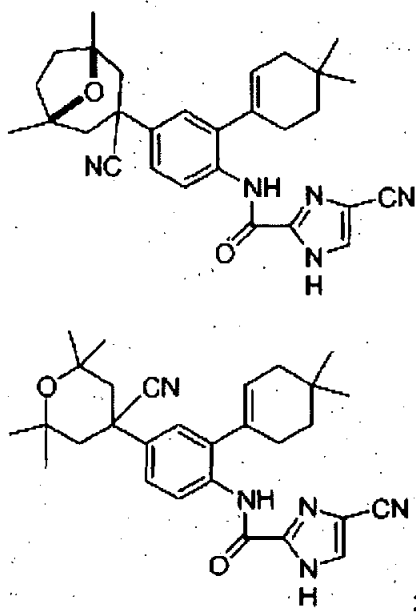
y solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.





Otra modalidad de la invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:





y s olvatos, h idratos, t autómeros y s ales farmacéuticamente aceptables de éstos.

La invención también se relaciona con métodos para inhibir la actividad de proteína tirosina cinasa en un mamífero mediante administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la Fórmula I. Una tirosina cinasa preferida es c-fms.

La invención se considera por incluir las formas enantioméricas, diastereoméricas y tautoméricas de todos los compuestos de la Fórmula I así como también sus mezclas racémicas. En adición, algunos de los compuestos representados por las Fórmulas I pueden ser profármacos, es decir, derivados de un profármaco activo que posee valor terapéutico y capacidades de suministro superiores según se compara con el profármaco activo. Los profármacos se transforman en fármacos activos mediante procesos químicos o enzimáticos *in vivo*.

I. Definiciones

El término "alquilo" se refiere a radicales de cadena recta 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, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo.

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 presentes opcionalmente en el anillo. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, 1,1-dimetil ciclobutilo, 1,2,3-trimetilciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, y 4,4-dimetil ciclohexenilo.

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

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

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, unida a un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi.

El término "cicloalqueno espiro sustituido" se refiere a un par de anillos cicloalquilo que comparte un único átomo de carbono y en donde por lo menos uno de los anillos es

parcialmente insaturado, por ejemplo:



II. Usos Terapéuticos

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

La invención también proporciona métodos para inhibir una proteína tirosina cinasa que comprenden poner en contacto la proteína tirosina cinasa con una cantidad inhibidora efectiva de por lo menos uno de los compuestos de la Fórmula I. Una tirosina cinasa preferida es c-fms. Los compuestos de la presente invención también son inhibidores de actividad tirosina cinasa FLT3. En una modalidad para inhibir una proteína tirosina cinasa, por lo menos uno de los compuestos

de la Fórmula I se combina con un inhibidor de tirosina cinasa conocido.

En varias modalidades de la invención, las proteínas tirosina cinasa inhibidas por los compuestos de la Fórmula I se localizan en las células, en un mamífero o *in vitro*. En el caso de los mamíferos, que incluye humanos, se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma farmacéuticamente aceptable de por lo menos uno de los compuestos de la Fórmula I.

La invención proporciona adicionalmente métodos para tratar cáncer en mamíferos, que incluyen humanos, mediante administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéuticamente aceptable de por lo menos un compuesto de la Fórmula I. Los cánceres de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer de próstata, carcinoma broncopulmonar, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de estómago, y tricoleucemia. La invención también proporciona métodos para tratar ciertas lesiones precancerosas que incluyen mielofibrosis. En una modalidad de la invención, una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de la Fórmula I se administra en combinación con una cantidad efectiva de un agente quimioterapéutico.

La invención proporciona adicionalmente métodos para tratar y evitar que surja metástasis de los cánceres que incluyen, pero no se limitan a, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer de próstata, carcinoma broncopulmonar, cáncer

de mama, cáncer de colon, cáncer de estómago, y tricoleucemia.

La invención proporciona adicionalmente métodos para el tratamiento de osteoporosis, enfermedad de Paget, y otras enfermedades en las que la resorción ósea media la morbilidad que incluye artritis reumatoide y otras formas de artritis inflamatoria, osteoartritis, falla de prótesis, sarcoma osteolítico, mieloma, y metástasis de tumor al hueso ya que ocurre frecuentemente en cánceres que incluyen, pero no se limitan a, cáncer de mama, cáncer de próstata, y cáncer de colon.

La invención también proporciona métodos para tratar dolor, en particular dolor óseo originado por metástasis de tumor u osteoartritis, así como también dolor visceral, inflamatorio, y neurogénico.

La invención también proporciona métodos para tratar enfermedades cardiovasculares, inflamatorias, y autoinmunes en mamíferos, que incluyen humanos, mediante administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma farmacéuticamente aceptable de por lo menos uno de los compuestos de la Fórmula I. Ejemplos de enfermedades con un componente inflamatorio incluyen glomerulonefritis, enfermedad inflamatoria del intestino, falla de prótesis, sarcoidosis, enfermedad pulmonar obstructiva congestiva, fibrosis pulmonar idiopática, asma, pancreatitis, infección VIH, soriasis, diabetes, angiogenia relacionada con tumor, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, reestenosis, esquizofrenia o demencia de Alzheimer. Estas pueden ser efectivamente tratadas con

compuestos de esta invención. Otras enfermedades que pueden ser efectivamente tratadas incluyen, pero no se limitan a aterosclerosis y hipertrofia cardíaca.

Las enfermedades autoinmunes tales como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, y otras formas de artritis inflamatoria, soriasis, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple, o uveítis, también se pueden tratar con compuestos de esta invención. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" como se utiliza aquí, significa que la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta médica o biológica en un sistema de tejido, animal o humano que es buscado por un doctor investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico, que incluye alivio, prevención, tratamiento, o el retraso del inicio o progreso de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se trata.

Cuando se emplean como inhibidores de proteína tirosina cinasa, los compuestos de la invención se pueden administrar en una cantidad efectiva dentro del rango de dosificación de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 10 g, preferiblemente entre aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 5 g, en dosis única o dividida diariamente. La dosificación administrada será afectada por los factores tales como la ruta de administración, la salud, peso y edad del receptor, la frecuencia del tratamiento y la presencia de tratamientos no relacionados y concurrentes.

Es también evidente para un experto en la técnica que la dosis terapéuticamente efectiva para los compuestos de la presente invención o una composición farmacéutica de éstos

variarán de acuerdo con el efecto deseado. Por lo tanto, las dosificaciones óptimas a ser administradas se pueden determinar fácilmente por un experto en la técnica y variarán con el compuesto particular utilizado, el modo de administración, la concentración de la preparación, y el fomento de la condición de la enfermedad. En adición, los factores asociados con el sujeto particular que se trata, incluyen la edad del sujeto, peso, dieta y tiempo de administración, que resultará en la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico apropiado. Las dosificaciones anteriores son así ejemplo de los casos promedio. Pueden haber, por supuesto, casos individuales en donde se necesitan rangos de dosificación mayores o menores, y tales están dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de la Fórmula I se pueden formular en composiciones farmacéuticas que comprenden cualesquier portadores farmacéuticamente aceptables conocidos. Los portadores de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, cualesquier disolventes adecuados, medio de dispersión, recubrimientos, agentes antifúngicos y antibacterianos y agentes isotónicos. Los excipientes de ejemplo que pueden también ser componentes de la formulación incluyen llenadores, aglutinantes, agentes de desintegración y lubricantes.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula I incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario que se forman a partir de ácidos o bases orgánicas o inorgánicas. Ejemplos de tales sales de adición ácida incluyen acetato, adipato, benzoato,

bencenosulfonato, citrato, canforato, dodecilsulfato, clorhidrato, bromhidrato, lactato, maleato, metanosulfonato, nitrato, oxalato, pivalato, propionato, succinato, sulfato y tartrato. Las sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metal álcali tales como sales de sodio y potasio, sales de metal alcalinotérreo tal como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánica tales como sales de diciclohexilamino y sales con aminoácidos tales como arginina. También, los grupos básicos que contiene nitrógeno se pueden cuaternizar con, por ejemplo, alquil haluros.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar mediante cualquier medio que cumpla con su uso propuesto. Los ejemplos incluyen la administración mediante rutas parenterales, subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraperitoneales, transdérmicas, bucales u oculares. Alternativamente o concurrentemente, la administración puede ser mediante la ruta oral. Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en la forma soluble en agua, por ejemplo, sales solubles en agua, soluciones acídicas, soluciones alcalinas, soluciones agua-dextrosa, soluciones de carbohidrato isotónicas y complejos de inclusión de ciclodextrina.

La presente invención también abarca un método para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar un portador farmacéuticamente aceptable con cualquiera de los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas hechas al mezclar un portador farmacéuticamente aceptable con

cualquiera de los compuestos de la presente invención. Como se utiliza aquí, el término "composición" está destinado a abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de las combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Polimorfos y solvatos

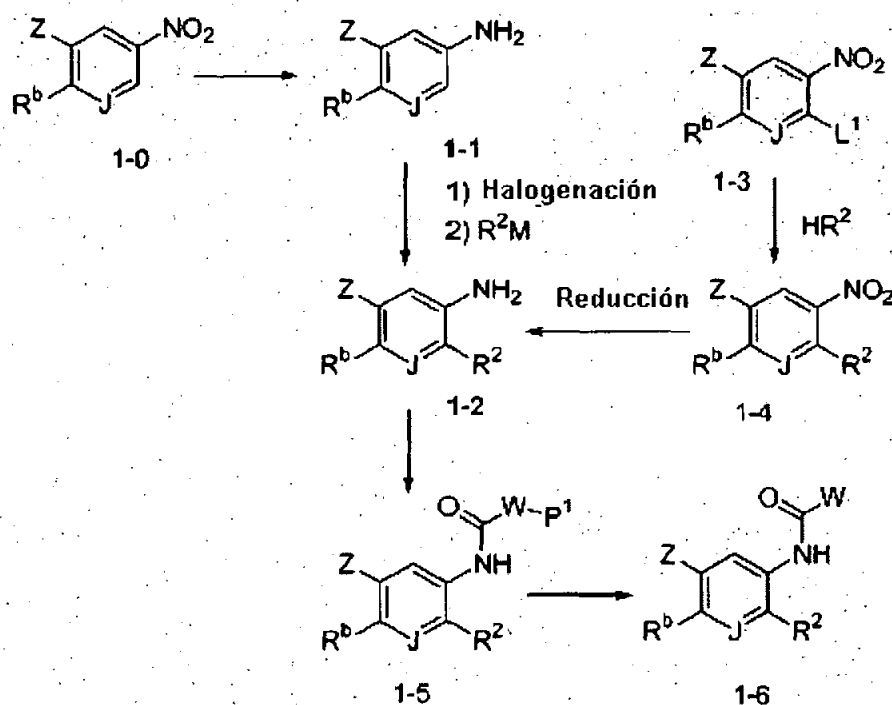
Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden tener una o más formas cristalinas amorfas o polimorfas y como tales están destinadas a estar incluidas en el alcance de la invención. En adición, los compuestos pueden formar solvatos, por ejemplo con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes. Como se utiliza aquí, el término "solvato" significa una asociación física de los compuestos de la presente invención con una o más moléculas disolventes. Esta asociación física involucra variar los grados de unión iónicos y covalentes, que incluyen uniones de hidrógeno. En ciertos casos el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo cuando una o más moléculas disolventes se incorporan en la red de cristal del sólido cristalino. El término "solvato" está destinado a abarcar los solvatos aislables u de fase en solución. Ejemplos no limitantes de solvatos 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. Así, en los métodos de tratamiento de la presente

invención, el término "administrar" abarcará los medios para tratar, aliviar o evitar un síndrome, trastorno o enfermedad descrita aquí con los compuestos de la presente invención o un solvato de estos, que se podría incluir obviamente dentro del alcance de la invención pero no se describe específicamente.

Métodos de Preparación

Esquema 1



El esquema 1 ilustra la metodología general para la preparación de los compuestos de la Fórmula I en donde R^b es X (cuando X está disponible en el material de partida o se prepara como se muestra en los esquemas anteriores) o compuestos de la Fórmula 1-6 en donde R^b es un grupo saliente (preferiblemente bromo, cloro, o flúor) que son intermedios útiles utilizados en los esquemas anteriores. Para ilustrar la metodología de este esquema, se definen los reactivos y

condiciones para los compuestos en donde J es CH. Aquellos expertos en la técnica reconocerán que en donde J es N, se pueden requerir menos modificaciones de las condiciones de reacción y reactivos preferidos.

Las aminas de la Fórmula 1-1 pueden estar disponibles comercialmente o se pueden obtener a partir de compuestos nitro de la Fórmula 1-0 mediante reducción utilizando metodología sintética estándar (ver *Reductions in Organic Chemistry*, M. Hudlicky, Wiley, New York, 1984). Las condiciones preferidas son hidrogenación catalítica utilizando un catalizador de paladio en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol. En los casos en donde R^b es un halógeno y no está disponible como las aminas de la Fórmula 1-1, se pueden desarrollar reducciones nitro utilizando hierro o zinc en un disolvente adecuado tal como ácido acético, o utilizando hierro y cloruro de amonio en etanol y agua.

Los compuestos de la Fórmula 1-2 en donde R² es cicloalquilo se pueden obtener mediante orto-halogenación, preferiblemente brominación, de los compuestos amino de la Fórmula 1-1 seguido por reacciones de acoplamiento de metal catalizadas con ácidos borónicos o ésteres de boronato (las reacciones Suzuki, en donde R²M es R²B(OH)₂ o un éster borónico, ver N. Miyaura and A. Suzuki, *Chem. Rev.*, 95:2457 (1995); A. Suzuki in *Metal-Catalyzed Coupling Reactions*, F. Deiderich, P. Stang, Eds., Wiley-VCH, Weinheim (1988)) o reactivos de estaño (reacciones Stille, en donde R²M es R²Sn(alquilo)₃, ver J. K. Stille, *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.*, 25: 508-524 (1986)) en el compuesto halo intermedio. Cuando

R^b es Br, un yodo se puede introducir tal que se hace reaccionar de forma preferencial sobre el bromo en las reacciones de acoplamiento de metal catalizadas (cuando J es CH, este compuesto está disponible comercialmente). Las condiciones preferidas para la brominación de 1-1 son N-bromosuccinimida (NBS) en un disolvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida (DMF), diclorometano (DCM) o acetonitrilo. Los acoplamientos de metal catalizados, preferiblemente las reacciones Suzuki, se pueden desarrollar de acuerdo con metodología estándar, preferiblemente en la presencia de un catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) ($Pd(PPh_3)_4$), una base acuosa tal como Na_2CO_3 ac., y un disolvente adecuado tal como tolueno, etanol, 1,4-dioxano, dimetoxietano (DME), o DMF.

Los compuestos de la Fórmula 1-2 en donde R^2 es cicloalquilamino (por ejemplo, piperidino) se pueden obtener mediante sustitución aromática nucleófila de los grupos salientes $L1$ (preferiblemente flúor o cloro) de los compuestos de la Fórmula 1-3 que se activan mediante el grupo nitro con cicloalquilaminas (R^2H ; por ejemplo, piperidina) en la presencia de una base adecuada tal como K_2CO_3 , N,N-diisopropiletilamina (DIEA) o NEt_3 para dar compuestos 1-4, seguido mediante reducción del grupo nitro como se describió anteriormente.

El grupo amino en los compuestos de la Fórmula 1-2 luego se pueden acoplar con un ácido heterocíclico $P^1-WCOOH$ (o una sal correspondiente de estos $P^1-WCOOM^2$, en donde M^2 es Li, Na o K) en donde P^1 es un grupo protector opcional (por ejemplo 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM) tal como cuando W es

imidazol, triazol, pirrol, o bencimidazol) o en donde P^1 no está presente tal como cuando W es furano. (Para una lista de grupos protectores para W, ver Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Inc., NY (1991)). El acoplamiento se puede llevar a cabo de acuerdo con procedimientos estándar para la formación de unión de amida (para una revisión, ver: M. Bodansky and A. Bodansky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, NY (1984)) o mediante la reacción con cloruros de ácido $P^1\text{-WCOCl}$ o ésteres activados $P^1\text{-WCO}_2\text{R}^q$ (en donde R^q es un grupo saliente tal como pentafluorofenilo o N-succinimida) para formar compuestos de la Fórmula 1-5. Las condiciones de reacción preferidas para acoplar con $P^1\text{-WCOOH}$ o $P^1\text{-WCOOM}^2$ son: cuando W es un furano (grupo protector opcional P^1 no está presente), cloruro de oxalilo en diclorometano (DCM) con DMF como un catalizador para formar el cloruro de ácido WCOCl y luego acoplar en la presencia de una trialkilamina tal como N,N-diisopropiletilamina (DIEA); cuando W es un pirrol (grupo protector opcional P^1 no está presente), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt); y cuando W es un imidazol, pirrol o bencimidazol (presente P^1 opcional) las condiciones preferidas son hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBroP) y DIEA en un disolvente tal como DCM o DMF.

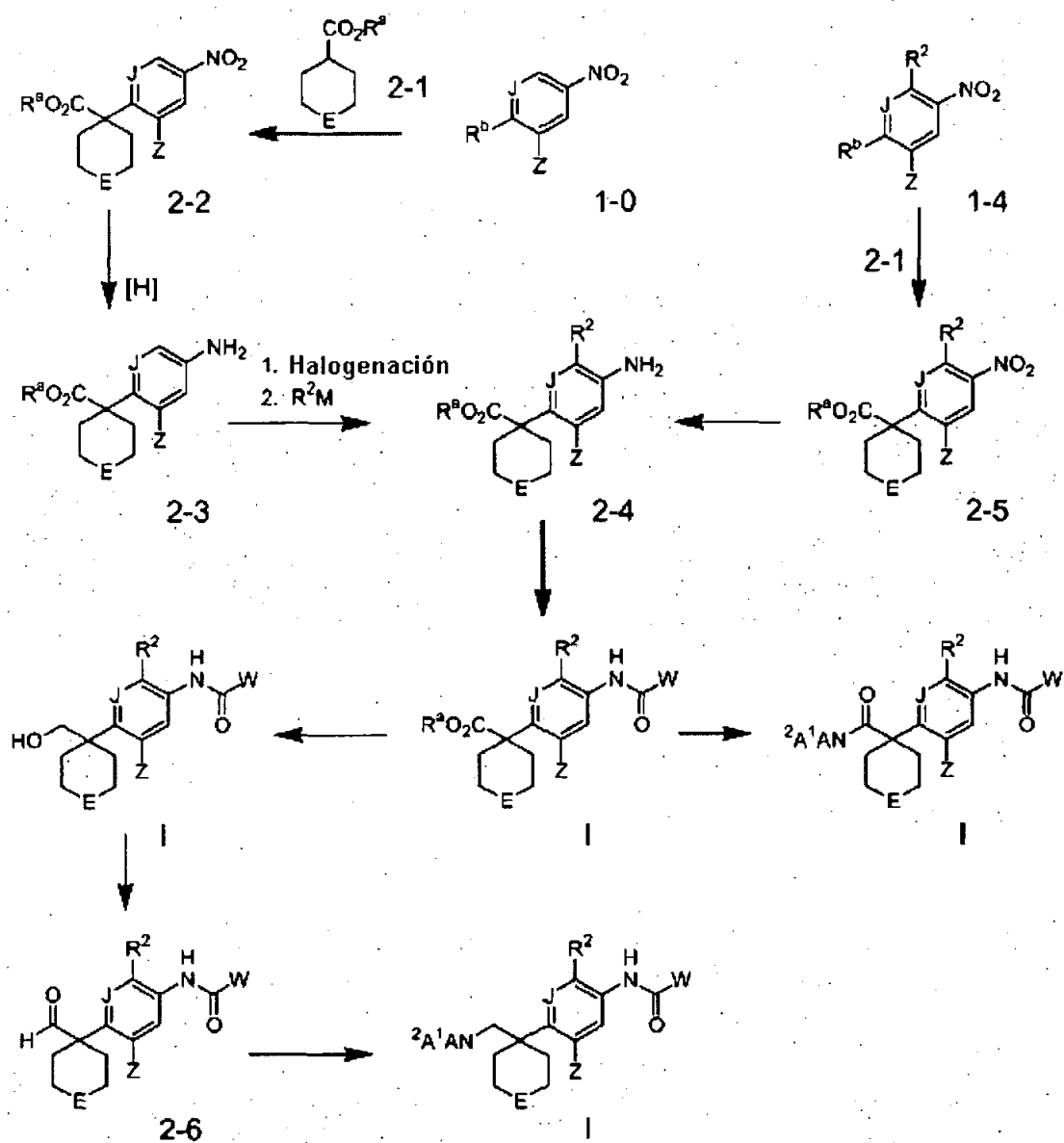
Cuando W en los compuestos de la Fórmula 1-5 contienen un grupo protector opcional P^1 como se mencionó previamente, éste se puede remover a este punto para dar compuestos de la Fórmula 1-6. Por ejemplo, cuando W es imidazol protegido en

nitrógeno con un grupo SEM, el grupo SEM se puede remover con cualesquier reactivos acídicos tales como ácido trifluoroacético (TFA) o fuentes de fluoruro tales como fluoruro de tetrabutylamonio (TBAF) (ver Greene and Wuts anteriormente).

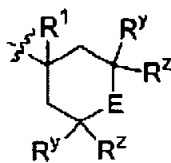
Finalmente se entiende que en los compuestos de la Fórmula I (es decir, Fórmula 1-6 en donde R^b es X) se pueden derivar adicionalmente. Los ejemplos de la derivación adicional, incluyen, pero no se limitan a: cuando los compuestos de la Fórmula I contienen un grupo ciano, este grupo se puede hidrolizar a amidas o ácidos bajo condiciones acídicas o básicas; cuando los compuestos de la Fórmula I contienen un éster, el éster se puede hidrolizar al ácido, y el ácido se puede convertir a amidas mediante los métodos descritos anteriormente para la formación de unión de amida. Las amidas se pueden convertir a las aminas mediante una reacción Curtius o Schmidt (para revisión ver, *Angew. Chemie Int. Ed.*, 44(33), 5188-5240, (2005)) o las aminas se pueden obtener mediante reducción de grupos ciano (*Synthesis*, 12, 995-6, (1988) and *Chem. Pharm. Bull.*, 38(8), 2097-101, (1990)). Los ácidos se pueden reducir a alcoholes, y los alcoholes se pueden oxidar a aldehídos y cetonas. Las condiciones preferidas para la reducción de un ácido carboxílico en la presencia de un grupo ciano incluyen borohidruro de sodio y cloroformato de etilo en tetrahidrofurano (THF); y la oxidación de alcohol se puede desarrollar utilizando el reactivo peryodinano Dess-Martin (*Adv. Syn. Catalysis*, 346, 111-124 (2004)). Los aldehídos y cetonas se pueden hacer reaccionar con aminas primarias y

secundarias en la presencia de un agente de reducción tal como triacetoxiborohidruro de sodio (ver *J. Org. Chem.*, 61, 3849-3862, (1996)) para dar las aminas mediante aminación reductiva. Las olefinas se pueden reducir mediante hidrogenación catalítica. Cuando los compuestos de la Fórmula I contienen un sulfuro, acíclico o cíclico, el sulfuro se puede oxidar adicionalmente a los sulfóxidos o sulfonas correspondientes. Los sulfóxidos se pueden obtener mediante oxidación utilizando un oxidante apropiado tal como un equivalente de ácido meto-cloroperbenzoico (MCPBA) o mediante tratamiento con NaIO_4 (ver, por ejemplo, *J. Med. Chem.*, 46: 4676-86 (2003)) y sulfonas se pueden obtener utilizando dos equivalentes de MCPBA o mediante tratamiento con N-óxido de 4-metilmorfolina y tetróxido de osmio catalítico (ver, por ejemplo, solicitud PCT WO 01/47919). También, los sulfóxidos y sulfonas se pueden preparar al utilizar un equivalente y dos equivalentes de H_2O_2 respectivamente, en la presencia de isopropóxido de titanio (IV) (ver, por ejemplo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1039-1051 (2002)).

Esquema 2



El esquema 2 ilustra la metodología general para la preparación de los compuestos de



en donde, R^y y R^z son H, alquilo $\text{C}_{(1-4)}$ o OR^a ; E es O, NR^3 , S, o SO_2 ; y R^1 es CO_2R^a , CH_2OH , $\text{C(O)NA}^1\text{A}^2$ y $\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$.

Para la ilustración de la estrategia sintética en este esquema, los reactivos y condiciones se definen para el sustrato en donde R^y es R^z es H se utiliza en este esquema.

Aquellos expertos en la técnica reconocerán que la química se aplica a todos los X, R^y y R^z mencionados con pocas o menores modificaciones para reactivos y condiciones. En adición, aunque los reactivos y condiciones se definen para el sustrato en donde J es CH, como se mencionó previamente en el Esquema 1, se debe entender también que métodos sintéticos similares se pueden utilizar con menores modificaciones cuando J es N.

Cuando R² en la Fórmula I es cicloalquilo (que incluye cicloalqueno), la secuencia comienza con el compuesto 2-2 que se puede obtener mediante tratamiento inicial del éster 2-1 (R^a es alquilo C₍₁₋₄₎) con una base adecuada tal como hexametildidililamida de litio (LHMDS) o preferiblemente diisopropilamida de litio (LDA), seguido por sustitución aromática nucleófila del grupo saliente R^b (preferiblemente flúor o cloro) en el compuesto de 4-halonitrofenilo 1-0 (como se prepara en el Esquema 1) con el intermedio de anión resultante.

Los 2-3 se pueden obtener a partir de compuestos nitro 2-2 mediante reducción utilizando metodología sintética estándar (ver Reductions in Organic Chemistry, M. Hudlicky, Wiley, New York, 1984). Las condiciones preferidas son hidrogenación catalítica utilizando un catalizador de paladio en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol.

Los compuestos 2-4 se pueden obtener mediante orto-halogenación, preferiblemente brominación, del compuesto amino 2-4 seguido por reacciones de acoplamiento de metal catalizadas con ácido borónico o éster de boronato (reacciones Suzuki, en donde R²M es R²B(OH)₂ o un éster

borónico) o reactivo de estaño (reacciones Stille, en donde R^2M es $R^2Sn(\text{alquil})_3$) en el compuesto halo intermedio como se describió en el Esquema 1.

Cuando R^2 en la Fórmula I es cicloalquilamino (por ejemplo, piperidino), un método alternativo para preparar el compuesto 2-4 comienza con el material de partida 1-4 como se describió en el Esquema 1 en donde R^b es preferiblemente cloro o flúor. El compuesto 2-5 se puede obtener a partir de 1-4 y 2-1 mediante el mismo método como se describió para la conversión del compuesto 1-0 al compuesto 2-2. El compuesto 2-4 luego se puede obtener a partir del compuesto 2-5 mediante reducción del grupo nitro utilizando metodología sintética estándar como se describió en el Esquema 1 para la conversión del compuesto 1-0 al compuesto 1-1.

Los compuestos de la Fórmula I en donde R^1 es un éster (R^a es alquilo $C_{(1-4)}$) se pueden obtener a partir de 2-4 mediante acoplamiento inicial con ácidos carboxílicos $P^1-WCOOH$, seguido por remoción del grupo protector opcional P^1 de acuerdo con los procedimientos como se describió en el Esquema 1 para la conversión de 1-2 a 1-6.

Estos compuestos de la Fórmula I en donde R^1 es un éster (R^a es alquilo $C_{(1-4)}$) se pueden hidrolizar adicionalmente mediante un reactivo de hidróxido de metal apropiado tal como hidróxido de sodio para dar los compuestos de la Fórmula I en donde R^1 es un ácido (R^a es H).

Los compuestos de la Fórmula I en donde R^1 es una amida (R^1 es $C(O)NA^1A^2$) se pueden obtener a partir de los compuestos de la Fórmula I en donde R^1 es un ácido (R^a es H) mediante tratamiento inicial con un cloroformato de alquilo, tal como

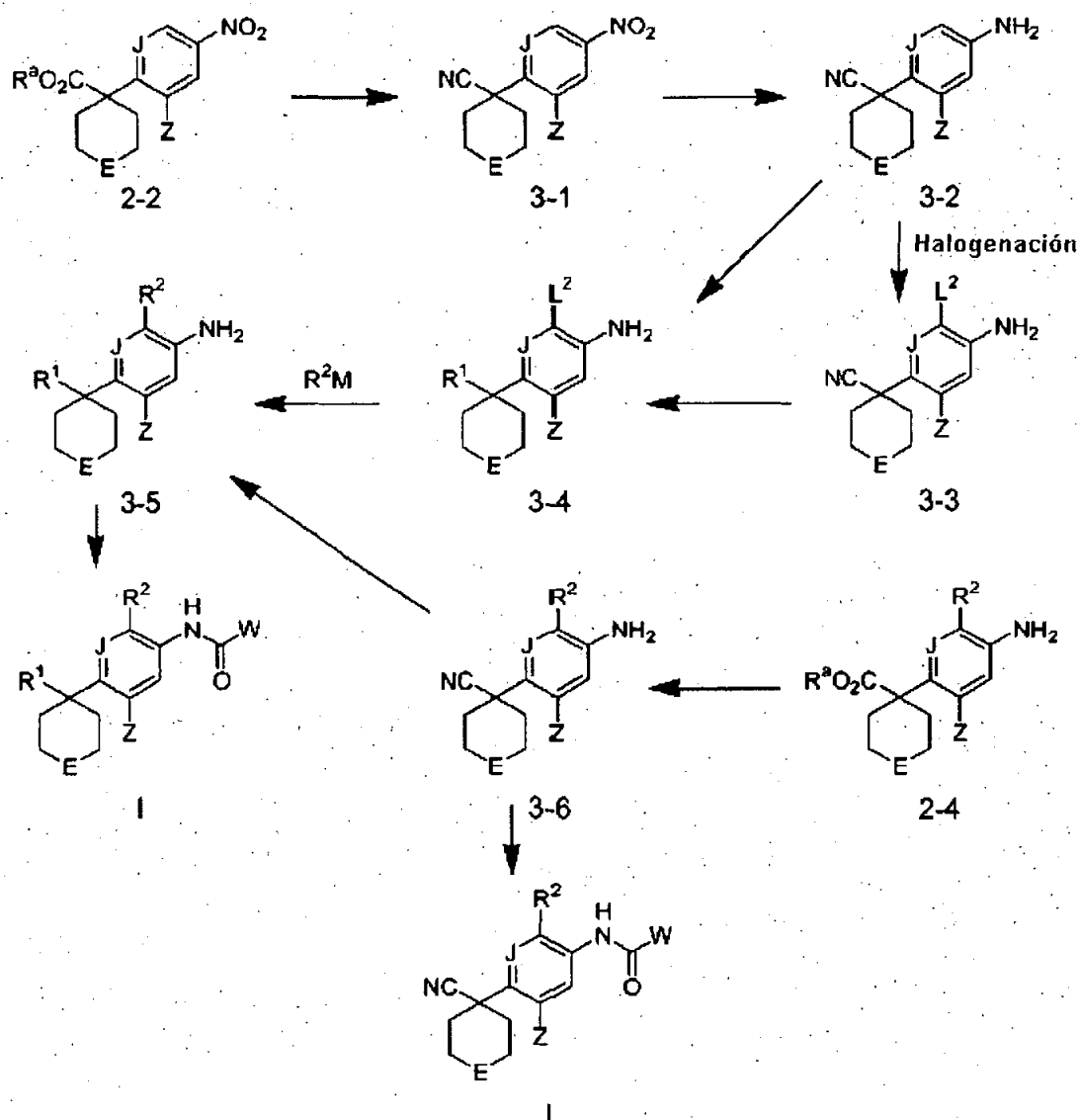
cloroformato de etilo, seguido por la retención del intermedio activado acilcarbonato con una amina primaria o secundaria adecuada (HNA^1A^2). En forma similar, los compuestos de la Fórmula I en donde R^1 es un grupo hidroximetilo se pueden obtener mediante la reacción de el mismo intermedio activado acilcarbonato con un reactivo de reducción adecuado tal como NaBH_4 (ver, por ejemplo, *Tetrahedron*, 62(4), 647-651; (2006)).

Los compuestos de la Fórmula I en donde R^1 es un hidroximetilo (R^1 es CH_2OH) se pueden convertir adicionalmente al aldehído 2-6 mediante reacciones de oxidación tales como un oxidación Swern (*J. Am. Chem. Soc.* 102, 1390 (1980)) o preferiblemente una oxidación con peryodinano Dess-Martin (ver, por ejemplo, *Tetrahedron Lett.*, 29, 995 (1988); *J. Org. Chem.*, 55, 1636 (1990)).

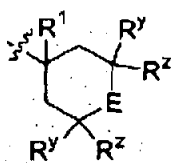
El aldehído 2-6 se puede hacer reaccionar con las aminas primaria y secundaria adecuadas (HNA^1A^2) en la presencia de reactivos de reducción adecuados tales como NaBH_4 o NaBH_3CN , o preferiblemente $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, de acuerdo con procedimientos estándar para aminación reductora como se describió en el Esquema 1, para formar compuestos de la Fórmula I en donde R^1 es un grupo aminometilo (R^1 es R^1 es $\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$).

Se entiende que los grupos funcionales de los compuestos en este esquema se pueden derivar adicionalmente como se representa en el Esquema 1.

Esquema 3



El esquema 3 ilustra la metodología general para la preparación de los compuestos de la Fórmula I en donde X es



en donde R^y y R^z son H, alquilo $C_{(1-4)}$ o OR^a ; E es O, NR^3 , S, o SO_2 ; y R^1 es -CN o heteroarilo.

Para la ilustración de la estrategia sintética en este esquema, los reactivos y condiciones se definen para el sustrato en donde R^y es R^z es H se utiliza en este esquema. Aquellos expertos en la técnica reconocerán que la química se

aplica a todos los X, R^y y R^z mencionados con pocos o menores modificaciones a los reactivos y condiciones. En adición, aunque los reactivos y condiciones se definen para el sustrato en donde J es CH, como se mencionó previamente en el Esquema 1, se debe entender también que métodos sintéticos similares se pueden utilizar con menores modificaciones cuando J es N.

El éster 2-2 (R^a es alquilo C₍₁₋₄₎) se puede hidrolizar mediante un reactivo de hidróxido de metal apropiado tal como hidróxido de sodio para dar ácido 2-2 (R^a es H). El ácido 2-2 se puede convertir a nitrilo 3-1 mediante procedimientos estándar que, en general, inician con la activación del ácido, la transformación en una amida o hidroxamato seguido por deshidratación (ver, por ejemplo, *J. Med. Chem.*, 33(10), 2828-41; (1990)), o preferiblemente en una etapa mediante tratamiento con sulfonamida y cloruro de tionilo en un disolvente adecuado tal como sulfolano (ver, *Tetrahedron Lett.*, 23(14), 1505-08; (1982)). El compuesto 3-2 se puede obtener a partir de 3-1 mediante procedimientos de reducción estándar, preferiblemente hidrogenación catalítica como se describió en el Esquema 1.

El compuesto 3-3 (L² es halógeno) se puede obtener mediante orto-halogenación, preferiblemente brominación, de amina 3-2. Las condiciones preferidas para la brominación de 3-2 son N-bromosuccinimida (NBS) en un disolvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida (DMF), diclorometano (DCM) o acetonitrilo.

En este punto el grupo ciano en 3-3 se puede convertir a un heterociclo insaturado en 3-4 mediante [2+3] cicloadición con un 1,3 dipolo o [2+4] cicloadición con un dieno o heterodieno como se ilustra en el Esquema 3a. Los varios heterociclos que se pueden producir se muestran en la Tabla 1 utilizando las condiciones en las referencias proporcionadas en la tabla. Cuando el heterociclo insaturado presente es no reactivo hacia la halogenación, una ruta alternativa a 3-4 involucra el tratamiento de nitrilo 3-2 se describe primero para formar primero el heterociclo no saturado seguido por halogenación para introducir L^2 en 3-4. El compuesto 3-5 se puede obtener mediante reacciones de acoplamiento de metal catalizadas de 3-4 con ácidos borónicos o ésteres de boronato (reacciones Suzuki, en donde R^2M es $R^2B(OH)_2$ o un éster borónico) o reactivo de estaños (Reacciones Stille, en donde R^2M es $R^2Sn(\text{alquil})_3$). Los acoplamientos de metal catalizados, preferiblemente las reacciones Suzuki, se pueden desarrollar de acuerdo con metodología estándar como se describió en el Esquema 1.

Cuando R^2 en la Fórmula I es cicloalquilamino (por ejemplo, piperidino), un método alternativo para preparar el compuesto 3-5 comienza con el material de partida 2-4 como se prepara en el Esquema 2. El éster 2-4 (R^a es alquilo $C_{(1-4)}$) se puede hidrolizar mediante un reactivo de hidróxido de metal apropiado tal como hidróxido de sodio para dar ácido 2-4 (R^a es H). El ácido 2-4 se puede convertir a nitrilo 3-6 de acuerdo con los procedimientos como se describió para la conversión de 2-2 a 3-1. El compuesto 3-6 se puede convertir

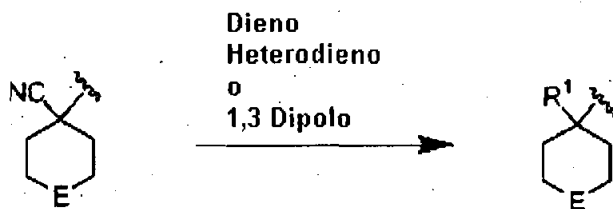
al compuesto 3-5 de acuerdo con los métodos como se describió para la conversión de 3-3 a 3-4.

Los compuestos de la Fórmula I en donde R^1 es un nitrilo (R^1 es CN) se pueden obtener a partir de 3-6 mediante acoplamiento inicial con ácidos carboxílicos P^1 -WCOOH, seguido por remoción del grupo protector opcional P^1 de acuerdo con los procedimientos como se describió en el Esquema 1 para la conversión de 1-2 a 1-6.

En forma similar, los compuestos de la Fórmula I en donde R^1 es un heterociclo insaturado se pueden obtener a partir de 3-5 en dos etapas, a saber acoplamiento con un ácido carboxílico P^1 -WCOOH seguido por remoción del grupo de protección opcional, como se describió en el Esquema 1 para la conversión de 1-2 a 1-6.

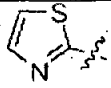
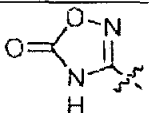
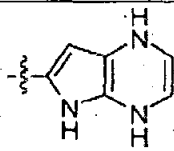
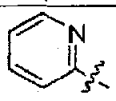
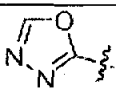
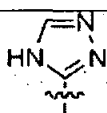
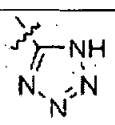
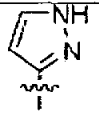
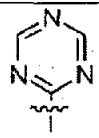
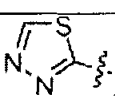
Se entiende que grupos funcionales de los compuestos en este esquema se pueden derivar adicionalmente como se representa en el Esquema 1.

Esquema 3a

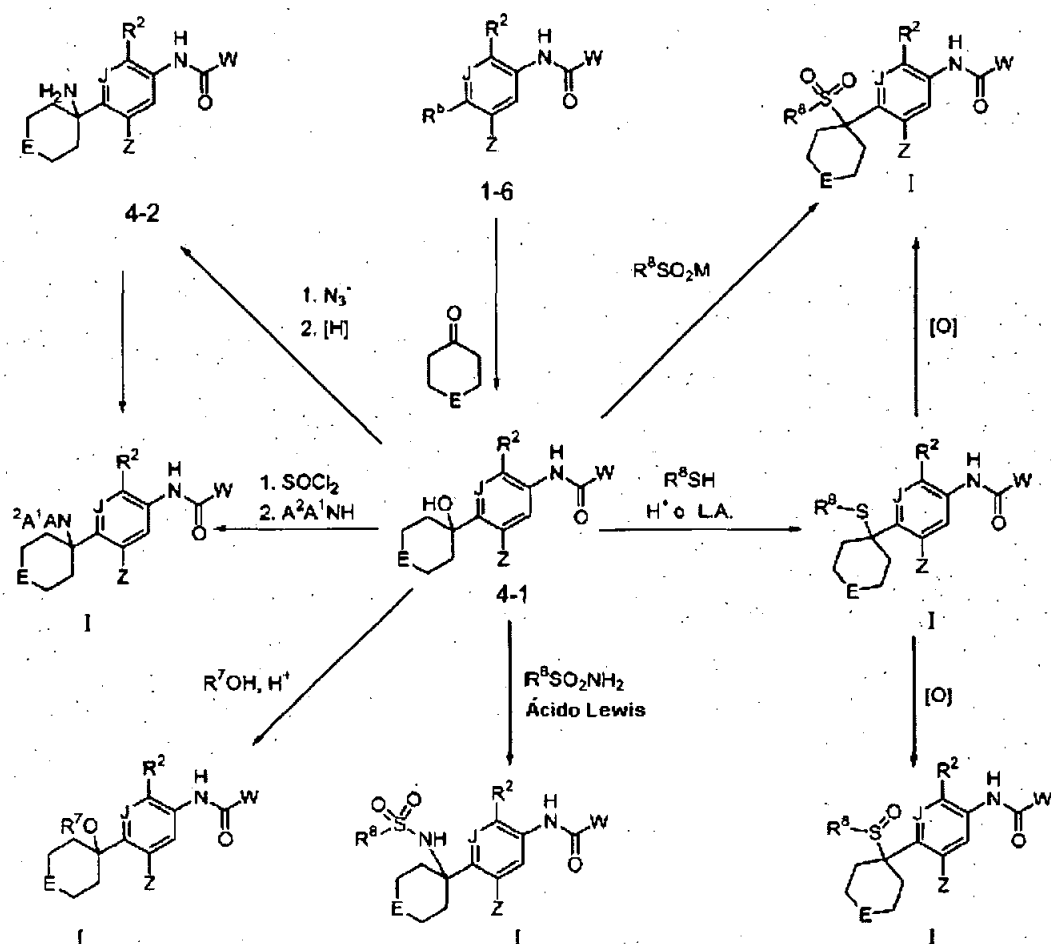


Tabla

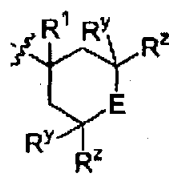
Número	Nombre	Estructura R^1	Referencia:
1	Imidazol		U.S. Pat. Appl 2005101785

2	Tiazol		J. Med. Chem., 48(6), 2167-2175; (2005)
3	4H [1,2,4] Oxadiazol-5-one		Bioorganic & Medicinal Chemistry, 13(6),] 989-2007 (2005)
4	4H Pirrolo[2,3- b] pirazina		Journal of Medicinal Chemistry, 46(2), 222-236; (2003)
5	Piridina		Journal of Organic Chemistry, 67(13), 4414-4422; (2002)
6	[1,3,4] Oxadiazol		Journal of Labeled Compounds and Radiopharmaceuticals, 16(5), 753-9; (1979)
7	4H- [1,2,4]Triazol		Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 13(24), 4361-4364; (2003)
8	Tetrazol		Eur. Pat. Appl., 648759
9	Pirazol		Journal of Organic Chemistry, 54(3), 635-40; (1989)
10	[1,3,5] Triazina		Khimiko- Farmatsevticheskii Zhurnal, 22(12),] 469-75; (1988)
11	[1,3,4]Tiadiazol		Ger. Offen., 102004009933

Esquema 4



El esquema 4 describe la síntesis de los compuestos de



la Fórmula I en donde X es . Para el propósito de ilustrar la metodología, los reactivos y condiciones se definen en este esquema para los sustratos en donde R^y y R^z son H; E es O, NR^3 , S, o SO_2 ; y J es CH. Aquellos expertos en la técnica reconocerán que la química se aplica a todos los X, R^y , R^z , y J referenciados anteriormente se pueden utilizar con menores modificaciones para los reactivos y condiciones.

El material de partida, el compuesto 1-6 en donde R^b es halógeno, preferiblemente Br, se obtiene como se describió en el Esquema 1. El compuesto halo 1-6 se puede convertir a alcohol 4-1 mediante desprotonación inicial con una base adecuada, tal como cloruro de isopropilmagnesio ($i\text{-PrMgCl}$), seguido por intercambio de halógeno-litio con un reactivo de litio apropiado tal como n -butillitio o preferiblemente terc-butillitio, y luego retención del intermedio de organo-litio con una cetona apropiada. Los compuestos 4-1 son ambos un compuesto de la Fórmula I, y pueden servir como un intermedio útil para la síntesis de otros compuestos con diferentes grupos para R^1 .

El grupo hidroxilo en el compuesto 4-1 también se puede convertir a un grupo amino en el compuesto I (R^1 es NA^1A^2) al activar 4-1 con un reactivo tal como cloruro de tionilo (SOCl_2) e retención de los intermedios resultantes con una amina secundaria o primaria ($A^2A^1\text{NH}$). Los compuestos de la Fórmula I en donde R^1 es alcoxi (OR^7) se pueden obtener a partir del compuesto hidroxilo 4-1 mediante tratamiento con reactivos ácidos tales como ácido sulfúrico o preferiblemente ácido trifluoroacético (TFA) y luego retención del catión terciario resultante con un alcohol $R^7\text{OH}$ (en donde R^7 es $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1A^2$ o $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^a$ en donde A^1 , A^2 o R^a no son H).

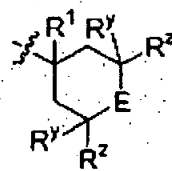
El compuesto hidroxilo 4-1 también se puede hacer reaccionar con una sulfonamida $R^8\text{SO}_2\text{NRaH}$ en la presencia de un ácido Lewis (L. A.) tal como trifluoruro de boro dietil eterato ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) en un disolvente adecuado, tal como THF

para proporcionar el compuesto I (R^1 es NHSO_2R^8 en donde R^8 es $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$ o R^a en donde A^1 , A^2 o R^a no son H).

Los compuestos de la Fórmula I en donde R^1 es un sulfuro (R^1 es SR^8) se pueden obtener a partir del compuesto 4-1 mediante tratamiento con reactivos acídicos tales como TFA o ácidos de Lewis tales como BF_3 , OEt_2 y luego retención del catión terciario resultante con a tiol $R^8\text{SH}$ (en donde R^8 es $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$ o R^a).

Los compuestos de la Fórmula I en donde R^1 es un sulfuro (R^1 es SR^8) se puede oxidar adicionalmente al sulfóxido correspondiente (Fórmula I en donde R^1 es SOR^8) o sulfona (Fórmula I en donde R^1 es SO_2R^8) de acuerdo con los procedimientos de oxidación de sulfuro como se describió en el Esquema 1.

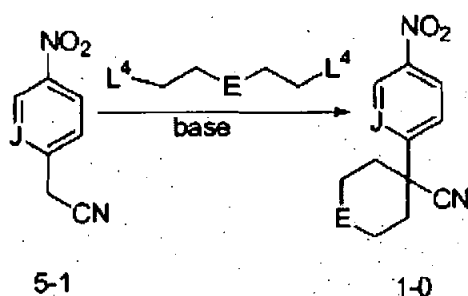
Los compuestos de la Fórmula I en donde R^1 es una sulfona también se pueden obtener directamente a partir del compuesto 4-1 mediante reacción con una sal de sulfinato de metal $R^8\text{SO}_2\text{M}$ (en donde M es Na, o K) (ver, por ejemplo, B. Koutek, et al, *Synth. Commun.*, 6 (4), 305-8 (1976)).



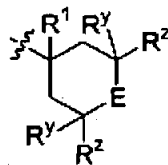
Los compuestos de la Fórmula I en donde X es R^1 es H se pueden obtener a partir de los compuestos correspondientes en donde R^1 es OH mediante una reacción de desoxigenación de acuerdo con procedimientos de la literatura (ver, por ejemplo: Dolan, S., et al, *J. Chem., Soc, Chem. Commun.*, 1588-9 (1985), patente WO 98/06700 and Wustrow, D., et al, *Tetrahedron Lett.*, 35, 61-4 (1994)).

Se entiende que los grupos funcionales en este esquema se pueden derivar adicionalmente como se representa en el Esquema 1. Por ejemplo, el grupo amino en el compuesto 4-2 se puede hacer reaccionar con varios electrófilos. El grupo amino se puede hacer reaccionar con ácidos carboxílicos de acuerdo con procedimientos estándar para la formación de unión de amida o mediante reacción con cloruros de ácido o ésteres activados para formar compuestos amida como se describió en el Esquema 1. Éste también se puede hacer reaccionar con un agente de carbonización adecuado, tal como fosgeno, carbonildiimidazol o preferiblemente trifosgeno, en la presencia de una base, tal como piridina o DIEA. El intermedio así formado se puede retener con una amina primaria o secundaria, para proporcionar el compuesto de urea correspondiente. En forma similar, el grupo amino en el compuesto 4-2 se puede hacer reaccionar con un agente de oxalilación apropiado, tal como cloruro de oxalilo, en la presencia de una base, tal como piridina o DIEA y el intermedio así formado se puede retener con una amina primaria o secundaria para proporcionar compuestos de oxalamida. Adicionalmente, el grupo amino se puede hacer reaccionar con aldehídos o cetonas apropiadas en la presencia de reactivos de reducción adecuados tales como NaBH^4 o NaBH_3CN , o preferiblemente $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, de acuerdo con procedimientos estándar para aminación reductora como se describió en el Esquema 1, para formar compuestos de la Fórmula I en donde R^1 es NA^1A^2 .

Esquema 5

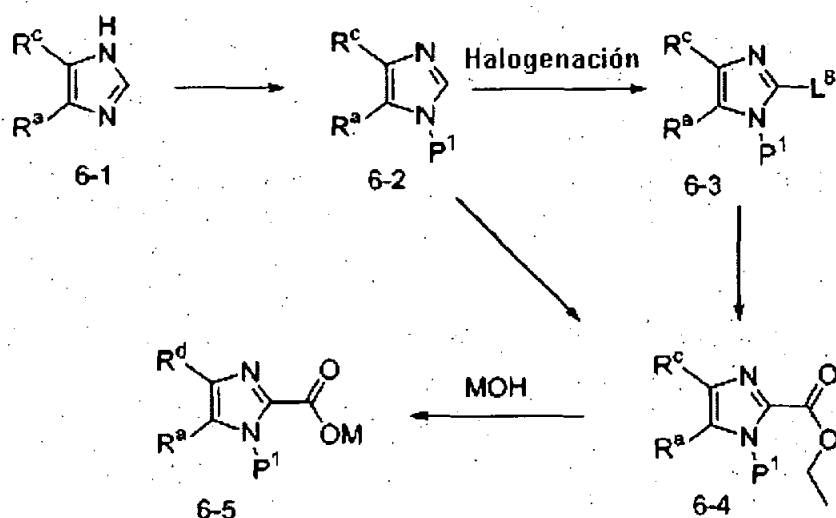


El esquema 5 describe la síntesis de intermedios útiles



de la Fórmula 1-0 en donde X es . Para el propósito de ilustrar la metodología, R^Y y R^Z son H; y E es O, S, SO_2 , o NR^3 . Aquellos expertos en la técnica reconocerán que la química se aplica a todos los X, R^Y y R^Z mencionados con solo menores modificaciones para los reactivos y condiciones. En adición, aunque los reactivos y condiciones se definen para los sustratos en donde J es CH, como se mencionó previamente en el Esquema 1, se debe entender también que métodos sintéticos similares se pueden utilizar con menores modificaciones cuando J es N.

Esquema 6



El esquema 6 ilustra una ruta para la preparación de 2-imidazolecarboxilatos de la Fórmula 6-5 en donde R^a es H o alquilo $C(1-4)$, y R^d es H, alquilo, $-CN$, o $-CONH_2$ que se utilizan como intermedios en la síntesis de los compuestos de la Fórmula I en donde W es imidazol.

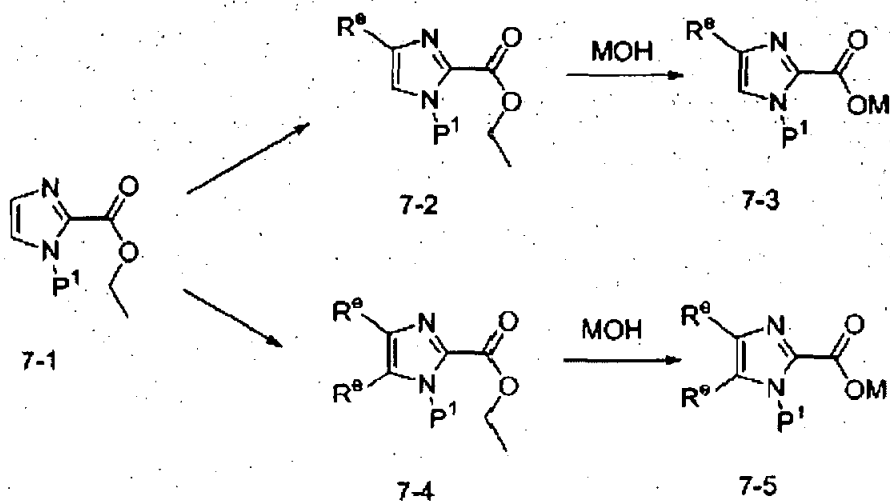
Los imidazoles de la Fórmula 6-1 en donde R^a es H o alquilo $C(1-4)$, y R^c es H, alquilo $C(1-4)$ o $-CN$ están disponibles comercialmente o, en el caso en donde R^c es $-CN$, están disponibles fácilmente a partir de aldehídos disponibles comercialmente (6-1 en donde R^c es CHO) mediante reacción con hidroxilaminas seguido por deshidratación con un reactivo adecuado tal como oxiclórico de fósforo o anhídrido acético (*Synthesis*, 677, 2003). Los imidazoles de la Fórmula 6-1 se protegen con un grupo adecuado (P^1) tal como una metoximetilamina (MOM), o preferiblemente un grupo SEM para dar los compuestos de la Fórmula 6-2 (ver. Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Inc., NY (1991)).

Los imidazoles de la Fórmula 6-2, en donde R^c es -CN, se halogenan con un reactivo adecuado tal como N-bromosuccinimida o N-iodosuccinimida bajo condiciones electrófilas en un disolvente tal como DCM o CH₃CN o bajo condiciones radicales en la presencia de un iniciador tal como azobis(isobutironitrilo) (AIBN) en un disolvente tal como CCl₄ para dar compuestos de la Fórmula 6-3 en donde L⁸ es un grupo saliente (preferiblemente bromo o yodo). El intercambio de halógeno-magnesio en los compuestos de la Fórmula 6-3 proporciona la especie organomagnesio, que luego se hace reaccionar con un electrófilo adecuado para proporcionar los compuestos de la Fórmula 6-4. Las condiciones preferidas para el intercambio de halógeno-magnesio son utilizar un reactivo de magnesio- alquilo, preferiblemente cloruro de isopropilmagnesio en un disolvente adecuado tal como THF a temperaturas entre -78° C - a 0° C. Los electrófilos preferidos son cloroformato de etilo o cianoformato de etilo. Por ejemplo de intercambio de halógeno-magnesio en cianoimidazoles ver *J. Org. Chem.* 65, 4618, (2000).

Para los imidazoles de la Fórmula 6-2, en donde R^c no es -CN, estos se pueden convertir directamente a los imidazoles de la Fórmula 6-4 mediante desprotonación con una base adecuada tal como un alquillitio seguido por reacción con un electrófilo como se describió anteriormente para la especie organomagnesio. Las condiciones preferidas son tratar el imidazol con n-butillitio en THF a -78° C y apagar la especie organolitio resultante con cloroformato de etilo (por ejemplo, ver *Tetrahedron Lett.*, 29, 3411-3414, (1988)).

Los ésteres de la Fórmula 6-4 luego se pueden hidrolizar a ácidos carboxílicos (M es H) o sales de carboxilato (M es Li, Na, o K,) de la Fórmula 6-5 utilizando un equivalente de una solución de hidróxido de metal acuosa (MOH), preferiblemente hidróxido de potasio en un disolvente adecuado tal como etanol o metanol. La síntesis de los compuestos de la Fórmula 6-5 en donde R^d es $-\text{CONH}_2$ se logra al tratar primero los compuestos de la Fórmula 6-4 en donde R^c es $-\text{CN}$ con un alcóxido apropiado tal como etóxido de potasio para convertir el grupo ciano a un grupo imidato (reacción Pinner) seguido por hidrólisis del éster y los grupos imidato con dos equivalentes de una solución de hidróxido de metal acuosa.

Esquema 7



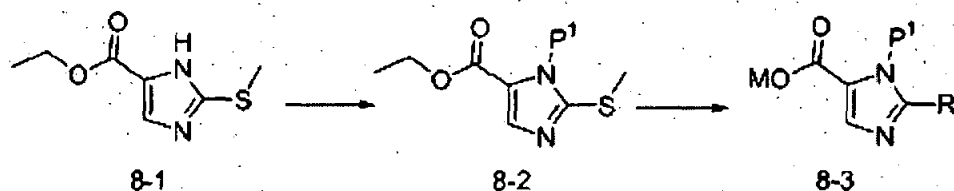
El esquema 7 ilustra una ruta para 2-imidazolcarboxilatos de la Fórmula 7-3 o 7-5 en donde R^e es cloro o bromo, y M es H, Li, K, o Na que se utilizan como

intermedios en la síntesis de los compuestos de la Fórmula I en donde W es imidazol.

Los compuestos de la Fórmula 7-1 se preparan primero mediante protección de imidazolcarboxilato de etilo disponible comercialmente de acuerdo con los métodos representados en el Esquema 6, preferiblemente con un grupo SEM.

Los compuestos de la Fórmula 7-2 se preparan mediante la reacción de compuestos de la Fórmula 7-1 con un equivalente de un reactivo de halogenación apropiado, tal como NBS o NCS en un disolvente adecuado tal como CH_3CN , DCM o DMF a 25°C . Los compuestos de la Fórmula 7-4 se preparan mediante la reacción de compuestos de la Fórmula 7-1 con dos equivalentes de un reactivo de halogenación adecuado, tal como NBS o NCS en un disolvente adecuado tal como CH_3CN o DMF a temperaturas entre 30°C a 80°C . Los imidazoles de la Fórmula 7-3 y 7-5 luego se obtienen a partir de los ésteres respectivos como se describió en el Esquema 6.

Esquema 8



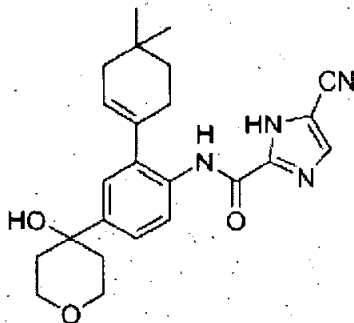
El esquema 8 ilustra un método para la preparación de imidazoles de la Fórmula 8-3 en donde R^f es $-\text{SCH}_3$, $-\text{SOCH}_3$, o $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, M es H, Li, K, o Na que se utilizan como intermedios

en la síntesis de los compuestos de la Fórmula I en donde W es imidazol.

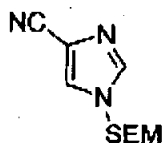
El imidazol 8-1 (WO 1996011932) se protege de acuerdo con los métodos descritos en el Esquema 6, preferiblemente con un grupo protector SEM para dar compuestos de la Fórmula 8-2. La hidrólisis de éster de acuerdo con el procedimiento en el Esquema 6 da los compuestos de la Fórmula 8-3 en donde R^f es $-SCH_3$. La oxidación de 2-metiltioimidazoles de la Fórmula 8-2 con un equivalente de un oxidante apropiado, seguido por hidrólisis de éster de acuerdo con el procedimiento en el Esquema 6 da compuestos de la Fórmula 8-3 en donde R^f es $-SOCH_3$. La oxidación con dos equivalentes de un oxidante apropiado, seguido por hidrólisis de éster de acuerdo con el procedimiento en el Esquema 6 da compuestos de la Fórmula 8-3 en donde R^f es $-SO_2CH_3$. El reactivo preferido para la oxidación es MCPBA en DCM. Las referencias para la conversión de sulfuros to sulfóxidos y sulfotas se dan en el Esquema 1.

Ejemplo 1

Aído 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida

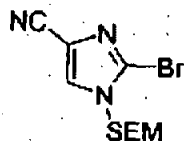


a) **1-(2-Trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo**



Un frasco cargado con imidazol-4-carbonitrilo (0.50 g, 5.2 mmol) (Synthesis, 677, 2003), cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEMCl) (0.95 mL, 5.3 mmol), K_2CO_3 (1.40 g, 10.4 mmol), y acetona (5 mL) se agita durante 10 h a TA. La mezcla se diluye con EtOAc (20 mL), se lava con agua (20 mL), solución salina (20 mL) y la capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$. El producto crudo se eluye a partir de un cartucho 20-g SPE (sílice) con 30% de EtOAc/hexano para dar 0.80 g (70%) del compuesto del título como un aceite incoloro. Espectro de masa (CI (CH_4), m/z): Calculado para $C_{10}H_{17}N_3OSi$, 224.1 (M+H), encontrado 224.1.

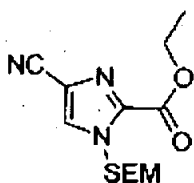
b) **2-Bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo**



A una solución de 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo (0.70 g, 3.1 mmol) (como se preparó en la etapa anterior) en CCl_4 (10 mL) se agrega N-bromosuccinimida (NBS) (0.61 g, 3.4 mmol) y azobis(isobutironitrilo) (AIBN) (cat), y la mezcla se calienta a 60° C durante 4 h. La reacción se diluye con EtOAc (30 mL), se lava con $NaHCO_3$ (2 x 30 mL), solución salina (30 mL), la capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y luego se

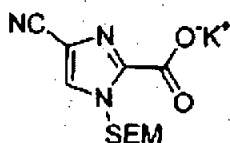
concentra. El compuesto del título se eluye a partir de un cartucho 20-g SPE (sílice) con 30% de EtOAc/hexano para dar 0.73 g (77%) de un sólido amarillo. Espectro de masa (CI (CH₄), m/z): Calculado para C₁₀H₁₆BrN₃OSi, 302.0/304.0 (M+H), encontrado 302.1/304.1.

c) éster de etilo de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico



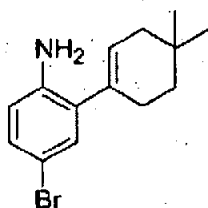
A una solución de 2-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo (0.55 g, 1.8 mmol) (como se preparó en la etapa anterior) en tetrahidrofurano (THF) (6 mL) a -40° C se agrega en forma de gota una solución de i-PrMgCl 2 M en THF (1 mL). La reacción se le permite agitar durante 10 min a -40 C y luego se enfría a -78° C, y se agrega cianoformato de etilo (0.30 g, 3.0 mmol). La reacción se le permite alcanzar TA y se agita durante 1 h. La reacción se apaga con NH₄Cl ac saturado, se diluye con EtOAc (20 mL), se lava con solución salina (2 x 20 mL). La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y luego se concentra. El compuesto del título se eluye a partir de un cartucho 20-g SPE (sílice) con 30% de EtOAc/hexano para dar 0.40 g (74%) de un aceite incoloro. Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para C₁₃H₂₁N₃O₃Si, 296.1 (M+H), encontrado 296.1.

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



A una solución de éster de etilo de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (0.40 g, 1.3 mmol) (como se preparó en la etapa anterior) en etanol (3 mL) se agrega una solución de KOH 6M (0.2 mL, 1.2 mmol) y la reacción se agita durante 10 min y luego se concentra para dar 0.40 g (100%) del compuesto del título como un sólido amarillo. ¹H-RMN (CD₃OD; 400 MHz) δ 7.98 (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 C₁₁H₁₆KN₃O₃Si, 266.1 (M-K), encontrado 266.0.

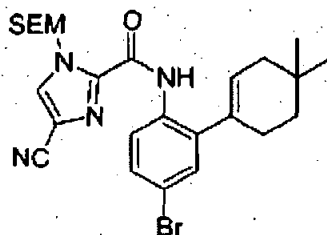
e) *4-Bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenilamina*



Un frasco se carga con 4-bromo-2-yodo-fenilamina (1.10 g, 3.70 mmol), ácido 4,4-dimetilciclohexen-1-ilborónico (0.630 g, 4.07 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.24 g, 5% mol), Na₂CO₃ 2 M (16 mL), EtOH (16 mL) y tolueno (32 mL) y se calienta a 80° C durante 6 h. La reacción se diluye con EtOAc (100 mL) y se lava con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 100 mL) y solución salina (100 mL), y la capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora. El producto crudo se purifica mediante cromatografía flash de gel de sílice se eluye con 10% de EtOAc/hexanos para

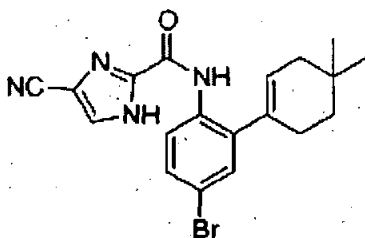
dar 0.680 g (66%) del compuesto del título como un aceite amarillo claro. Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para $C_{14}H_{18}BrN$, 280.1 (M+H), encontrado 280.1.

f) ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida



A una suspensión de 4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenilamina (0.640 g, 2.29 mmol) (preparada en la etapa previa) y sal de potasio de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato (0.700 g, 2.30 mmol) (preparada en este ejemplo, etapa (d)) en DCM (12 mL) se agrega DIPEA (0.800 mL, 4.60 mmol) y PyBroP (1.29 g, 2.76 mmol) y la mezcla se le permite agitar a TA durante 10 h. La mezcla se diluye con DCM (50 mL) y se lava con $NaHCO_3$ (2 x 50 mL) y la capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. El compuesto del título se eluye a partir de un 20-g SPE con 1:1 DCM/hexanos para dar 1.04 g (86%) del compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para $C_{25}H_{33}BrN_4O_2Si$, 529.1 (M+H), encontrado 529.1.

g) ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida



A una solución de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida (0.95 g, 1.80 mmol) (preparada en la etapa previa) en 10 mL de DCM se agrega 0.4 mL de EtOH y 10 mL de TFA y la mezcla se agita durante 1 h a TA. La mezcla se concentra y se tritura con Et₂O para dar 0.68 g (95%) de un sólido blanco: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 11.23 (br s, 1H), 9.52 (br s, 1H), 8.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.82 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.08 (s, 6H). Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para C₁₉H₁₉BrN₄O, 399.1 (M+H), encontrado 399.0.

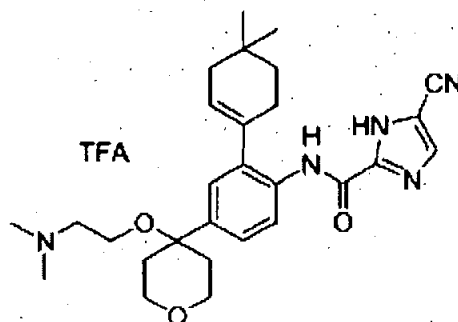
h) ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidroxi-tetrahydro-piran-4-il)-fenil]-amida

A una suspensión de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida (0.50 g, 1.38 mmol) (preparada en la etapa previa) en 20 mL de THF a -40° C se agrega i-PrMgCl (1.40 mL, 2.80 mmol, 2 M en THF) y la solución luego se calienta a 0° C y se agita durante 10 min. La solución luego se enfría a -78° C y se

agrega en forma de gota t-BuLi (2.15 mL, 3.65 mmol, 1.7 M en pentano) durante 5 min y luego se agrega inmediatamente después tetrahydro-piran-4-ona (0.650 mL, 7.05 mmol). Después de 5 min a -78° C la reacción se apaga con NH₄Cl saturado (20 mL) y se extrae con EtOAc (3 x 20 mL) y se seca sobre Na₂SO₄. El compuesto del título se purifica mediante cromatografía flash (gel de Si) se eluye con 50% de EtOAc/DCM para dar 0.460 g (79%) de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 14.28 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.67 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.83-3.66 (m, 4H), 2.31-2.22 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 4H), 1.58-1.46 (m, 4H), 1.01 (s, 6H). Espectro de masa (ESI, m/z): calculado para C₂₄H₂₈N₄O₃, 421.2 (M+H), encontrado 421.1.

Ejemplo 2

Ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico sal de ácido trifluoroacético [4-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-tetrahydro-piran-4-il]-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida

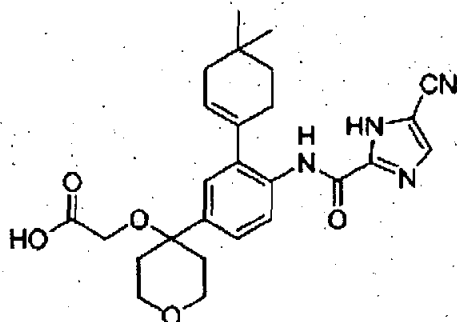


A una suspensión de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidroxi-tetrahydro-piran-4-il)-fenil]-amida (48.0 mg, 0.114 mmol) (preparada en el Ejemplo 1, etapa (h)) en 1 mL de DCM se agrega 2-dimetilamino-etanol (0.114 mL, 1.14 mmol); TFA

(0.130 mL, 1.17 mmol), y la mezcla se calienta a 50° C durante 8 h. La mezcla se concentra y el compuesto del título se purifica por RP-HPLC en una columna Cl 8 se eluye con un gradiente lineal de 30-50% de CH₃CN en 0.1% de TFA/H₂O durante 12 min para dar 14 mg (20%) de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.67 (m, 1H), 3.83-3.66 (m, 4H), 3.30-3.15 (m, 4H), 2.76 (s, 6H), 2.26-2.20 (m, 2H), 2.12-1.94 (m, 6H), 1.51 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.00 (s, 6H). Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para C₂₈H₃₇N₅O₃, 492.3 (M+H), encontrado 492.0.

Ejemplo 3

Ácido {4-[4-[(5-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahidro-piran-4-iloxi}-acético

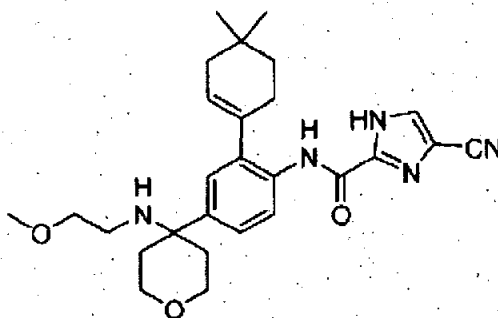


A una suspensión de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidroxitetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida (48.0 mg, 0.114 mmol) (preparada en el Ejemplo 1, etapa (h)) en 1 mL de DCM se agrega glicolato de metilo (0.215 mL, 2.78 mmol), TFA (0.036 mL, 0.464 mmol), y la mezcla se agita durante 8 h a TA. La mezcla se concentra y el éster de metilo del compuesto del título se eluye de una columna 10-g SPE con 50% de

EtOAc/hexanos. El éster resultante se disuelve en 1 mL de MeOH, se agrega KOH 2N (0.30 mL, 0.60 mmol) y la mezcla se agita durante 8 h a TA. El compuesto del título se purifica mediante RP-HPLC en una columna Cl 8 se eluye con un gradiente lineal de 30-60% de CH₃CN en 0.1% de TFA/H₂O durante 12 min para dar 13 mg (30%) de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.79 (m, 1H), 4.03-3.94 (m, 2H), 3.88-3.80 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.35-2.27 (m, 2H), 2.13-2.06 (m, 4H), 1.60 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.11 (s, 6H). Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para C₂₆H₃₀N₄O₅, 477.2 (M-H), encontrado 477.2.

Ejemplo 4

Ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico {2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-(2-metoxi-etilamino)-tetrahidro-piran-4-il]-fenil}-amida



A una suspensión de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidroxitetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida (como se preparó en el Ejemplo 1, etapa (h), 50.0 mg, 0.120 mmol) en 1.5 mL de DCM a 0° C se agrega SOCl₂ (26.0 µL, 0.360 mmol) bajo Ar. Después de agitar a TA durante 2 h, la mezcla se enfría a 0° C. Luego se agrega a la reacción 2-metoxietilamina (104 µL, 1.20 mmol)

y la mezcla resultante se agita a 0 °C durante 2 h. La mezcla se diluye con EtOAc (30 mL) y se lava con H₂O (2 x 10 mL) y solución salina (10 mL). Después de secar sobre Na₂SO₄ y concentrar en vacío, el residuo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (1-4% de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (36.8 mg, 65%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (1:5 CD₃OD/CDCl₃; 400 MHz): δ 8.31 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.70 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.20 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 5.77 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.41 (t, 2H, J = 6.1 Hz), 3.28 (s, 3H), 2.38 (t, 2H, J = 6.1 Hz), 2.28 (m, 2H), 2.07-2.20 (m, 4H), 1.88 (m, 2H), 1.59 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 1.10 (s, 6H). Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para C₂₇H₃₅N₅O₃, 476.3 (M-H), encontrado 476.3.

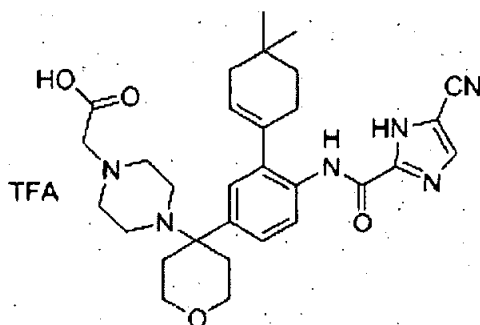
Los ejemplos 5-9 se preparan de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 4.

Ejemplo	Nombre	Estructura	Espectro de Masa
5	Ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4-(4-amino-tetrahidropiran-4-il)-2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-fenil]-amida		(ESI, m/z): calcul. para C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O ₂ , 418.2 (M-H), encon. 417.9.
6	Ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-(4-morfolin-4-il-tetrahidropiran-4-il)fenil]-amida		(APCI, m/z): calcul. para C ₂₈ H ₃₅ N ₅ O ₃ , 488.3 (M-H), encon. 488.4.

7	Ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4-(4-dimetilamino-tetrahidropiran-4-il)-2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-fenil]-amida		(APCI, m/z): calcul. para $C_{26}H_{33}N_5O_2$, 446.3 (M-H), encon. 446.5.
8	Ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico{2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-[4-(4-dimetilpiperazin-1-il)tetrahidropiran-4-il)-fenil]-amida		(APCI, m/z): calcul. para $C_{29}H_{38}N_6O_2$, 501.3 (M-H), encon. 501.4.
9	Ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico[2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-(4-piperazin-1-il tetrahidropiran-4-il)-fenil]-amida		(APCI, m/z): calcul. para $C_{28}H_{36}N_6O_2$, 487.3 (M-H), encon. 487.4.

Ejemplo 10

Sal de ácido trifluoro acético ácido (4-{4-[4-[(5-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahidro-piran-4-il}-piperazin-1-il)-acético

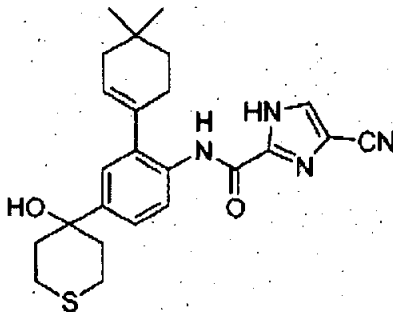


A una solución de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico sal de ácido trifluoroacético [2-(4,4-dimetil-

ciclohex-1-enil)-4-(4-piperazin-1-il-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida (22 mg, 0.036 mmol) (preparada en el Ejemplo 1, etapa (h)) en DCM (0.3 mL) se agrega NEt_3 (0.015 mL, 0.11 mmol) y bromoacetato de etilo (0.0044 mL, 0.040 mmol) y la mezcla se agita durante 10 h a TA. La mezcla se concentra y el residuo se disuelve en 1 mL de EtOH y se agrega KOH 7N (0.031 mL, 0.22 mmol) y la mezcla se agita durante 3 h a TA. La mezcla se diluye con 5 mL de H_2O , el pH se ajusta a 2, y el compuesto del título se purifica por RP-HPLC sobre una columna C 18 se eluye con un gradiente lineal de 20-50% de CH_3CN en 0.1% de TFA/ H_2O durante 10 min para dar 22 mg (91%) de un sólido blanco. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8.41 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.81 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.42-3.34 (m, 2H), 3.26-2.86 (m, 8H), 2.70-2.58 (m, 2H), 2.38-2.29 (m, 2H), 2.23-2.05 (m, 4H), 1.60 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.10 (s, 6H). Espectro de masa (APCI, m/z): Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_4$, 545.3 (M-H), encontrado 545.3.

Ejemplo 11

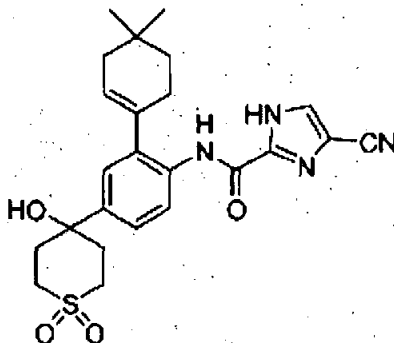
Ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidroxi-tetrahidro-tiopiran-4-il)-fenil]-amida



A una solución de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida (como se preparó en el Ejemplo 1, etapa (g), 120 mg, 0.300 mmol) en 4 mL de THF a -78°C bajo Ar se agrega cloruro de isopropilmagnesio (165 μL , 0.331 mmol, 2.0 M en THF). La mezcla resultante se calienta a TA y se agita durante 5 min, se enfría a 78°C de nuevo. A la mezcla se agrega terc-butillitio (530 μL , 0.902 mmol, 1.7 M en pentano) y la mezcla resultante se agita a -78°C durante 10 min. Luego se agrega una solución de tetrahidro-tiopiran-4-ona (175 mg, 1.50 mmol) en 1 mL de THF, y la reacción se calienta a TA y se agita durante 0.5 h bajo Ar. La mezcla se trata con 2 mL de NH_4Cl saturado seguido por 20 mL de EtOAc, se lava con solución salina (10 mL) y se seca (Na_2SO_4). La remoción del disolvente bajo presión reducida seguido por cromatografía flash del residuo en gel de sílice (1-2% de MeOH/DCM) da 85.0 mg (65%) del compuesto del título como un sólido blanco. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 12.62 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.32 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.74 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 7.42 (dd, 1H, $J = 8.6, 2.3$ Hz), 7.33 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 5.78 (m, 1H), 3.12-3.33 (br s, 2H), 2.46-2.54 (m, 2H), 2.26-2.33 (m, 2H), 2.16-2.22 (m, 2H), 2.00-2.13 (m, 4H), 1.79 (s, 1H), 1.59 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 1.10 (s, 6H). Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 437.2 (M+H), encontrado 437.2.

Ejemplo 12

Ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidroxi-1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁺⁺-tiopiran-4-il)-fenil]-amida

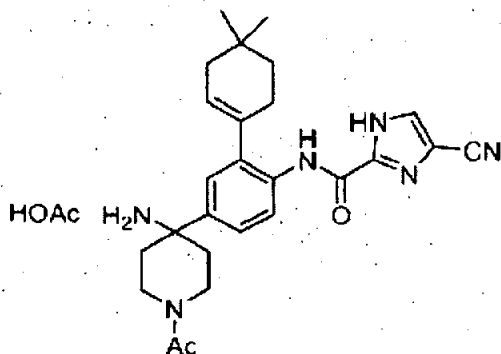


A una solución de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-ciclohex-1-enil-4-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-fenil]-amida (como se preparó en el Ejemplo 11, 45.0 mg, 0.103 mmol) en 2 mL de 3: 1 DCM/1,4-dioxano a -78° C se agrega una solución de MCPBA (57.0 mg, 0.165 mmol) en 2 mL de 3:1 DCM/1,4-dioxano. La mezcla resultante se agita a -78° C durante 3 h bajo Ar. Después de calentar a 0° C, la reacción se trata con 2 mL de 15% de solución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ seguido por 2 mL de solución acuosa de NaHCO_3 saturada y se extrae con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan (Na_2SO_4) y se concentran en vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice con 1-2% de MeOH/DCM para proporcionar 28 mg (58%) del compuesto del título como un sólido blanco: ^1H -RMN (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8.26 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.83 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 5.74 (m, 1H), 3.57 (td, 2H, J = 13.4, 3.0 Hz), 2.95 (m, 2H), 2.60 (td, 2H, J = 14.4, 3.0 Hz), 2.29 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.58 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 1.08 (s, 6H). Espectro de masa (ESI,

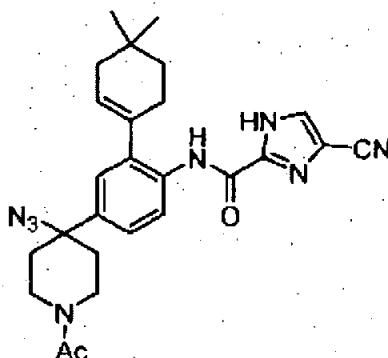
m/z): Calculado para $C_{24}H_{28}N_4O_4S$, 469.2 (M+H), encontrado 469.1.

Ejemplo 13

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



a) Ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4-(1-acetil-4-azido-piperidin-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida



A una mezcla de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4-(1-acetil-4-hidroxi-piperidin-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida (como se preparó en el Ejemplo 35, 40.0 mg, 0.0867 mmol) y NaN_3 (56.3 mg, 0.0867 mmol) en 2 mL de DCM a 0° C bajo Ar se agrega TFA (100 μ L, 1.30 mmol). La mezcla resultante se agita a 0° C durante 0.5 h, a TA durante 2 d bajo Ar. Se trata con 20 mL de EtOAc, la mezcla se lava con solución acuosa de $NaHCO_3$ saturada (10 mL),

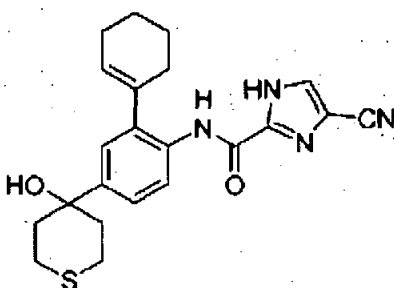
solución salina (5 mL) y se seca (Na_2SO_4). La remoción del disolvente bajo presión reducida seguido por cromatografía flash del residuo en gel de sílice (1-3% de MeOH/DCM) da 40.0 mg (95%) del compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_2$, 487.3 (M+H), encontrado 487.0.

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

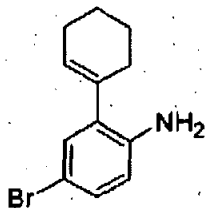
A una mezcla de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4-(1-acetil-4-azido-piperidin-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida (como se preparó en la etapa anterior, 40.0 mg, 0.0822 mmol) y zinc (54.0 mg, 0.822 mmol) en 1.6 mL de THF se agrega ácido acético (0.40 mL). La mezcla resultante se agita a TA durante 16 h bajo Ar. el sólido se remueve mediante filtración sobre Celita y el filtrado se concentra en vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (10% de MeOH/DCM) para dar 13 mg (30%) del compuesto del título como un sólido blanco. ^1H -RMN (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8.33 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.91 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H, $J = 8.6, 2.3$ Hz), 7.40 (s, 1H), 5.77 (m, 1H), 3.76-3.98 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.86-2.03 (m, 2H), 1.93 (s, 6H), 1.59 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz). Espectro de masa (ESI-neg, m/z): Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2$, 459.3 (M-H), encontrado 459.5.

Ejemplo 14

Ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-ciclohex-1-enil-4-(4-hidroxi-tetrahidro-tiopiran-4-il)-fenil]-amida

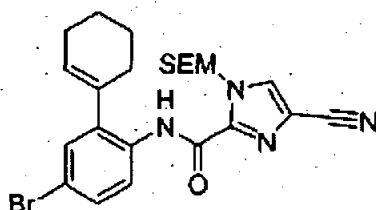


a) 4-Bromo-2-ciclohex-1-enil-fenilamina



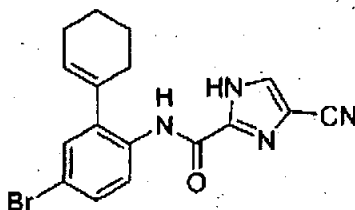
A una mezcla de 4-bromo-2-yodo-fenilamina (2.00 g, 6.71 mmol), 2-ciclohex-1-enil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (1.40 g, 6.71 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (388 mg, 0.336 mmol) en 40 mL de 1,4-dioxano se agrega solución de Na_2CO_3 ac 2.0 M (26.8 mL, 53.7 mmol). Después de agitar a 80° C durante 5 h bajo Ar, la reacción se enfría a TA. La mezcla se trata con EtOAc (100 mL), se lava con H_2O (3 x 30 mL) y solución salina (20 mL). La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra en vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (10-20% de EtOAc/hexano) para dar 1.47 g (87%) del compuesto del título como un aceite café claro. Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrN}$, 252.0 (M+H), encontrado 252.0.

b) ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (4-bromo-2-ciclohex-1-enil-fenil)-amida



A una mezcla de 4-bromo-2-ciclohex-1-enil-fenilamina (como se preparó en la etapa anterior, 1.23 g, 4.88 mmol), 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato de potasio (como se preparó en el Ejemplo 1, etapa (d), 1.49 g, 4.88 mmol) y hexafluorofosfato de bromotripirrolidino (PyBroP) (2.27 g, 4.88 mmol) en 25 mL de DMF se agrega N,N-diisopropiletilamina (DIEA) (2.55 mL, 14.6 mmol). Después de agitar a TA durante 16 h, la mezcla se trata con 100 mL de EtOAc y se lava con H₂O (2 x 30 mL), solución salina (30 mL) y se seca (Na₂SO₄). El disolvente orgánico se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (5-10% de EtOAc/hexano) para dar 2.21 g (90%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 9.70 (s, 1H), 8.26 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.78 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 5.94 (s, 2H), 5.86 (m, 1H), 3.66 (t, 2H, J = 8.3 Hz), 2.19-2.33 (m, 4H), 1.75-1.88 (m, 4H), 0.97 (t, 2H, J = 8.3 Hz), 0.00 (s, 9H).

c) ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (4-bromo-2-ciclohex-1-enil-fenil)-amida



A una solución de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico (4-bromo-2-ciclohex-1-enil-fenil)-amida (como se preparó en la etapa anterior, 1.20 g, 2.39 mmol) en 10 mL de DCM (CH_2Cl_2) se agrega 0.30 mL de EtOH seguido por 5.0 mL de TFA. Después de agitar a TA durante 3 h, la mezcla se trata con 20 mL de n-propanol y se concentra en vacío. El residuo se tritura con DCM para proporcionar 853 mg (96%) del compuesto del título como un sólido blanco. ^1H -RMN (DMSO-d_6 ; 400 MHz): δ 9.80 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.50 (dd, 1H, $J = 8.6, 2.3$ Hz), 7.39 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 5.80 (m, 1H), 2.12-2.25 (m, 4H), 1.61-1.77 (m, 4H). Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}$, 371.0 ($M+H$), encontrado 371.0.

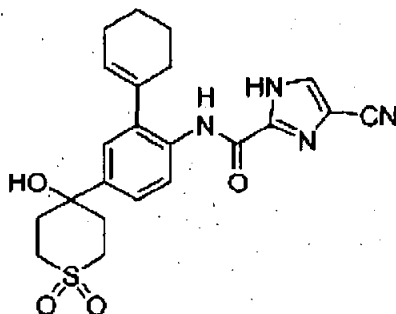
d) ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-ciclohex-1-enil-4-(4-hidroxi-tetrahydro-tiopiran-4-il)-fenil]-amida

El compuesto del título se prepara mediante el procedimiento del Ejemplo 11 utilizando ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (4-bromo-2-ciclohex-1-enil-fenil)-amida (como se preparó en la etapa anterior, 120 mg, 0.323 mmol) y tetrahydro-tiopiran-4-ona (188 mg, 1.62 mmol). La cromatografía de gel de sílice (1-3% de MeOH/DCM) proporciona

el compuesto del título (82.3 mg, 62%) como un sólido blanco. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 12.56 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.29 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.74 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz), 7.42 (dd, 1H, $J = 8.6, 2.3$ Hz), 7.33 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 5.86 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.46-2.54 (m, 2H), 2.22-2.33 (m, 4H), 2.16-2.22 (m, 2H), 2.01-2.09 (m, 2H), 1.73-1.89 (m, 5H). Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 409.2 (M+H), encontrado 409.1.

Ejemplo 15

Ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-ciclohex-1-enil-4-(4-hidroxi-1,1-dioxo-hexahidro-1 λ ++-tiopiran-4-il)-fenil]-amida



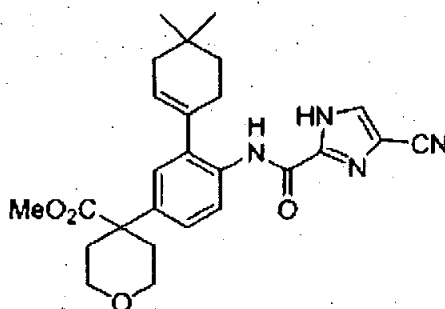
El compuesto del título se prepara mediante el procedimiento del Ejemplo 12 utilizando ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-ciclohex-1-enil-4-(4-hidroxi-tetrahydro-tiopiran-4-il)-fenil]-amida (como se preparó en el Ejemplo 14, etapa (d), 60.0 mg, 0.147 mmol). La cromatografía de gel de sílice (10-40% de EtOAc/DCM) proporciona el compuesto del título (25.7 mg, 40%) como un sólido blanco. ^1H -RMN (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8.26 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.83 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H, $J = 8.6, 2.3$ Hz), 7.31 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 5.74 (m, 1H), 3.57 (td, 2H, $J = 13.4, 3.0$ Hz), 2.95 (m, 2H), 2.60 (td, 2H, $J = 14.4, 3.0$ Hz), 2.29 (m, 2H), 2.13 (m,

2H), 2.07 (m, 2H), 1.58 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 1.08 (s, 6H).

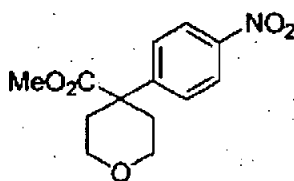
Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para $C_{24}H_{28}N_4O_4S$, 469.2 (M+H), encontrado 469.1.

Ejemplo 16

Éster de metilo de ácido 4-[4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico



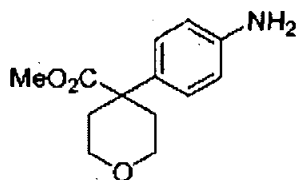
a) éster de metilo de ácido 4-(4-Nitro-fenil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico



A una solución de diisopropilamida de litio (12.2 mL, 22.0 mmol, 1.8 M) en 40 mL de THF a -78°C se agrega en forma de gota éster de metilo de ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico (2.88 g, 20.0 mmol). La mezcla resultante se agita a -78°C durante 15 min, se calienta a TA. Se agrega 1,3-Dimetil-tetrahidro-pirimidin-2-ona (2.69 g, 22.0 mmol). La reacción se enfría a -78°C de nuevo, se agrega lentamente 1-fluoro-4-nitro-benceno (3.10 g, 22.0 mmol). La mezcla resultante se calienta a TA y se agita durante 1 d bajo Ar. La reacción se trata con 30 mL de NH_4Cl saturado y se extrae con 80 mL de EtOAc. El extracto orgánico se lava con H_2O (50

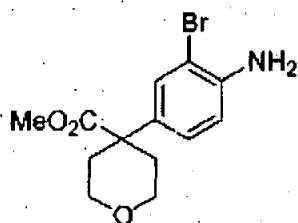
mL), solución salina (20 mL), se seca (Na_2SO_4) y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (5-20% de EtOAc/hexano) para dar 1.51 g (30%) del compuesto del título como un sólido amarillo. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 8.21 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 3.97 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.00 (m, 2H).

b) éster de metilo de ácido 4-(4-amino-fenil)-tetrahidropiran-4-carboxílico



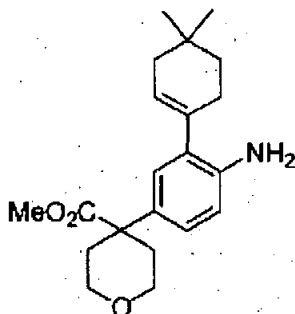
Una mezcla de éster de metilo de ácido 4-(4-Nitro-fenil)-tetrahidropiran-4-carboxílico (como se preparó en la etapa anterior, 2.12 g, 8.00 mmol) y 10% de Pd/C (1.06 g, 50% en peso) en 20 mL de MeOH se agita a TA bajo H_2 (presión de balón) durante 2 h. El catalizador Pd se remueve mediante filtración sobre Celita y el filtrado se concentra para dar 1.69 g (90%) del compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$, 236.1 (M+H), encontrado 236.2.

c) éster de metilo de ácido 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico



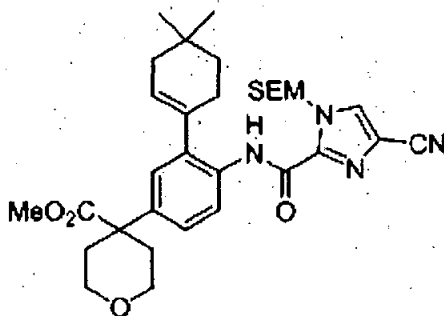
A una solución de éster de metilo de ácido 4-(4-amino-fenil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico (como se preparó en la etapa anterior, 1.65 g, 7.01 mmol) en 100 mL de 1:1 de DCM/CH₃CN a 0° C se agrega lentamente N-bromosuccinimida (NBS) (1.25 g, 7.01 mmol) en 25 mL de 1: 1 de DCM/CH₃CN bajo Ar. Después de agitar a 0° C durante 0.5 h, la mezcla se trata con 50 mL de EtOAc y se lava con H₂O (2 x 30 mL) y solución salina H₂O (20 mL). La capa orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra en vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (1-4% de EtOAc/DCM) para dar 1.85 g (84%) del compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para C₁₃H₁₆BrNO₃, 314.0 (M+H), encontrado 314.2.

d) éster de metilo de ácido 4-[4-amino-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico



A una mezcla de éster de metilo de ácido 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico (como se preparó en la etapa anterior, 1.45 g, 4.61 mmol), ácido 4,4-dimetilciclohexen-1-ilborónico (782 mg, 5.08 mmol) y aducto de dicloro(1,1-bisdifenilfosfino-ferroceno paladio (II) (Pd(dppf)Cl_2) diclorometano (337 mg, 0.461 mmol) en 40 mL de DMF se agrega K_3PO_4 (3.91 g, 18.4 mmol). La mezcla resultante se agita a 70° C durante 18 h bajo Ar. Después de enfriar a TA, la mezcla se trata con 150 mL de EtOAc, se lava con H_2O (3 x 30 mL) y solución salina (30 mL). La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra en vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice (0-2% de EtOAc/DCM) para proporcionar 1.14 g (72%) del compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_3$, 344.2 (M+H), encontrado 344.4.

e) éster de metilo de ácido 4-[4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico



El compuesto del título se prepara mediante el procedimiento de acoplamiento del Ejemplo 1, etapa (f) utilizando éster de metilo de ácido 4-[4-amino-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahidro-piran-4-

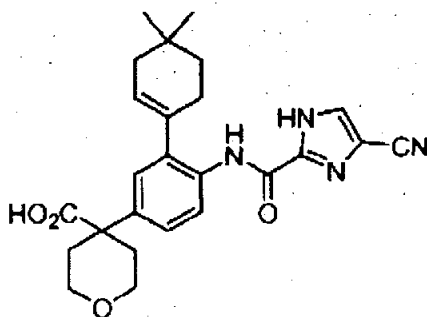
carboxílico (como se preparó en la etapa anterior, 650 mg, 1.89 mmol) y 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato de potasio (como se preparó en el Ejemplo 1, etapa (d), 636 mg, 2.08 mmol). La cromatografía de gel de sílice (DCM) proporciona el compuesto del título (1.01 g, 90%) como un aceite incoloro. Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para $C_{32}H_{44}N_4O_5Si$, 593.3 (M+H), encontrado 593.0.

f) éster de metilo de ácido 4-[4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico

El compuesto del título se prepara mediante el procedimiento del Ejemplo 1, etapa (g) utilizando éster de metilo de ácido 4-[4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico (como se preparó en la etapa anterior, 550 mg, 0.927 mmol). El compuesto del título (411 mg, 96%) es un sólido blanco. 1H -RMN ($CDCl_3$; 400 MHz): δ 12.14 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.34 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.74 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.34 (dd, 1H, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 5.78 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.59 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 1.11 (s, 6H). Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para $C_{26}H_{30}N_4O_4$, 463.2 (M+H), encontrado 463.2.

Ejemplo 17

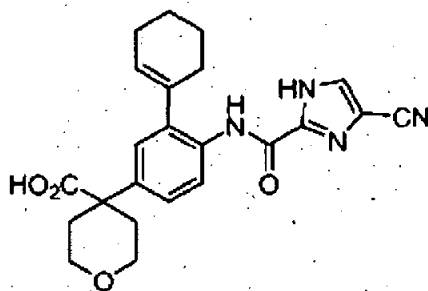
Ácido 4-[4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico



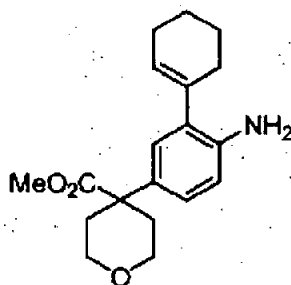
A una solución de éster de metilo de ácido 4-[4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico (como se preparó en el Ejemplo 16, etapa (f), 129 mg, 0.279 mmol) en 2 mL de 1:1 THF/MeOH se agrega NaOH 6 N (400 µL, 2.40 mmol). Después de agitar a TA durante 2 d, la mezcla se trata con 10 mL de H₂O y se lava con EtOAc (3 x 10 mL). La capa acuosa se acidifica a pH = 5 con 15% ácido cítrico y se extrae con 10:1 EtOAc-MeOH (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan (Na₂SO₄) y se concentran en vacío para proporcionar 119 mg (95%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H-RMN (CD₃OD; 400 MHz): δ 8.20 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.00 (s, 1H), 7.37 (dd, 1H, J = 8.8, 2.3 Hz), 7.24 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 5.75 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.61 (t, 2H, J = 11.5 Hz), 2.49 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.60 (t, 2H, J = 6.1 Hz), 1.09 (s, 6H). Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para C₂₅H₂₈N₄O₄, 449.2 (M+H), encontrado 449.2.

Ejemplo 18

Ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-tetrahidro-piran-4-carboxílico

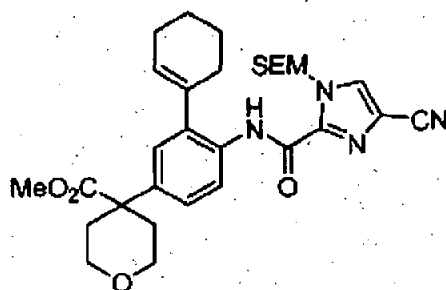


a) **éster de metilo de ácido** 4-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico



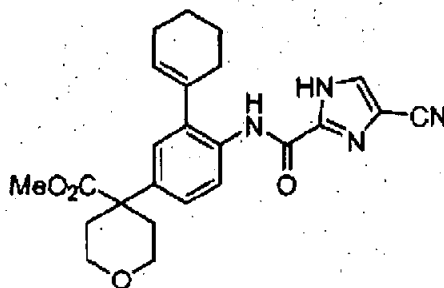
El compuesto del título se prepara mediante el procedimiento de acoplamiento Suzuki del Ejemplo 16, etapa (d) utilizando éster de metilo de ácido 4-(4-amino-3-bromofenil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico (como se preparó en el Ejemplo 16, etapa (c), 380 mg, 1.21 mmol), y 2-ciclohex-1-enil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (277 mg, 1.33 mmol). La cromatografía de gel de sílice (0-2% de EtOAc/DCM) proporciona el compuesto del título (268 mg, 70%) como un sólido blanco. Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para $C_{19}H_{25}NO_3$, 316.2 (M+H), encontrado 316.2.

b) éster de metilo de ácido 4-(4-{f4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil}-amino}-3-ciclohex-1-enil-fenil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico



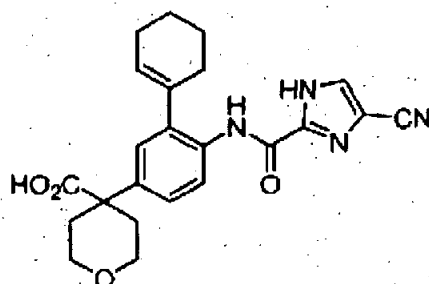
El compuesto del título se prepara mediante el procedimiento de acoplamiento del Ejemplo 1, etapa (f) utilizando éster de metilo de ácido 4-(4-amino-3-ciclohex-1-enil-fenil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico (como se preparó en la etapa anterior, 250 mg, 0.793 mmol), y 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato de potasio (como se preparó en el Ejemplo 1, etapa (d), 266 mg, 0.872 mmol). La cromatografía de gel de sílice (20% de EtOAc-hexano) proporciona el compuesto del título (348 mg, 78%) como un aceite incoloro. Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para $C_{30}H_{40}N_4O_5Si$, 565.3 (M+H), encontrado 565.0.

c) éster de metilo de ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-tetrahidro-piran-4-carboxílico



El compuesto del título se prepara mediante el procedimiento del Ejemplo 1, etapa (g) utilizando {éster de metilo de ácido 4-(4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-ciclohex-1-enil-fenil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico (como se preparó en la etapa anterior, 339 mg, 0.600 mmol)}. El compuesto del título (249 mg, 95%) es un sólido amarillo débil. Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para $C_{24}H_{26}N_4O_4$, 435.2 (M+H), encontrado 435.2.

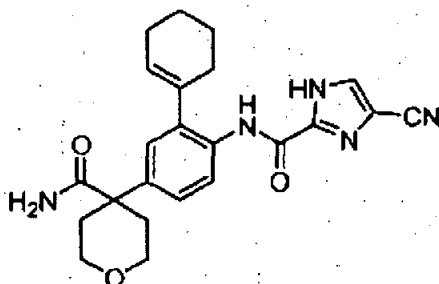
d) ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-tetrahidro-piran-4-carboxílico



El compuesto del título se prepara mediante el procedimiento del Ejemplo 17 utilizando éster de metilo de ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-tetrahidro-piran-4-carboxílico (como se preparó en la etapa anterior, 239 mg, 0.550 mmol)}. El compuesto del título (227 mg, 98%) es un sólido blanco. 1H -RMN (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8.25 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.84 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H, $J = 8.6, 2.3$ Hz), 7.23 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 5.84 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.20-2.34 (m, 4H), 1.97 (m, 2H), 1.74-1.89 (m, 4H). Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para $C_{23}H_{24}N_4O_4$, 421.2 (M+H), encontrado 421.1.

Ejemplo 19

Ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4-(4-carbamoyl-tetrahidro-piran-4-il)-2-ciclohex-1-enil-fenil]-amida

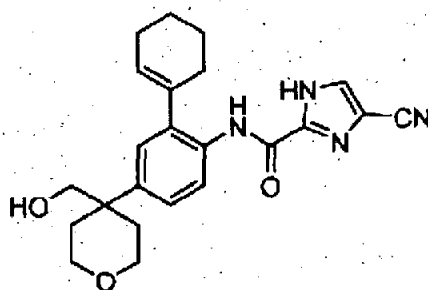


A una solución de ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-tetrahidro-piran-4-carboxílico (como se preparó en el Ejemplo 18, etapa (d), 14.5 mg, 0.0345 mmol) en 1 mL de THF se agrega ClCO_2Me (3.6 mg, 0.038 mmol). La mezcla se enfría a 0° C, se agrega DIEA (18 μL , 0.10 mmol). Después de calentar a TA y se agita durante 1 h, la mezcla se enfría de nuevo a 0° C. Se agrega hidróxido de amonio concentrado (25 μL , 0.37 mmol) y la mezcla resultante se calienta a TA y se agita durante 16 h. La reacción se trata con 30 mL de EtOAc y se lava con solución salina (10 mL). La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra en vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (1-5 MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (4.7 mg, 32%) como un sólido blanco. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 12.00 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.33 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.74 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 7.33 (dd, 1H, $J = 8.6, 2.3$ Hz), 7.20 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 5.85 (m, 1H), 5.81 (br s, 1H), 5.32 (br s, 1H), 3.82 (m, 4H), 2.38 (m, 2H), 2.19-2.34 (m, 4H), 2.11 (m, 2H), 1.82 (m, 2H).

Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para $C_{23}H_{25}N_5O_3$, 420.2 (M+H), encontrado 420.1.

Ejemplo 20

Ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-ciclohex-1-enil-4-(4-hidroximetil-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida



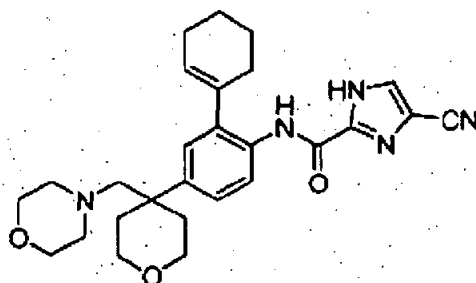
A una mezcla de ácido 4-{4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-ciclohex-1-enil-fenil}-tetrahidro-piran-4-carboxílico (como se preparó en el Ejemplo 18, etapa (d), 20.0 mg, 0.0476 mmol) y trietilamina (Et₃N) (7.3 μ L, 0.052 mmol) en 1 mL de THF a 0° C se agrega ClCO₂Et (3.6 mg, 0.038 mmol). La mezcla se agita a TA durante 0.5 h y se agrega NaBH₄ (5.4 mg, 0.14 mmol). Después de agitar a TA durante 16 h, la mezcla se trata con 30 mL de EtOAc y 10 mL de 10% ácido cítrico. La capa acuosa se separa y se extrae con EtOAc (10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa de NaHCO₃ saturada (10 mL), H₂O (10 mL) y solución salina (10 mL). Después de secar sobre Na₂SO₄ y concentrar en vacío, el residuo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (1-2% de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 70%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (1:5 CD₃OD/CDC₁₃; 400 MHz): δ 8.24 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.14 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 5.84 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.54-3.60 (m,

2H), 2.27 (m, 4H), 2.14 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.82 (m, 4H).

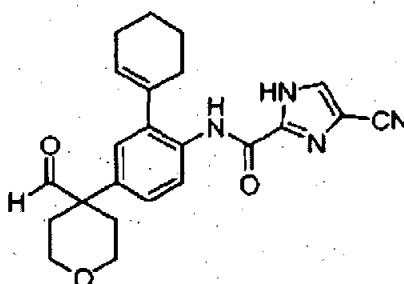
Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para $C_{23}H_{26}N_4O_3$, 407.2 (M+H), encontrado 407.1.

Ejemplo 21

Ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-ciclohex-1-enil-4-(4-morfolin-4-ilmetil- tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida



a) ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-ciclohex-1-enil-4-(4-formil- tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida



Una mezcla de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-ciclohex-1-enil-4-(4-hidroximetil-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida (como se preparó en el Ejemplo 20, 75.4 mg, 0.185 mmol), peryodinano Dess-Martin (157 mg, 0.369 mmol) y $NaHCO_3$ (155 mg, 1.85 mmol) en 3 mL de DCM se agita a 0° C durante 0.5 h, a TA durante 1 h. A la reacción se agrega 2 mL de 10% de $Na_2S_2O_3$ y la mezcla resultante se agita vigorosamente durante 5 min. La mezcla se trata con 20 mL de H_2O y se extrae con EtOAc (2 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa de $NaHCO_3$ saturada (10 mL), H_2O (10 mL) y solución salina (10 mL). Después de

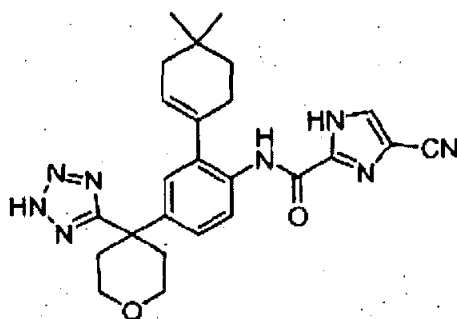
secar sobre Na_2SO_4 y concentrar en vacío, el residuo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (10-20% de EtOAc/DCM) para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 60%) como un sólido blanco. Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$, 405.2 (M+H), encontrado 405.1.

b) ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-ciclohex-1-enil-4-(4-morfolin-4-ilmetil-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida

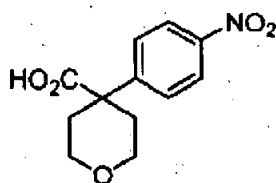
Una mezcla de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-ciclohex-1-enil-4-(4-formil-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida (como se preparó en la etapa anterior, 30.5 mg, 0.0754 mmol), morfolina (14 μL , 0.15 mmol) y borohidruro de sodio (6.0 mg, 0.16 mmol) en 2 mL de 1: 1 de DCM /THF se agita a TA durante 3 h. La mezcla luego se trata con solución acuosa de NaHCO_3 saturada (10 mL) y se extrae con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con H_2O (10 mL) y solución salina (10 mL). Después de secar sobre Na_2SO_4 y concentrar en vacío, el residuo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (10-30% de EtOAc/DCM) para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 77%) como un sólido blanco. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 12.61 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.31 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.76 (s, 1H), 7.28 (dd, 1H, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 5.86 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.53 (m, 4H), 2.45 (s, 2H), 2.29 (m, 4H), 2.13-2.21 (m, 6H), 1.77-1.98 (m, 6H). Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$, 476.3 (M+H), encontrado 476.2.

Ejemplo 22

Ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico {2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-(2H-tetrazol-5-il)-tetrahydro-piran-4-il]-fenil}-amida

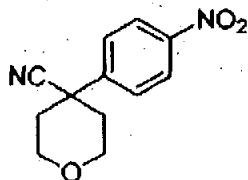


a) ácido 4-(4-Nitro-fenil)-tetrahydro-piran-4-carboxílico



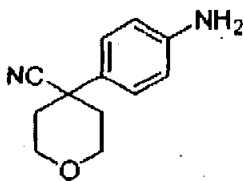
El compuesto del título se prepara mediante el procedimiento del Ejemplo 17 utilizando éster de metilo de ácido 4-(4-nitro-fenil)-tetrahydro-piran-4-carboxílico (como se preparó en el Ejemplo 16, etapa (a), 531 mg, 2.00 mmol) para proporcionar 465 mg (92%) de un sólido blanco. ^1H -RMN (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8.24 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 7.70 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 3.93 (ddd, 2H, $J = 11.9, 3.8, 3.5$ Hz), 3.64 (ddd, 2H, $J = 11.9, 11.1, 2.3$ Hz), 2.55 (m, 2H), 1.98 (m, 2H).

b) 4-(4-Nitro-fenil)-tetrahydro-piran-4-carbonitrilo

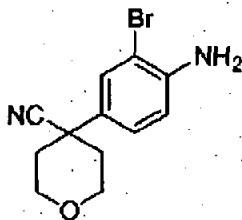


A una mezcla de ácido 4-(4-Nitro-fenil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico (como se preparó en la etapa anterior, 251 mg, 1.00 mmol) y sulfonamida (115 mg, 1.20 mmol) en 1 mL de sulfolano se agrega cloruro de tionilo (80 μ L, 1.10 mmol). La mezcla resultante se agita a 120° C durante 16 h. Después de enfriar a 0° C, la mezcla se neutraliza a pH 7 con solución de NaOH 1.N y se trata con 30 mL de EtOAc. La capa orgánica se separa y se lava con H₂O (2 x 10 mL) y solución salina (10 mL). Después de secar sobre Na₂SO₄ y concentrar en vacío, el residuo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (3:7 hexano/DCM) para proporcionar el compuesto del título (223 mg, 96%) como un sólido amarillo débil. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 8.30 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 4.13 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.07 (m, 2H).

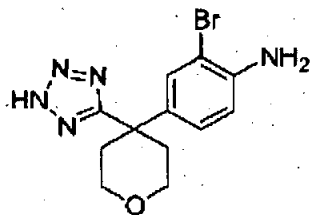
c) 4-(4-amino-fenil)-tetrahidro-piran-4-carbonitrilo



Una mezcla de 4-(4-nitro-fenil)-tetrahidro-piran-4-carbonitrilo (como se preparó en la etapa anterior, 223 mg, 0.960 mmol) y 10% de Pd/C (112 mg, 50% en peso) en 10 mL de MeOH se agita a TA bajo H₂ (presión de balón) durante 1 h. El catalizador Pd se remueve mediante filtración sobre Celita y el filtrado se concentra para dar 195 mg (100%) del compuesto del título como un sólido amarillo débil. Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para C₁₂H₁₄N₂O, 203.1 (M+H), encontrado 203.2.

d) 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-tetrahidro-piran-4-carbonitrilo

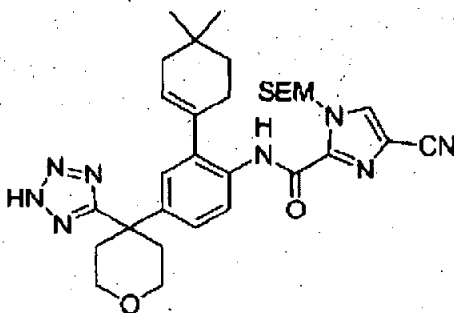
El compuesto del título se prepara mediante el procedimiento del Ejemplo 16, etapa (c) utilizando 4-(4-amino-fenil)-tetrahidro-piran-4-carbonitrilo (como se preparó en la etapa anterior, 195 mg, 0.964 mmol). La cromatografía de gel de sílice (20% de EtOAc/hexano) proporciona el compuesto del título (166 mg, 61%) como un sólido blanco. Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para $C_{12}H_{13}BrN_2O$, 281.0 (M+H), encontrado 281.2.

e) 2-Bromo-4-[4-(2H-tetrazol-5-il)-tetrahidro-piran-4-il]-fenilamina

Una mezcla de 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-tetrahidro-piran-4-carbonitrilo (como se preparó en la etapa anterior, 141 mg, 0.500 mmol), trimetilsililazida (133 μ L, 1.00 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (65 mg, 0.25 mmol) se agita a 120° C durante 18 h bajo Ar. Después de enfriar a TA, la mezcla se trata con 30 mL de EtOAc y se lava con H_2O (2 x 10 mL), 15% de solución acuosa de ácido cítrico (3 x 10 mL) y solución salina (10 mL). Después de secar sobre Na_2SO_4 , la capa orgánica se concentra en vacío para proporcionar el

compuesto del título (147 mg, 91%) como un sólido amarillo débil. Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para $C_{12}H_{14}BrN_5O$, 324.0 (M+H), encontrado 324.1.

f) ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico {2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-(2H-tetrazol-5-il)-tetrahydro-piran-4-il]-fenil}-amida



A una mezcla de 2-bromo-4-[4-(2H-tetrazol-5-il)-tetrahydro-piran-4-il]-fenilamina (70.0 mg, 0.216 mmol), ácido 4,4-dimetilciclohexen-1-ilborónico (36.6 mg, 0.238 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (25.0 mg, 0.0216 mmol) en 2 mL de 1,4-dioxano se agrega solución de Na_2CO_3 acuosa 2.0 M (0.85 mL, 1.7 mmol). La mezcla resultante se agita a 80° C durante 2 d bajo Ar. Después de enfriar a TA, la reacción se trata con H_2O (20 mL) y se lava con EtOAc (2 x 10 mL). La mezcla acuosa se neutraliza a PH 6 con 15% de solución acuosa de ácido cítrico y se extrae con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran en vacío para proporcionar 76 mg de un producto crudo de 2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-(2H-tetrazol-5-il)-tetrahydro-piran-4-il]-fenilamina como un aceite café. El producto se utiliza para el siguiente experimento inmediatamente sin purificación adicional.

Al producto crudo de 2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-(2H-tetrazol-5-il)-tetrahydro-piran-4-il]-fenilamina (76 mg, ca. 0.22 mmol) en 2.5 mL de DMF se agrega 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato de potasio (como se preparó en el Ejemplo 1, etapa (d), 72 mg, 0.24 mmol), PyBroP (110 mg, 0.236 mmol) y DIEA (112 µL, 0.645 mmol). Después de agitar a TA durante 2 d, la mezcla se trata con 20 mL de H₂O y se extrae con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con H₂O (2 x 10 mL) y solución salina (10 mL). Después de secar sobre Na₂SO₄ y concentrar en vacío, el residuo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (1-3 MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 42% durante 2 etapas) como un sólido café débil. Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para C₃₁H₄₂N₈O₃Si, 603.3 (M+H), encontrado 602.9.

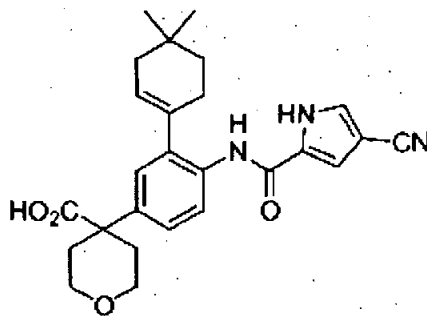
g) ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico {2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-(2H-tetrazol-5-il)-tetrahydro-piran-4-il]-fenil}-amida

El compuesto del título se prepara mediante el procedimiento del Ejemplo 11, etapa (g) utilizando ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico {2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-(2H-tetrazol-5-il)-tetrahydro-piran-4-il]-fenil}-amida (como se preparó en la etapa anterior, 51.2 mg, 0.0850 mmol). La cromatografía de gel de sílice (1-4% de MeOH/DCM) proporciona el compuesto del título (17 mg, 43%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CD₃OD; 400 MHz): δ 8.26 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.90 (s,

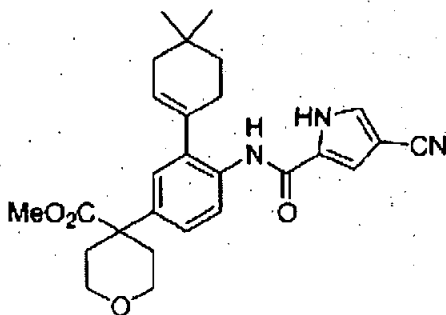
1H), 7.22 (dd, 1H, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 5.73 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.58 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 1.09 (s, 6H). Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para C₂₅H₂₈N₂O₂, 473.2 (M+H), encontrado 473.2.

Ejemplo 23

Ácido 4-[4-[(4-ciano-1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico



a) éster de metilo de ácido 4-[4-[(4-ciano-1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico



Una solución de éster de metilo de ácido 4-[4-amino-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico (como se preparó en el Ejemplo 16, etapa (d), 68.7 mg, 0.200 mmol), ácido 4-ciano-1H-pirrol-2-carboxílico (Canadian J. Chem. 59, 2673 (1981), 40.8 mg, 0.300 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

(EDCI) (57.5 mg, 0.300 mmol), hidroxibenzotriazol (HOBt) (40.5 mg, 0.300 mmol) y DIEA (105 μ L, 0.600 mmol) en 2.5 mL de DMF se agita a TA durante 2 d bajo Ar. La mezcla resultante se trata con H₂O (20 mL) y se extrae con EtOAc (2 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con H₂O (10 mL) y solución salina (10 mL). Después de secar sobre Na₂SO₄ y concentrar en vacío, el residuo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (10-20% de EtOAc/DCM) para proporcionar el compuesto del título (46 mg, 50%) como un sólido blanco. Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para C₂₇H₃₁N₃O₄, 462.2 (M+H), encontrado 462.2.

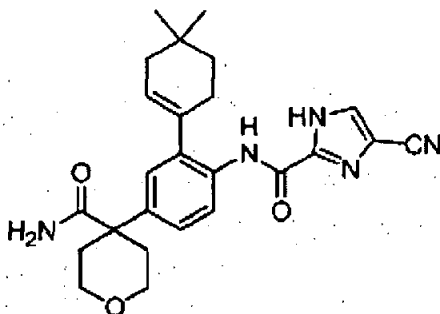
b) ácido 4-[4-[(4-ciano-1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico

El compuesto del título se prepara mediante el procedimiento del Ejemplo 17 utilizando éster de metilo de ácido 4-[4-[(4-ciano-1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico (como se preparó en la etapa anterior, 28.0 mg, 0.0607 mmol). El compuesto del título (11.1 mg, 41%) es un sólido blanco. ¹H-RMN (1:1 CDC₁₃/CD₃OD; 400 MHz): δ 7.65 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.36 (dd, 1H, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.26 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.04 (s, 1H), 5.69 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.91-2.01 (m, 4H), 1.50 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 0.98 (s, 6H). Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para C₂₆H₂₉N₃O₄, 448.2 (M+H), encontrado 448.2.

180

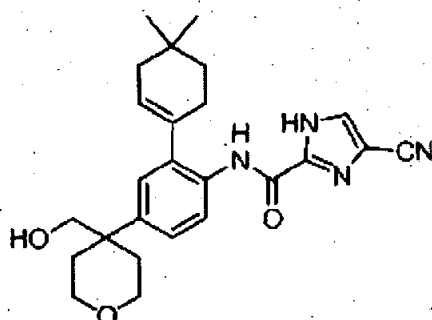
Ejemplo 24

Ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4-(4-carbamoil-tetrahidro-piran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida



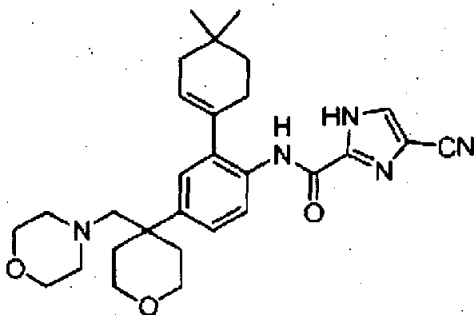
El compuesto del título se prepara mediante el procedimiento del Ejemplo 19 utilizando ácido 4-[4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico (como se preparó en el Ejemplo 17, 13.0 mg, 0.0290 mmol). La cromatografía de gel de sílice (5% de MeOH/DCM) proporciona el compuesto del título (4.0 mg, 31%) como un sólido blanco. ^1H -RMN (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8.27 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.91 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H, $J = 8.6, 2.3$ Hz), 7.24 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 5.76 (m, 1H), 3.81-3.89 (m, 2H), 3.68-3.76 (m, 2H), 2.42-2.50 (m, 2H), 2.26-2.36 (m, 2H), 1.98-2.12 (m, 4H), 1.60 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 1.10 (s, 6H). Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$, 448.2 (M+H), encontrado 448.2.

Ejemplo 25 ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidroximetil-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida

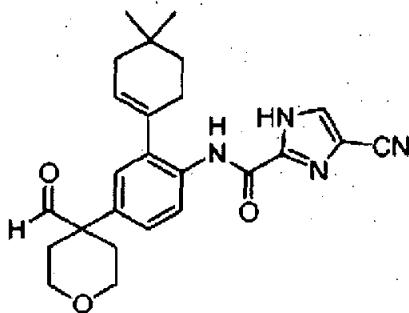


A una mezcla de éster de metilo de ácido 4-[4-[(4-ciano-1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico (como se preparó en el Ejemplo 16, etapa (f), 300 mg, 0.649 mmol) y NaBH₃ (123 mg, 3.24 mmol) en 10 mL de t-BuOH a 80° C se agrega MeOH (1.30 mL) durante 20 min. La mezcla resultante se agita a 80° C durante 32 h bajo Ar. Después de enfriar a TA, la mezcla se trata con 15% de solución acuosa de ácido cítrico hasta un pH de 5. La mezcla luego se trata con 30 mL de H₂O y se extrae con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con H₂O (20 mL), solución salina (10 mL), se secan (Na₂SO₄) y se concentran en vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice con 2-3% de MeOH/DCM para proporcionar 107 mg (38%) del compuesto del título como un sólido blanco: δ 8.19 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.95 (s, 1H), 7.31 (dd, 1H, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 5.75 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.47- 3.57 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.05-2.17 (m, 4H), 1.90-1.99 (m, 2H), 1.59 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 1.08 (s, 6H). Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para C₂₅H₃₀N₄O₃, 435.2 (M+H), encontrado 435.1.

Ejemplo 26 ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida



a) ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-formil-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida



El compuesto del título se prepara mediante el procedimiento del Ejemplo 21, etapa (a) utilizando ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidroximetil-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida (como se preparó en el Ejemplo 25, 40.0 mg, 0.0921 mmol) y peryodinano Dess-Martin (80.5 mg, 0.184 mmol). El compuesto del título (40 mg, 100%) se obtiene como un sólido blanco y se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para $C_{25}H_{28}N_4O_3$, 433.2 (M+H), encontrado 433.4.

b) ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-morfolin-4-ilmetil-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida

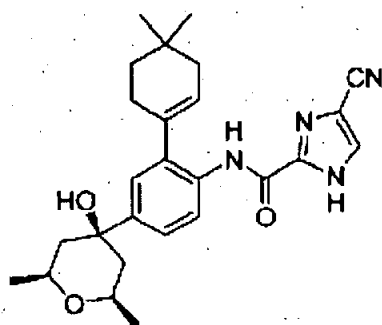
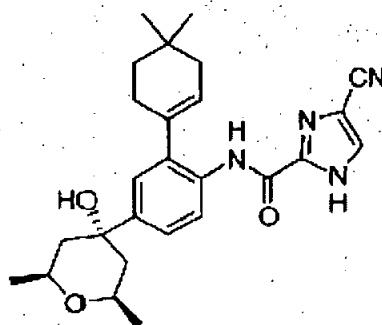
El compuesto del título se prepara mediante el procedimiento del Ejemplo 21, etapa (b) utilizando ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-formil-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida (como se preparó en la etapa anterior, 40.0 mg, 0.0921 mmol), morfolina (13 µL, 0.14 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (5.2 mg, 0.14 mmol). La cromatografía de gel de sílice (10-20% de EtOAc/DCM luego 1-2% de MeOH/DCM) proporciona el compuesto del título (20 mg, 43%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 12.61 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.33 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.75 (s, 1H), 7.28 (dd, 1H, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.16 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 5.78 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.50-3.62 (m, 4H), 2.45 (s, 2H), 2.25-2.31 (m, 2H), 2.11-2.22 (m, 8H), 1.93 (m, 2H), 1.61 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 1.13 (s, 6H). Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para C₂₉H₃₇N₅O₃, 504.3 (M+H), encontrado 504.3.

Los siguientes compuestos se han preparado de acuerdo con los ejemplos como se indica:

Ej. No.	Nombre	Estructura	Ref. de procedimiento	Espectro de Masa
27	ácido 4-Ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-ciclohex-1-enil-4-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)-fenil]-amida		Ejempl os 14, etapa (d)	(ESI, m/z) calcul. para $C_{22}H_{24}N_4O_3$, 393.2 (M+H), encon. 393.1.
28	ácido 4-Ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-ciclohex-1-enil-4-(4-dimetilcarbamoil-tetrahidropiran-4-il)-fenil]-amida		Ejempl o 19	(ESI, m/z) calcul. para $C_{25}H_{29}N_5O_3$, 448.2 (M+H) encon. 448.2.
29	ácido 4-Ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4-(4-dimetilcarbamoil-tetrahidropiran-4-il) 2-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-fenil]-amida		Ejempl o 24	(ESI, m/z) calcul. para $C_{27}H_{33}N_5O_3$, 476.3 (M+H) encon. 476.2.

Ejemplos 30 y 31

Ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(cis-4-hidroxi-cis-2,6-dimetil-tetrahidropiran-4-il)-fenil]-amida y ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(trans-4-hidroxi-cis-2,6-dimetil-tetrahidropiran-4-il)-fenil]-amida

**31****32**

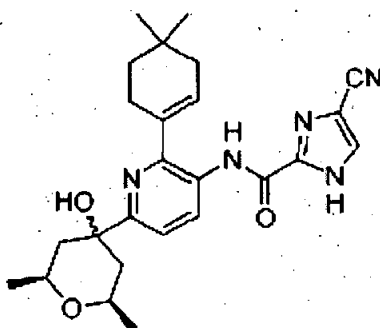
Los compuestos del título se preparan como se describe en el Ejemplo 1, etapa (h) utilizando ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida (como se preparó en el Ejemplo 1 (etapa g)) y cis-2,6-dimetiltetrahidropiran-4-ona (*Monatshefte fuer Chemie*, 136(7), 1197-1203, (2005)).

31: Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para $C_{26}H_{32}N_4O_3$, 449.2 (M+H), encontrado 449.2.

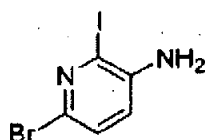
32: Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para $C_{26}H_{32}N_4O_3$, 449.2 (M+H), encontrado 449.2.

Ejemplo 32

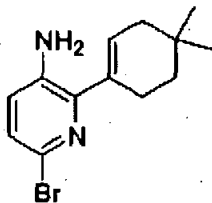
Ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(4-hidroxi-Cis-2,6-dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida



a) 6-Bromo-2-yodo-piridin-3-ilamina

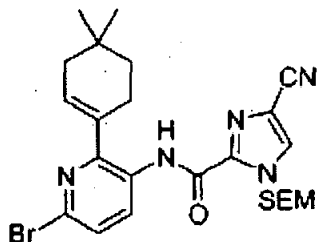


A una solución agitada de 6-bromo-piridin-3-ilamina (10.2 g, 0.0580 mol) y Ag_2SO_4 (18.1 g, 0.0580 mol) en EtOH (150 mL) se agrega I_2 (7.59 g, 0.0580 mol) y la reacción se le permite agitar durante la noche. Se agrega en este tiempo hexano (200 mL) y la mezcla resultante se filtra a través de Celita. El disolvente se remueve en vacío, se disuelve en CHCl_3 (200 mL), se lava con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado acuoso (100 mL), agua (1 x 100 mL), y se seca (Na_2SO_4). El disolvente se concentra en vacío y el residuo se disuelve en EtOAc caliente (100 mL), se filtra y se trata con hexanos (100 mL). La filtración da 11.2 g (65%) de 6-bromo-2-yodo-piridin-3-ilamina como un material cristalino blanco. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 7.10 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 6.74 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 4.06 (br s, 2H).

b) 6-Bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-3-ilamina

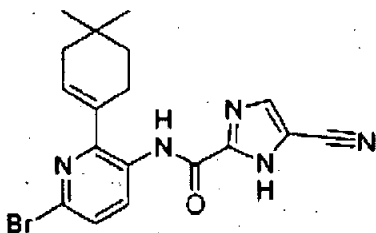
Una solución de 6-bromo-2-yodo-piridin-3-ilamina (como se preparó en la etapa anterior, 1.00 g, 3.35 mmol) en tolueno (27 mL) y EtOH (13.5 mL) se trata con Na_2CO_3 ac 2.0 M (13.4 mL, 26.8 mmol) y ácido 4,4-dimetil-ciclohex-1-enilborónico (567 mg, 3.68 mmol). La mezcla se desgasifica por vía de sonicación, se coloca bajo Ar, se trata con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (271 mg, 0.234 mmol), y se calienta a 80° C durante 5 h. La mezcla enfriada se diluye con EtOAc (100 mL) y se lava con agua (2 x 50 mL). Las capas acuosas combinadas se extraen con EtOAc (1 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 y se concentran en vacío. La cromatografía de gel de sílice del residuo sobre una columna Varian MegaBond Elut 50-g con 10% de EtOAc-hexano proporciona 668 mg (71%) de 6-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-3-ilamina como un sólido tostado. ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 7.06 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.85 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 5.95 (m, 1H), 3.86 (br s, 2H), 2.43-2.39 (m, 2H), 1.99-1.97 (m, 2H), 1.51 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 0.99 (s, 6H).

c) ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico [6-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-3-il]-amida



El compuesto del título se prepara a partir de 6-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-3-ilamina (como se preparó en la etapa anterior, 60 mg, 0.21 mmol), 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato de potasio (como se preparó en el Ejemplo 1, etapa (d), 91.0 mg, 0.290 mmol), PyBroP (157 mg, 0.330 mmol) y DIEA (91.0 μ L, 0.520 mmol) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1, etapa (f) (84 mg, 78%). ^1H -RMN (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 9.91 (s, 1H), 8.64 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.79 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 6.00 (m, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.67 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.62 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 1.12 (s, 6H), 0.98 (m, 2H).

d) ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [6-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-3-il]-amida



El compuesto del título se prepara a partir de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico [6-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-

3-il]-amida (como se preparó en la etapa anterior) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1, etapa (g). ^1H -RMN (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8.53 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 8.03 (s, 1H), 7.48 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.04-5.99 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 2H), 2.13-2.08 (m, 2H), 1.61 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 1.09 (s, 6H). Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrN}_5\text{O}$, 400.1 (M+H), encontrado 400.0.

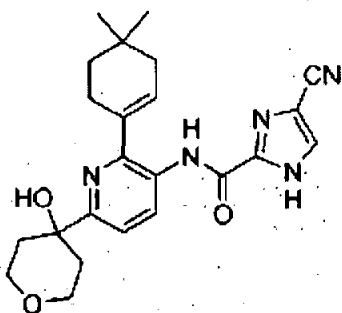
e) ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(4-hidroxi-cis-2,6-dimetil-tetrahidropiran-4-il)-piridin-3-il]-amida

El compuesto del título se preparó como se describió en el Ejemplo 1, etapa (h) utilizando ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-3-il]-amida (como se preparó en la etapa anterior) y cis-2,6-dimetiltetrahidropiran-4-ona (*Monatshefte fuer Chemie*, 136(7), 1197-1203, (2005)).

Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3$, 450.2 (M+H), encontrado 450.2.

Ejemplo 33

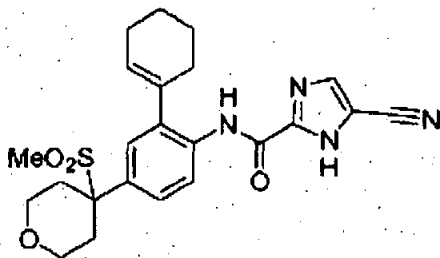
Ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida



El compuesto del título se preparó como se describió en el Ejemplo 1 etapa (h) utilizando ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridine-3-il]-amida (como se preparó en el Ejemplo 32 etapas (d)) y tetrahidropiran-4-ona. Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para $C_{25}H_{27}N_5O_3$, 422.2 (M+H), encontrado 422.2.

Ejemplo 34

Ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-ciclohex-1-enil-4-(4-metanosulfonil-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida

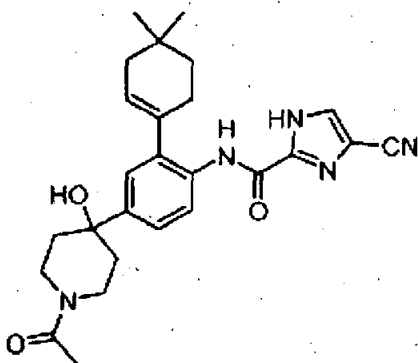


A una mezcla de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-ciclohex-1-enil-4-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida (como se preparó en el Ejemplo 27, 75 mg, 0.19 mmol) y metilsulfonato de sodio (195 mg, 1.90 mmol) en 4 mL de metanol se agrega 0.28 mL (3.80 mmol) de TFA. La mezcla se agita durante la noche a 70° C y luego se concentra en vacío.

El residuo crudo se particiona en EtOAc (20 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL). La capa orgánica se seca (Na₂SO₄) y luego se concentra en vacío. El residuo se purifica mediante TLC preparativo en gel de sílice (20% acetato de etilo-hexano) para proporcionar el compuesto del título como un aceite café claro (18 mg, 21%). ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 9.64 (s, 1H), 8.32 (d, 1H, J = 8.0), 7.71 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.23 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 5.87 (s, 1H), 3.90-3.81 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.30-2.25 (m, 4H), 2.07-1.79 (m, 8H).

Ejemplo 35

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

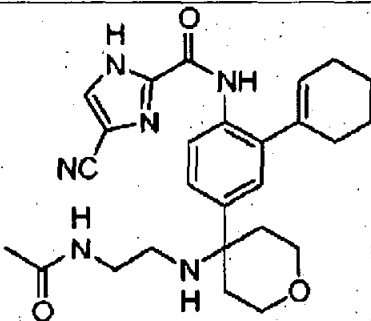
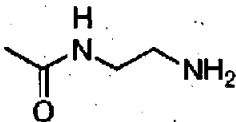
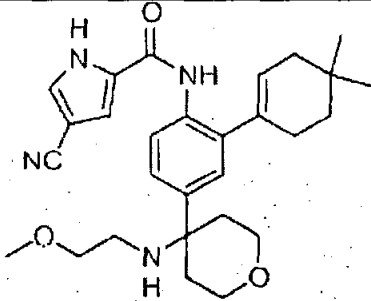
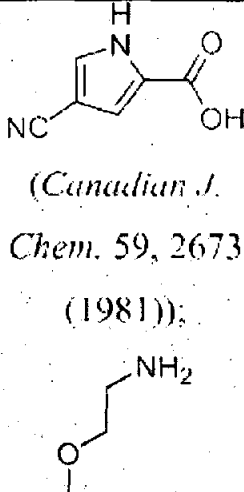
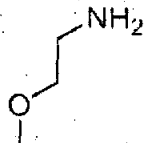
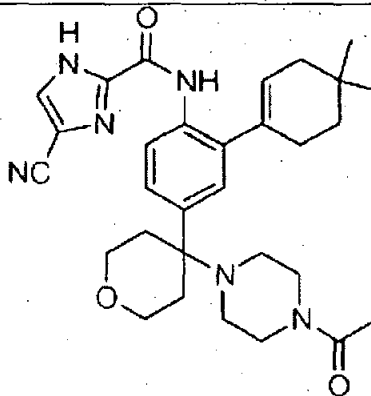
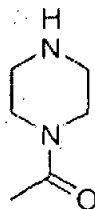
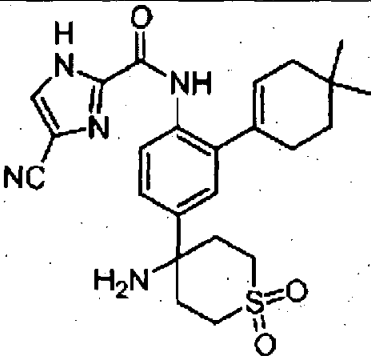


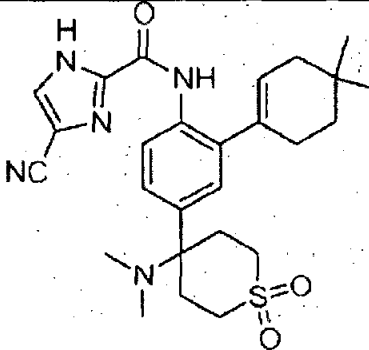
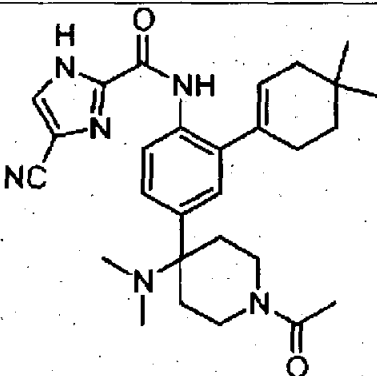
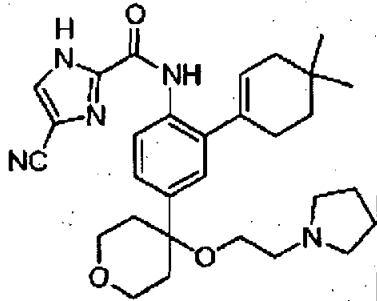
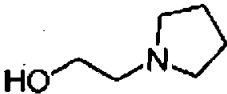
El compuesto del título se prepara mediante el procedimiento del Ejemplo 11 utilizando ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida (como se preparó en el Ejemplo 1, etapa (g), 80.0 mg, 0.200 mmol) y 1-acetil-piperidin-4-ona (123 µL, 1.00 mmol). La cromatografía de gel de sílice (2-5% de MeOH/DCM) proporciona el compuesto del título (59.1 mg, 64%) como un aceite incoloro. ¹H-RMN (CD₃OD; 400 MHz): δ 8.18 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.00 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H, J = 8.6, 2.3

Hz), 7.35 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 5.74 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.28-2.35 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.91-2.10 (m, 4H), 1.76 (m, 2H), 1.59 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 1.09 (s, 6H). Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para $C_{26}H_{31}N_5O_3$, 462.2 (M+H), encontrado 462.0.

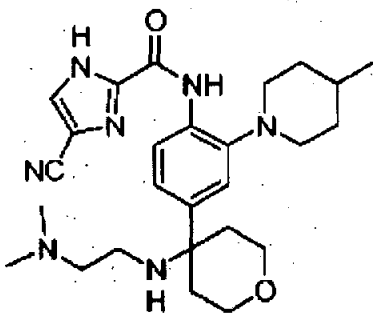
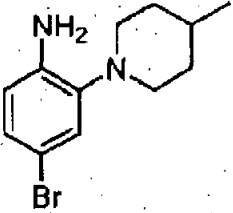
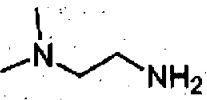
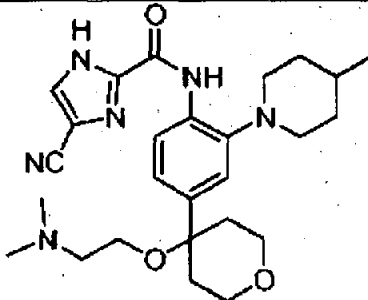
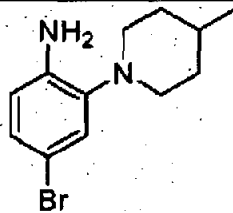
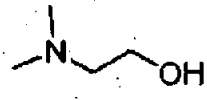
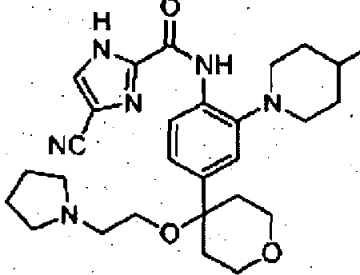
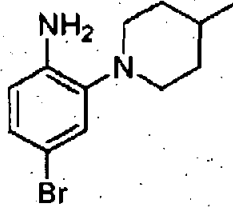
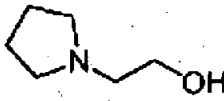
Los siguientes ejemplos se hacen de acuerdo con los procedimientos de los ejemplos previos con los reactivos correspondientes como se indica en la tabla adelante:

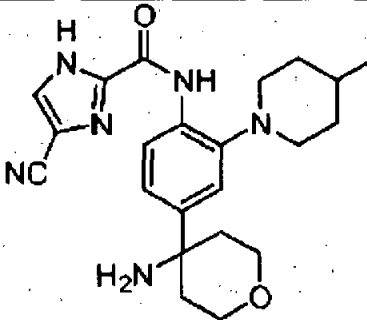
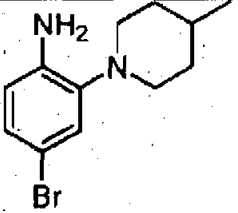
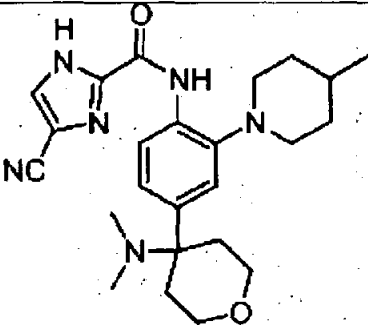
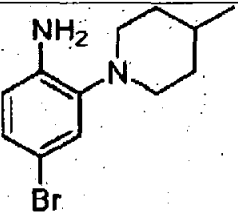
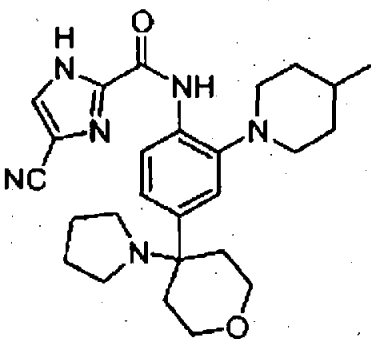
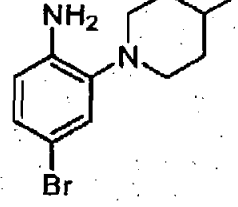
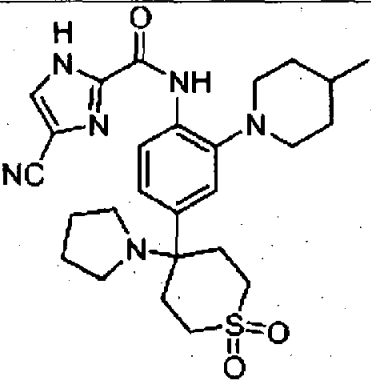
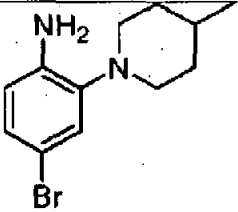
Ej. No.	Nombre	Estructura	Ref. de procedimiento	Reactivos
36	ácido 4-Ciano-1H-imidazol-2-carboxílico{2-(4,4-dimetil-ciclohex-enil)-4-[4-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-tetrahidro-piran-4-il]-fenil}-amida		Ejemplo 4	
37	ácido 4-Ciano-1H-imidazol-2-carboxílico[4-[4-(2-acetilamino-etilamino)-tetrahidro-piran-4-il]-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida		Ejemplo 4	

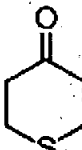
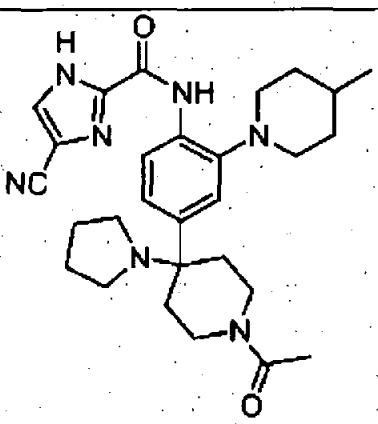
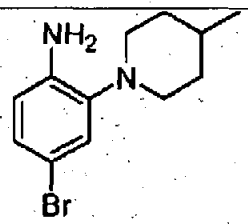
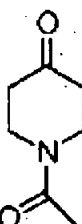
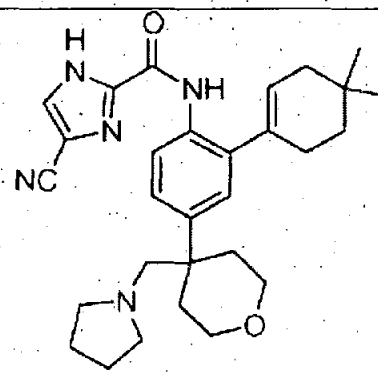
38	ácido 4-Ciano-1H-imidazol-2-carboxílico{4-[4-(2-acetilamino-etilamina)-tetrahidropiran-4-il]-2-ciclohex-1-enil-fenil}-amida		Ejemplo 4	
39	ácido 4-Ciano-1H-pirrol/-2-carboxílico{2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-(2-metoxi-etilamino)-tetrahidropiran-4-il]-fenil}-amida		Ejemplo 4	 (Canadian J. Chem. 59, 2673 (1981)); 
40	ácido 4-Ciano-1H-imidazol-2-carboxílico[4-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-tetrahidropiran-4-il]-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida		Ejemplo 4	
41	ácido 4-Ciano-1H-imidazol-2-carboxílico[4-(4-amino-1,1-dioxo-hexahidro-1λ ⁶ -tiopiran-4-il)-2-(4,4-		Ejemplo 12; Ejemplo 4	NH ₄ OH

	dimetil- ciclohex-1- enil)-fenil]- amida			
42	ácido 4-Ciano-1 H-imidazol-2- carboxílico[4- (4- dimetilamino- 1,1-dioxo- hexahidro-1λ ⁶ - tiopiran-4-il)- 2-(4,4-dimetil- ciclohex-1- enil)-fenil]- amida		Ejemplo 12; Ejemplo 4	HNMe ₂
43	ácido 4-Ciano- 1H-imidazol-2- carboxílico[4(1 -acetil- 4dimetilamino- piperidin-4- il)-2-(4,4- dimetil- ciclohex-1- enil)-fenil]- amida		Ejemplo 35; Ejemplo 4	HNMe ₂
44	ácido 4-Ciano- 1H-imidazol-2- carboxílico {2- (4,4-dimetil- ciclohex-1- enil)-4-[4-(2- pirrolidin-1- il-etoxi)- tetrahidro- piran-4-il dimetil-fenil]- amida		Ejemplo 2	

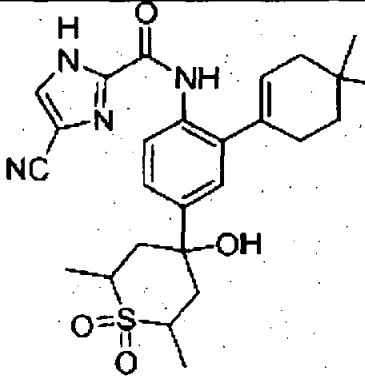
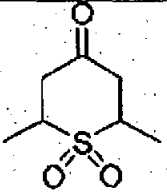
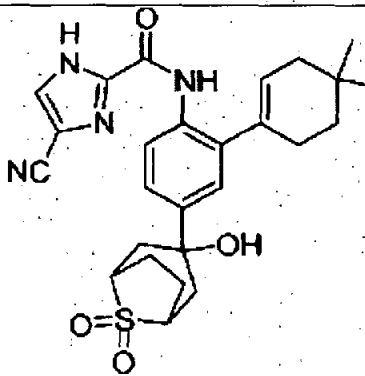
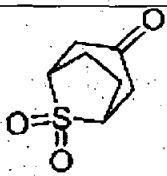
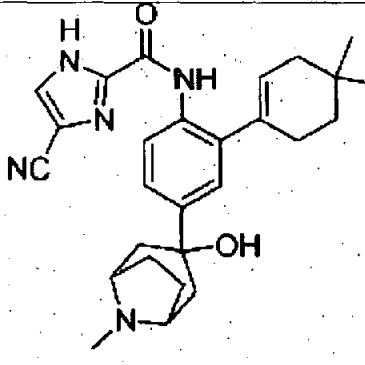
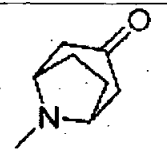
45	ácido 4-Ciano-1H-pirrole-2-carboxílico {2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-tetrahidro-piran-4-il]-fenil}-amida		Ejemplo 1. etapa (f), (h);Ejemplo 2	 (Canadian J. Chem. 59, 2673 (1981));
46	ácido 4-Ciano-1H-pirrole-2-carboxílico[4-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-tetrahidro-piran-4-il]-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida		Ejemplo 1. etapa (f), (h);Ejemplo 2	 (Canadian J. Chem. 59, 2673 (1981));
47	ácido 4-Ciano-1H-imidazol-2-carboxílico{2-(4-metil-piperidin-1-il)-4-[4-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-tetrahidro-piran-4-il]-fenil}-amida		Ejemplo 1. etapa (f), (h);Ejemplo 4	 (US 2005131022 A1);

48	ácido 4-Ciano-1H-imidazol-2-carboxílico[4-[4-(2-dimetilamino-etilamino)-tetrahidropiran-4-il]-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-amida		Ejemplo 1. etapa (f), (h); Ejemplo 4	 (US 2005131022 A1); 
49	ácido 4-Ciano-1H-imidazol-2-carboxílico[4-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-tetrahidropiran-4-il]-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]amida		Ejemplo 1. etapa (f), (h); Ejemplo 2	 (US 2005131022 A1); 
50	ácido 4-Ciano-1H-imidazol-2-carboxílico{2-(4-metil-piperidin-1-il)-4-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-tetrahidropiran-4-il]fenil}amida-		Ejemplo 1. etapa (f), (h); Ejemplo 2	 (US 2005131022 A1); 

51	ácido 4-Ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4-(4-amino-tetrahidropiran-4-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenilj-amida		Ejemplo 1. etapa (f), (h); Ejemplo 4	 (US 2005131022 A1); NH ₄ OH
52	ácido 4-Ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4-(4-dimetilamino-tetrahidropiran-4-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenilj-amida		Ejemplo 1. etapa (f)-(h); Ejemplo 4	 (US 2005131022 A1); HNMe ₂
53	ácido 4-Ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4-metil-piperidin-1-il)-4-(4-piperidin-1-il-tetrahidropiran-4-il)-fenilj-amida		Ejemplo 1. etapa (f)-(h); Ejemplo 4	 (US 2005131022 A1); 
54	ácido 4-Ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4-(1,1 dioxo-4-pirrolidin-1-il-hexahidro-1λ ⁶ -tiopiran-4-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenilj-amida		Ejemplo 1. etapa (f)-(h); Ejemplo 12 Ejemplo 4	 (US 2005131022

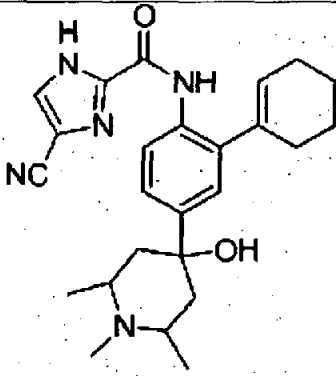
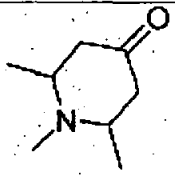
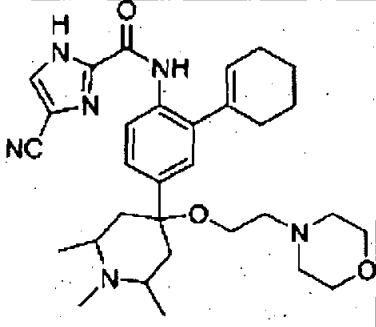
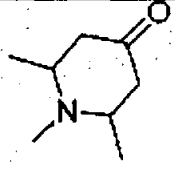
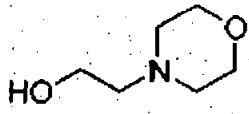
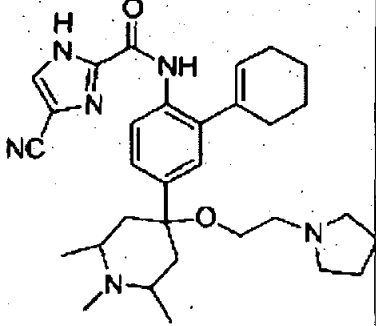
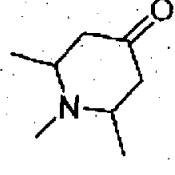
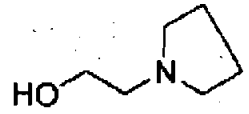
				Al);  MCPBA; 
55	ácido 4-Ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4-(1-acetil-4-pirrolidin-1-il-piperidin-4-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-amida		Ejemplo 1, etapa (f)-(h); Ejemplo 4	 (US 2005131022 Al);  
56	ácido 4-Ciano-1H-imidazol-2-carboxílico[2(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-tetrahidropiran-4-il)-fenil]amida		Ejemplo 26, etapa (b)	

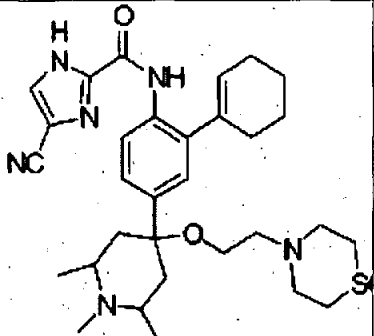
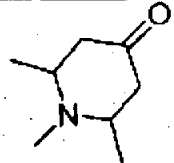
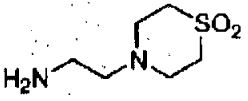
57	ácido 4-Ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4-(4-dimetilaminometil-tetrahidropiran-4-il)-2-(4,4 dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida		Ejemplo 26, etapa (b)	HNMe ₂
58	ácido 4-Ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4-(4-dimetilaminometil-1,1-dioxo-hexahidro-1λ ⁶ tiopiran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida		Ejemplo 16, etapa (a) Ejemplo 12;. Ejemplo 16;. etapa (b) - (f); Ejemplo 25; Ejemplo 26;. etapa (a) - (b);	CO ₂ Me (Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, 47(1-2), 157-64 (1990)); MCPBA; HNMe ₂
59	ácido 4-Ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidroxi-2,6-dimetil-tetrahidrotiopiran-4-il)-fenil]-amida		Ej. 1, etapa (h)	 Khimiya Geterotsikliches kikh Soedinenii, Sbornik, No. 2 (Kislordsoderzhashchie Geterotsikly), 174-80, (1970)

60	ácido 4-Ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidroxi-2, dimetil-1,1-dioxo-hexahidro-1λ^6-tiopiran-4-il)-fenil]-amida		Ej. 1, etapa (h)	 <i>Journal of the American Chemical Society</i> , 97(13), 3666-72, (1975).
61	ácido 4-Ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(3-hidroxi-8,8-dioxo--λ^6tia-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-fenil]-amida		Ej. 1, etapa (h)	 <i>Heterocycles</i> 13 (Spec.Issue), 293-6, (1979),
62	Ácido 4 Ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(3-hidroxi-8metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct, -3-il)fenil]-amida		Ej. 1, etapa (h)	

63	ácido 4-Ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidroxi-1,2,6-trimet-hil-piridin-4-il)-fenil]-amida		Ej. 1, etapa (h)	 <i>Journal of Organic Chemistry</i> , 15 337-42, (1950)
64	ácido 4-Ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidroxi-1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-il)-fenil]-amida		Ej. 1, etapa (h)	 EP 729947
65	ácido 4-Ciano-1H-imidazol-2-carboxílico {2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4[4-(2-metoxi-etilamino)-2,6-dimetil I-1,1-dioxo-hexahidro-1λ ⁶ -tiopiran-4-il)-fenil]-amida		Ej. 1, etapa (h)	 <i>Journal of the American Chemical Society</i> , 97(13), 3666-72. (1975).

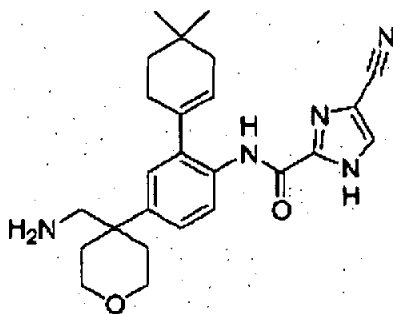
66	ácido 4-Ciano-1H-imidazol-2-carboxílico {2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[1,2,2,6,6-pentametil-4-(2-morfolin-4-il)-fenil]amida		Ej. 1, etapa (h)	 EP 729947
67	éster metil ácido 3-{4-[4-[(4-Ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-1,2,6-trimetil-piperidin-4-ilamino}-propiónico		Ej. 1, etapa (h)	 <i>Journal of Organic Chemistry</i> , 15 337-42, (1950)
68	ácido 4-Ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-{2,6-dimetil-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilamino]-1,1-dioxo-hexahidro-1λ ⁶ -tiopiran-4-il}-fenil)-amida		Ej. 1, etapa (h)	 <i>Journal of the American Chemical Society</i> , 97(13), 3666-72. (1975).

69	ácido 4-Ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-ciclohex-1-enil-4-(4-hidroxi-1,2,6-trimetil-piperidin-4-il)-fenil]-amida		Ej. 14, etapa (d)	 <i>Journal of Organic Chemistry</i> , 15 337-42, (1950)
70	ácido 4-Ciano-1H-imidazol-2-carboxílico {2-ciclohex-1-enil-4-[1,2,6-trimetil-4-(2morfolin-4-il-etoxi)piperidin-4-il)-fenil]-amida		Ej. 14, etapa (d) Ej. 2,	 <i>Journal of Organic Chemistry</i> , 15 337-42, (1950) 
71	ácido 4-Ciano-1H-imidazol-2-carboxílico {2-ciclohex-1-enil-4-[1,2,6-trimetil-4-(2pirrilidin-1-il-etoxi)piperidin-4-il)-fenil]-amida		Ej. 14, etapa (d) Ej. 2,	 <i>Journal of Organic Chemistry</i> , 15 337-42, (1950) 

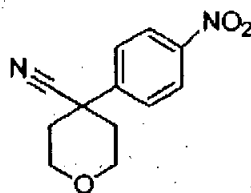
72	ácido 4-Ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (2-ciclohex-1-enil-4-{4[2(1,1-dioxo--1λ ⁶ -tiomorfolin 4-il)-1,2,6-trimetil piperidin-4-il]-fenil)-amida		Ej. 14, etapa (d) Ej. 2,	 <i>Journal of Organic Chemistry</i> , 15 337-42, (1950)  (ChemPacific)
----	---	--	--------------------------	--

Ejemplo 73

Ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4-(4-aminometil-tetrahidro-piran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida



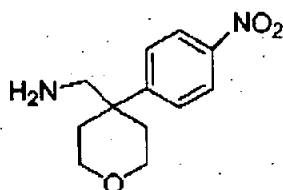
a) 4-(4-Nitro-fenil)-tetrahidro-piran-4-carbonitrilo



Una suspensión de NaH (95%, seca, 2.4 eq) en DMSO se trata con 4-(nitro-fenil)-acetonitrilo (1 eq) en forma de porción y se agita a TA hasta que cesa la evolución de H₂. La mezcla se trata con 1-bromo-2-(2-bromo-etoxi)-etano (1.2 eq) y se agita a 70° C durante 3 h. La solución se diluye con EtOAc y se lava con agua. La capa orgánica se seca (MgSO₄) y

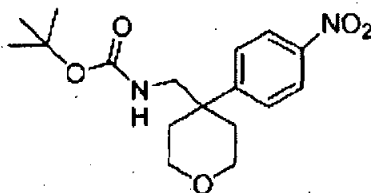
se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía de gel de sílice con un disolvente apropiado para proporcionar el compuesto del título.

b) C-[4-(4-Nitro-fenil)-tetrahidro-piran-4-il]-metilamina



Una solución de 4-(4-nitro-fenil)-tetrahidro-piran-4-carbonitrilo (como se preparó en la etapa anterior) en THF se trata con $ZrCl_4$ y $NaBH_3$ (*Synthesis*, (12), 995-6 (1988)) a TA. La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con agua. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$) y se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía de gel de sílice con el disolvente apropiado para proporcionar el compuesto del título.

c) éster de terc-butilo de {ácido [4-(4-Nitro-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilmetil]-carbámico}



Una solución de C-[4-(4-nitro-fenil)-tetrahidro-piran-4-il]-metilamina (como se preparó en la etapa anterior) en THF se trata con BOC_2O a TA. La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con agua. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$) y se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía

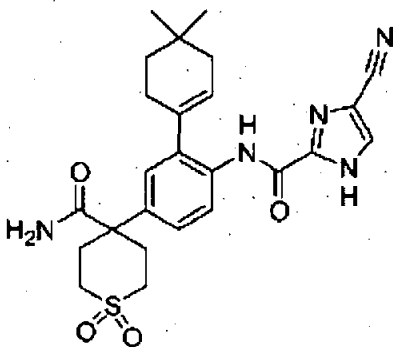
de gel de sílice con el disolvente apropiado para proporcionar el compuesto del título.

d) ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4-(4-aminometil-tetrahidro-piran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida

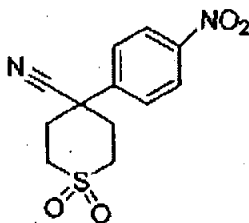
El compuesto del título se prepara a partir de éster de terc-butitlo de ácido [4-(4-nitro-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilmetil]-carbámico (como se preparó en la etapa anterior) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 22 etapa (c) y Ejemplo 1, etapas (e)-(g).

Ejemplo 74

Ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4-(4-carbamoil-1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶tiopiran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida

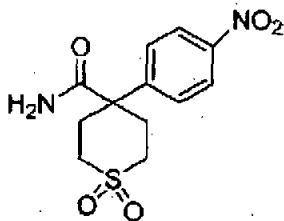


a) 4-(4-Nitro-fenil)-1,1-dioxo-hexahidro-1 λ ⁶-tiopiran-4-carbonitrilo



El compuesto del título se prepara a partir de 4-(nitro-fenil)-acetonitrilo y 1-bromo-2-(2-bromo-etanosulfonil)-etano de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 73, etapa (a).

b) ácido 4-(4-Nitro-fenil)-1,1-dioxo-hexahidro-1 λ ⁶-tiopiran-4-carboxílico amida



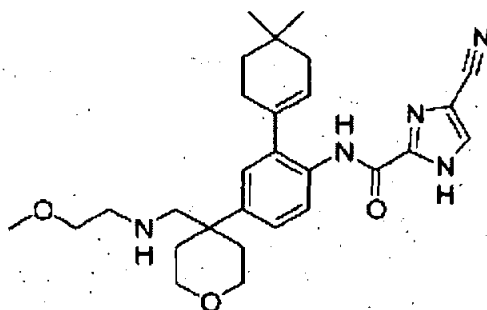
Una solución de 4-(4-nitro-fenil)-1,1-dioxo-hexahidro-1 λ ⁶-tiopiran-4-carbonitrilo (como se preparó en la etapa anterior) en etanol y agua se trata con NaBO₃ (Synthetic Communications, 20(4), 563-71, (1990)). La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con agua. La capa orgánica se seca (MgSO₄) y se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía de gel de sílice con el disolvente apropiado para proporcionar el compuesto del título.

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

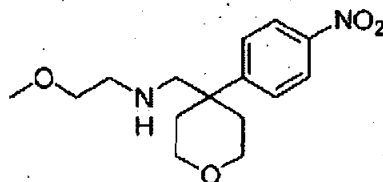
El compuesto del título se prepara a partir de ácido 4-(4-nitro-fenil)-1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-carboxílico amida (como se preparó en la etapa anterior) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 22, etapa (c) y Ejemplo 1, etapas (e)-(g).

Ejemplo 75

Ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-{4-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-tetrahidro-piran-4-il}-fenil)-amida



a) (2-Metoxi-etil)-[4-(4-nitro-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilmetil]-amina



Una solución de C-[4-(4-nitro-fenil)-tetrahidro-piran-4-il]-metilamina (como se preparó en el Ejemplo 73, etapa (b)) en THF se trata con 1-bromo-2-metoxi-etano y TEA. La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con agua. La capa orgánica se

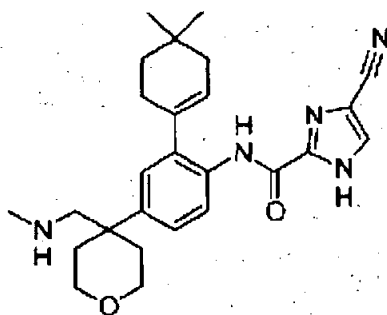
seca (MgSO_4) y se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía de gel de sílice con el disolvente apropiado para proporcionar el compuesto del título.

b) ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico (2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-{4-f(2-metoxi-etilamino)-metil}-tetrahidro-piran-4-il}-fenil)-amida

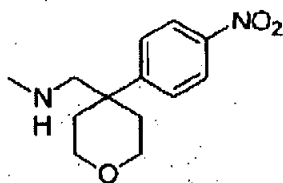
El compuesto del título se prepara a partir de (2-metoxi-etil)-[4-(4-nitro-fenil)-tetrahidro-piran-4-ilmetil]-amina (como se preparó en la etapa anterior) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 22 etapa (c) y Ejemplo 1, etapas (e)-(g).

Ejemplo 76

Ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-metilaminometil-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida



a) Metil-[4-(4-nitro-fenil)-tetrahidro-piran-4-il-metil]-amina



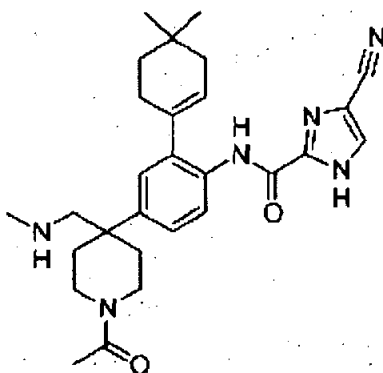
Una solución de C-[4-(4-nitro-fenil)-tetrahydro-piran-4-il]-metilamina (como se preparó en el Ejemplo 73, etapa (b)) en DCM se trata con formaldehído de acuerdo con el procedimiento de la literatura encontrado en *J. Org. Chem.*, 61, 3849-3862, (1996). La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con agua. La capa orgánica se seca (MgSO_4) y se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía de gel de sílice con el disolvente apropiado para proporcionar el compuesto del título.

b) ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-metilaminometil-tetrahydro-piran-4-il)-fenil]-amida

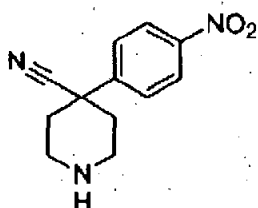
El compuesto del título se prepara a partir de metil-[4-(4-nitro-fenil)-tetrahydro-piran-4-il-metil]-amina (como se preparó en la etapa anterior) de acuerdo con los procedimientos en el Ejemplo 22 etapa (c) y Ejemplo 1, etapas (e)-(g).

Ejemplo 77

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

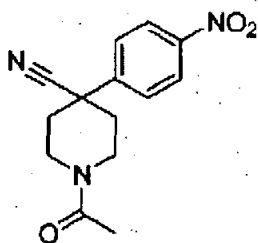


a) 4-(4-Nitro-fenil)-piperidina-4-carbonitrilo



El compuesto del título se prepara a partir de clorhidrato de 4-(nitro-fenil)-acetonitrilo y mecloretamina de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 73, etapa (a).

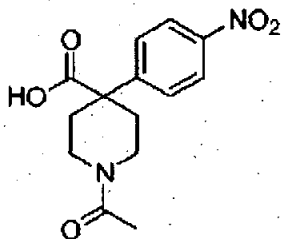
b) 1-Acetil-4-(4-nitro-fenil)-piperidina-4-carbonitrilo



Una solución de 4-(4-nitro-fenil)-piperidina-4-carbonitrilo (como se preparó en la etapa anterior) en CH_2Cl_2 se trata con CH_3COCl y DIEA. La mezcla se lava con agua, y la capa orgánica se seca (MgSO_4) y se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía de gel de sílice con el

disolvente apropiado para proporcionar el compuesto del título.

c) ácido 1-Acetil-4-(4-nitro-fenil)-piperidina-4-carboxílico



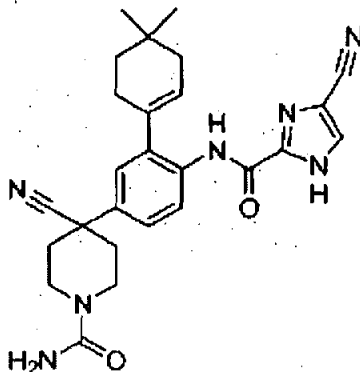
Una solución de 1-acetil-4-(4-nitro-fenil)-piperidina-4-carbonitrilo (como se preparó en la etapa anterior) en EtOH y NaOH acuoso se calienta a reflujo. La mezcla se trata con HCl acuoso y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía de fase inversa para proporcionar el compuesto del título.

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

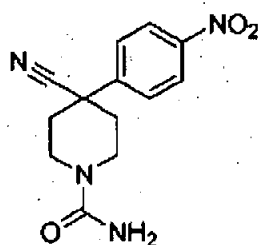
El compuesto del título se prepara a partir de ácido 1-acetil-4-(4-nitro-fenil)-piperidina-4-carboxílico (como se preparó en la etapa anterior) de acuerdo con los procedimientos en el Ejemplo 20, Ejemplo 21 etapas (a)-(b), Ejemplo 22 etapas (c)-(d), y Ejemplo 1 etapas (e)-(g).

Ejemplo 78

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



a) ácido 4-ciano-4-(4-nitro-fenil)-piperidina-1-carboxílico amida



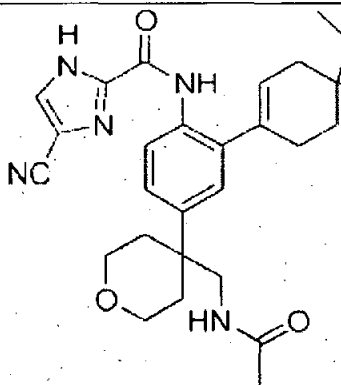
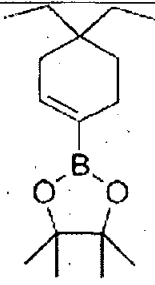
El compuesto del título se prepara a partir de 4-(4-nitro-fenil)-piperidina-4-carbonitrilo (como se preparó en el Ejemplo 77, etapa (a)) utilizando cloroformato de 4-nitro-fenilo y amoniaco en 1,4-dioxano de acuerdo con el procedimiento en *QSAR & Combinatorial Science*, 23(10), 854-858 (2004).

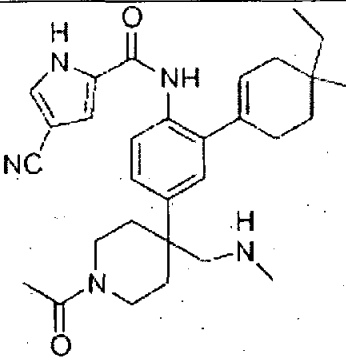
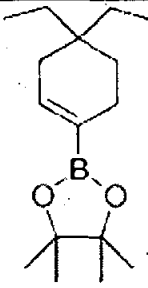
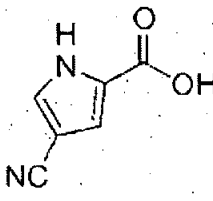
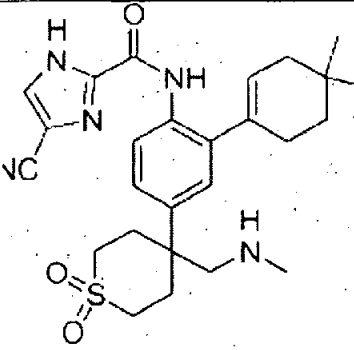
b) ácido 4-ciano-4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4,4--dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-piperidina-1-carboxílico amida

El compuesto del título se prepara a partir de ácido 4-ciano-4-(4-nitro-fenil)-piperidina-1-carboxílico amida (como

se preparó en la etapa anterior) de acuerdo con los procedimientos en el Ejemplo 22 etapa (c) y Ejemplo 1, etapas (e) - (g).

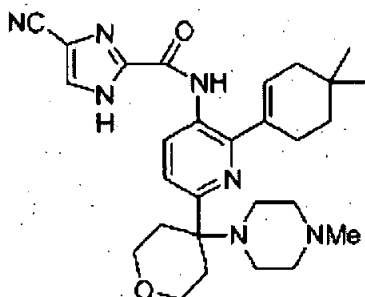
Los siguientes ejemplos se producen de acuerdo con los procedimientos de los ejemplos previos con los reactivos correspondientes como se indica en la tabla adelante:

Ej. No.	Nombre	Estructura	Referencia de procedimiento	
79	Ácido 4-ciano -1-H-imidazol-2-carboxílico [4-[(4-acetilamino-metil)-tetrahidropiran-4-il]-2-(4,4-dietil-1ciclohex-1-enil)-fenil]amida		Ejemplo 73. Etapa (a)-(c); ejemplo 22, etapa © y ejemplo 1, etapa (e)-(g)	 (WO 2005063705)

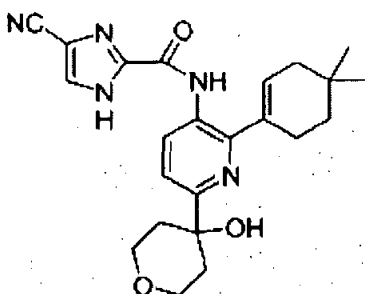
80	Ácido 4-ciano -1-H-pirrol-2-carboxílico [4-(1-acetil-4-metilaminometil-piperidin -4-il)-2-(4,4-dietil-ciclohex-1-enil)-fenil]amida		Ejemplo 77, Etapa (a) y (b)	 (WO 2005063705)  (Canadian J. Chem. 59, 267 (1981))
81	Ácido 4-ciano -1-H-imidazol-2-carboxílico [2-[(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)4-(4-metilaminometil-1,1-dioxo-hexahidro-1λ ⁶ -tiopiran-4-il)-fenil]amida		Ejemplo 74, Etapa (a); Ejemplo 73, etapas (b)-(d); ejemplo 76, etapa (a)	

Ejemplo 82

Ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico {2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-tetrahidro-piran-4-il]-piridin-3-il}-amida



a) Ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida



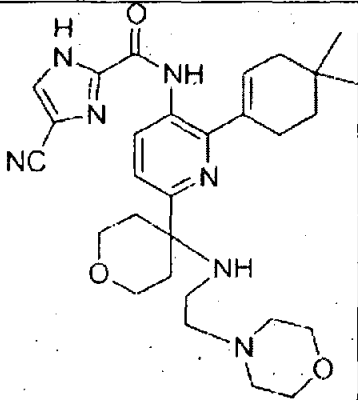
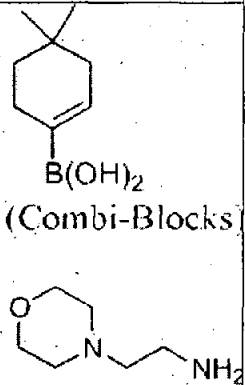
El compuesto del título se prepara a partir de ácido 5-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [6-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-piridin-3-il]-amida (como se preparó en el Ejemplo 32, etapa (d)) y tetrahidro-piran-4-ona de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1, etapa (h).

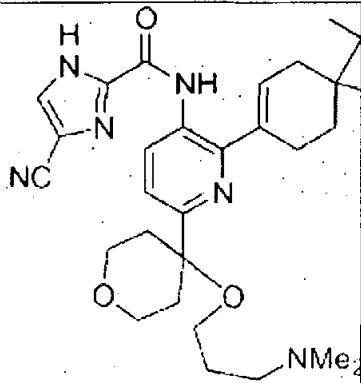
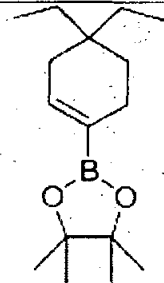
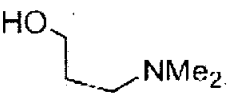
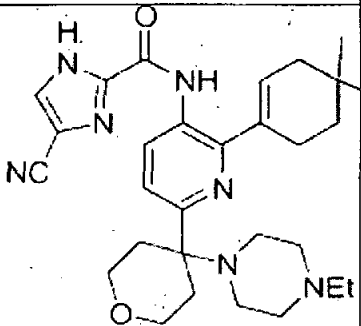
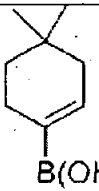
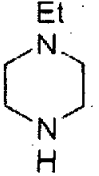
b) ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico {2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-tetrahidro-piran-4-il]-piridin-3-il}-amida

El compuesto del título se prepara a partir de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-

enil)-6-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-amida (como se preparó en la etapa anterior) y N-metilpiperazina de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 4.

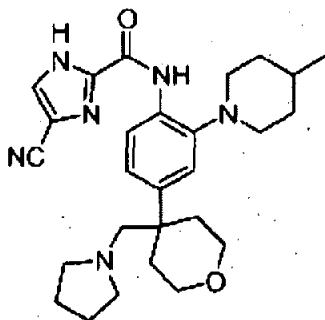
Los siguientes ejemplos se producen de acuerdo con los procedimientos de los ejemplos previos con los reactivos correspondientes como se indica en la tabla adelante:

Ej. No.	Nombre	Estructura	Referencia de procedimiento	Reactivos
83	Ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico {2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-[4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-tetrahidro-piran-4-il]-piridin-3-il}amida		Ejemplo 82	 B(OH) ₂ (Combi-Blocks) NH ₂

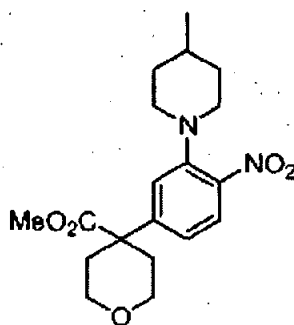
84	Ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico {2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-[4-(3-dimetilamino-propilamino-propoxy)-tetrahidropiran-4-il]-piridin-3-il}amida		Ejemplo 82, etapa (a); Ejemplo 2	 (WO 2005063705) 
85	Ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico {2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-tetrahidropiran-4-il]-piridin-3-il}amida		Ejemplo 82	 (Combi-Blocks) 

Ejemplo 86

Ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4-metil-piperidin-1-il)-4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida

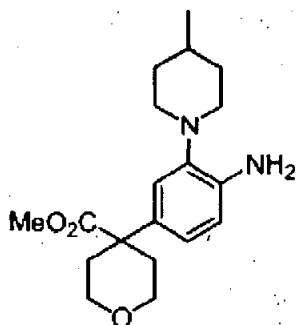


a) éster de metilo de ácido 4-[3-(4-Metil-piperidin-1-il)-4-nitro-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico



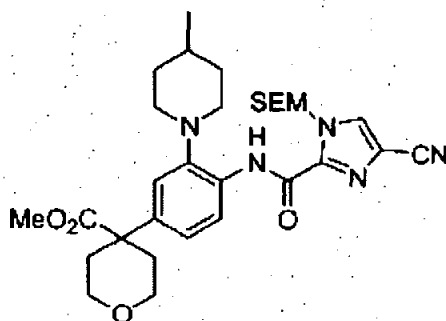
El compuesto del título se prepara mediante el procedimiento del Ejemplo 16, etapa (a) utilizando éster de metilo de ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico y 1-(5-bromo-2-nitro-fenil)-4-metil-piperidina (US 2005131022 A1).

b) éster de metilo de ácido 4-[4-amino-3-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico



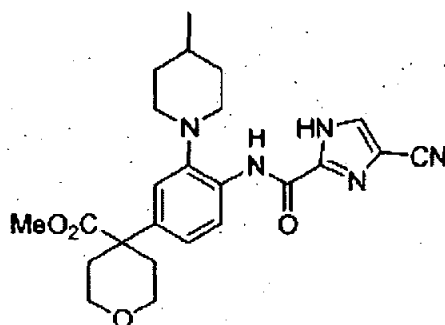
El compuesto del título se prepara mediante el procedimiento de reacción del Ejemplo 16, etapa (b) utilizando éster de metilo de ácido 4-[3-(4-Metil-piperidin-1-il)-4-nitro-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico (como se preparó en la etapa anterior).

c) éster de metilo de ácido 4-[4-{[4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico



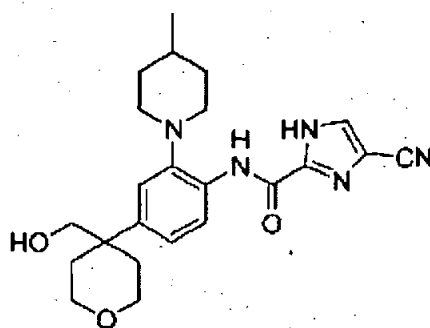
El compuesto del título se prepara mediante el procedimiento del Ejemplo 16, etapa (e) utilizando éster de metilo de ácido 4-[4-amino-3-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico (como se preparó en la etapa anterior) y 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato de potasio (como se preparó en el Ejemplo 1, etapa (d)).

d) éster de metilo de ácido 4-[4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico



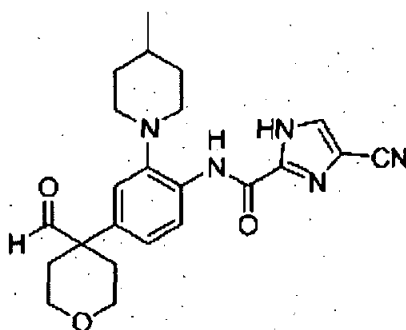
El compuesto del título se prepara mediante el procedimiento del Ejemplo 16, etapa (f) utilizando éster de metilo de ácido 4-[4-[(4-ciano-1-(2-trimetilsilanil)-etoximetil)-1H-imidazol-2-carbonil]-amino}-3-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico (como se preparó en la etapa anterior).

e) ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4-(4-hidroximetil-tetrahidro-piran-4-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-amida



El compuesto del título se prepara mediante el procedimiento del Ejemplo 25 utilizando éster de metilo de ácido 4-[4-[(4-ciano-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-3-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico (como se preparó en la etapa anterior).

f) ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4-(4-formil-tetrahidro-piran-4-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-amida



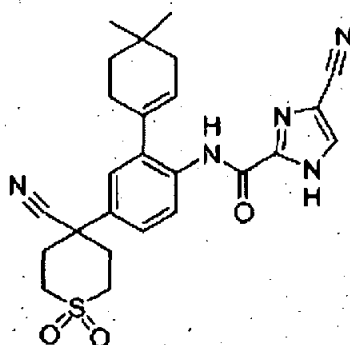
El compuesto del título se prepara mediante el procedimiento del Ejemplo 26, etapa (a) utilizando ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4-(4-hidroximetil-tetrahidro-piran-4-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-amida (como se preparó en la etapa anterior).

g) ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4-metil-piperidin-1-il)-4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida

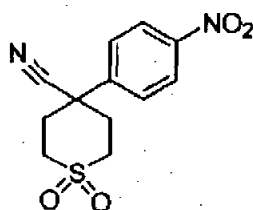
El compuesto del título se prepara mediante el procedimiento del Ejemplo 26, etapa (b) utilizando ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4-(4-formil-tetrahidro-piran-4-il)-2-(4-metil-piperidin-1-il)-fenil]-amida (como se preparó en la etapa anterior) y pirrolidina.

Ejemplo 87

Ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4-(4-ciano-1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida

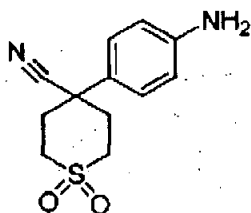


a) 4-(4-Nitro-fenil)-1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-carbonitrilo



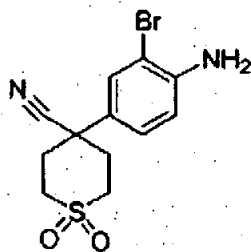
Una suspensión de NaH (71.4 mg, 1.79 mmol, 60% de dispersión) en DMSO (3 mL) y THF (1 mL) se trata con (4-nitro-fenil)-acetonitrilo sólido (121 mg, 0.744 mmol) y se agita a TA durante 3 min. Se agrega una solución de 1-bromo-2-(2-bromoetanosulfonil)-etano (250 mg, 0.893 mmol) en THF (3 mL), y la mezcla se calienta a 70° C durante 1.5 h. La mezcla se particiona entre EtOAc (100 mL) y agua (75 mL), y se agrega solución salina (25 mL). La capa acuosa se extrae con EtOAc (1 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran en vacío. La cromatografía de gel de sílice del residuo sobre una columna 20-g Isolute SPE con 10-50% de EtOAc-hexano proporciona el compuesto del título (205 mg, 98%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 8.33 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 3.64-3.52 (m, 2H), 3.29-3.19 (m, 2H), 2.88-2.76 (m, 2H), 2.54-2.44 (m, 2H).

b) 4-(4-Amino-fenil)-1,1-dioxo-hexahidro-1 λ ⁶-tiopiran-4-carbonitrilo



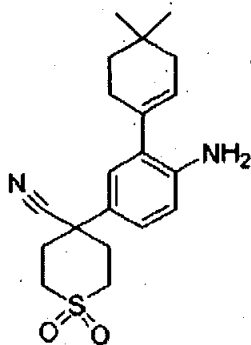
Una suspensión de 4-(4-nitro-fenil)-1,1-dioxo-hexahidro-1 λ ⁶-tiopiran-4-carbonitrilo (205 mg, 0.731 mmol, como se preparó en la etapa anterior) en EtOH (5 mL) y agua (5 mL) se trata con NH₄Cl sólido (204 mg, 3.66 mmol) y polvo de Fe (392 mg, 7.31 mmol) y se calienta a 50° C durante 1.5 h. La mezcla enfriada se filtra a través de Celita, y la torta de filtro se lava con MeOH. Los disolventes se evaporan en vacío. El residuo se diluye con agua (30 mL) y se extrae con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentra en vacío. La cromatografía en gel de sílice del residuo sobre una columna 50-g Varian MegaBond Elut SPE con 50% de EtOAc-hexano proporciona el compuesto del título (114 mg, 62%) como un sólido amarillo pálido. Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para C₁₂H₁₄N₂O₂S, 251.1 (M+H), encontrado 251.2.

c) 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-1,1-dioxo-hexahidro-1 λ ⁶-tiopiran-4-carbonitrilo



Una solución de 4-(4-amino-fenil)-1,1-dioxo-hexahidro-1 λ ⁶-tiopiran-4-carbonitrilo (114 mg, 0.455 mmol, como se preparó en la etapa anterior) en CH₂Cl₂ (15 mL) se enfría a 0° C, se trata con NBS sólido (77.0 mg, 0.433 mmol), y se agita a esta temperatura durante 30 min. La mezcla se diluye con CH₂Cl₂ (20 mL) y se lava con NaHCO₃ ac. saturado (1 x 20 mL). La capa acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (1 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran en vacío. La cromatografía de gel de sílice del residuo sobre una columna 50-g Varian MegaBond Elut SPE con 50% de EtOAc-hexano proporciona el compuesto del título (136 mg, 90%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 7.53 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.23 (dd, 1H, J = 8.4, 2.0 Hz), 6.79 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 4.40-4.15 (br s, 2H), 3.60-3.45 (m, 2H), 3.26-3.11 (m, 2H), 2.78-2.63 (m, 2H), 2.51-2.38 (m, 2H).

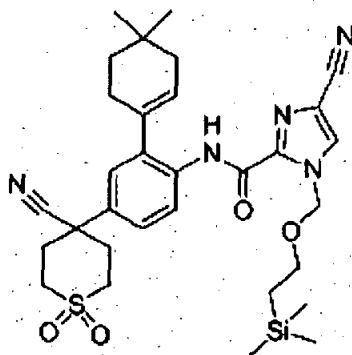
d) 4-[4-amino-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-1,1-dioxo-hexahidro-1 λ ⁶-tiopiran-4-carbonitrilo



Una solución de 4-(4-amino-3-bromo-fenil)-1,1-dioxo-hexahidro-1 λ ⁶-tiopiran-4-carbonitrilo (109 mg, 0.332 mmol, como se preparó en la etapa anterior) en DMF (4 mL) se trata con 2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolano (94.1 mg, 0.398 mmol) y Na₂CO₃ ac (1.32

mL, 2.66 mmol, 2.0 M). La mezcla se desgasifica por vía de sonicación, se coloca bajo Ar, se trata con Pd(dppf)Cl₂ (24.3 mg, 0.034 mmol), y se calienta a 60° C durante 24 h. La mezcla enfriada se diluye con EtOAc y agua. La capa acuosa se extrae con EtOAc (4 x). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran en vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía de gel de sílice sobre una columna a 10-g Isolute SPE (sistema FlashMaster) con 25% de EtOAc- hexano proporciona el compuesto del título (119 mg, 100%) como un sólido blanco. Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para C₂₀H₂₆N₂O₂S, 359.2 (M+H), encontrado 359.3.

e) **Ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico** [4-(4-ciano-1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida



Una solución de 4-[4-amino-3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-carbonitrilo (119 mg, 0.332 mmol, como se preparó en la etapa anterior) y sal de 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxilato de potasio (123 mg, 0.398 mmol, como se preparó en el Ejemplo 1, etapa (d)) en CH₂Cl₂ (10 mL) se trata con PyBroP (217 mg, 0.465 mmol) y DIEA (231 μL, 1.33 mmol) a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla se diluye con

CH₂Cl₂ (30 mL) y se lava con NaHCO₃ ac. saturado (1 x 30 mL). La capa acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (1 x 30 mL), y las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran en vacío. La cromatografía de gel de sílice del residuo sobre una columna 20-g Isolute SPE (sistema FlashMaster) con 10-25% de EtOAc-hexano proporciona el compuesto del título (193 mg, 95%) como un sólido blancuzco. Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para C₃₁H₄₁N₅O₄SSi, 608.3 (M+H), encontrado 608.3.

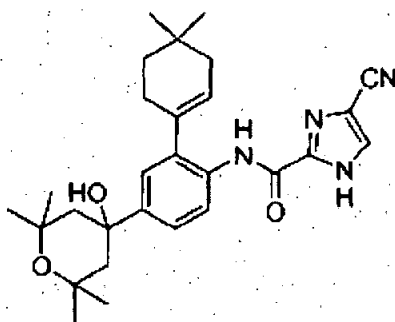
f) ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4-(4-ciano-1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida

Una solución de ácido 4-ciano-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-carboxílico [4-(4-ciano-1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida (193 mg, 0.318 mmol, como se preparó en la etapa anterior) en CH₂Cl₂ (10 mL) se trata con TFA (2 mL) y se agita a TA durante 3 h. Se agrega EtOH (5 mL), y la mezcla se concentra hasta secado. El residuo se toma en CH₂Cl₂ y se lava cuidadosamente con NaHCO₃ acuoso saturado (1 x). La capa acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (1 x), y las capas acuosas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran en vacío. La cromatografía de gel de sílice del residuo sobre una columna 20-g Isolute SPE (sistema FlashMaster) con 25-50% de EtOAc-hexano proporciona el compuesto del título (50.4 mg, 33%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CD₃OD; 400 MHz): δ 8.39 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.01 (s, 1H), 7.53 (dd, 1H, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 5.85-5.80 (m, 1H), 3.59-3.46 (m,

2H), 2.81-2.69 (m, 2H), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.39-2.32 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 4H), 1.13 (s, 6H). Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para $C_{25}H_{27}N_5O_3S$, 478.2 (M+H), encontrado 478.2.

Ejemplo 88

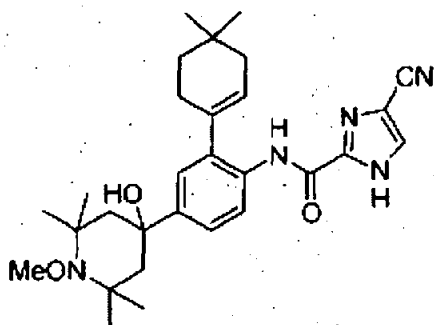
Ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametil-tetrahidropiran-4-il)-fenil]-amida



El compuesto del título se preparó como se describió en el Ejemplo 1, etapa (h) utilizando ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida (como se preparó en el Ejemplo 1, etapa (g) y 2,2,6,6-tetrametil tetrahidropiran-4-ona (WO 2005012220). ^1H -RMN (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8.16 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.98 (s, 1H), 7.38 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 7.34 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 5.74 (br s, 1H), 2.32 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.87 (m, 4H), 1.56-1.58 (m, 8H), 1.56 (s, 6H), 1.21 (s, 6H).

Ejemplo 89

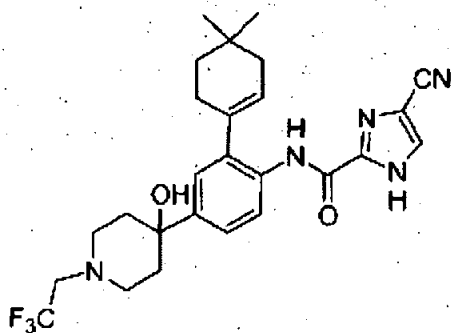
Ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidroxi-1-metoxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-fenil]-amida



El compuesto del título se preparó como se describió en el Ejemplo 1 etapa (h) utilizando ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida (como se preparó en el Ejemplo 1, etapa (g) y 1-metoxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ona (WO 9854174). ^1H -RMN (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8.21(d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.01 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 7.37 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 5.75 (br s, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.35 (m, 4H), 2.09 (m, 4H), 1.72 (s, 6H), 1.61 (m, 2H), 1.50 (s, 6H), 1.10 (s, 6H). Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_3$, 506.3 (M+H), encontrado 506.3.

Ejemplo 90

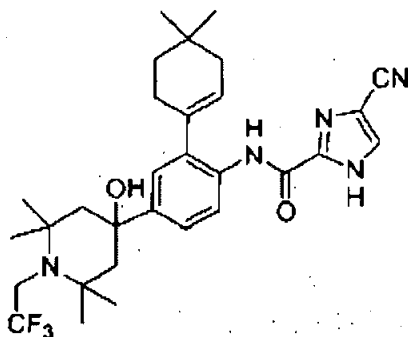
Ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico {2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida



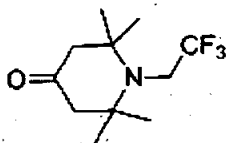
El compuesto del título se preparó como se describió en el Ejemplo 1, etapa (h) utilizando ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida (como se preparó en el Ejemplo 1, etapa (g) y 1-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidin-4-ona (WO 9621452). ¹H-RMN (CD₃OD; 400 MHz): δ 12.9 (br s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.63 (s, 1H), 7.38 (dd, 1H, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.24 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 5.73 (br s, 1H), 4.13 (m, 2H), 2.91-3.23 (m, 4H), 1.93- 2.32 (m, 4H), 1.53 (m, 2H), 1.08 (s, 6H). Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para C₂₆H₃₀F₃N₅O₂, 502.5 (M+H), encontrado 502.2.

Ejemplo 91

Ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico {2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida



a) 2,2,6,6-Tetrametil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidin-4-ona



A una solución de 2,2,6,6-tetrametil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidin-4-ol (780 mg, 3.25 mmol; *J. Phys. Org. Chem.*, 16(3), 175-182 (2003)) en DCM (50 mL) se agrega en forma de

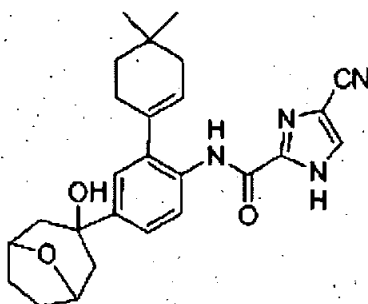
porción peryodinano Dess-Martin (1.6 g, 3.2 mmol; Adv. Syn. Catalysis, 346, 111-124 (2004)) a 0° C. La mezcla resultante se agita a TA durante 48 h, se diluye con sNaHCO₃ saturado (50 mL) y se extrae con DCM (3 x 25 mL). Las capas orgánicas se combinan, se secan (Na₂SO₄) y se concentran en vacío. El aceite resultante se cromatografía sobre sílice (10-50% de EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título 309 mg, 40%. Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para C₁₁H₁₈F₃N, 238.1 (M+H), encontrado 238.0.

b) ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico {2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-[4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidin-4-il]-fenil}-amida

El compuesto del título se preparó como se describió en el Ejemplo 1, etapa (h) utilizando ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida (como se preparó en el Ejemplo 1, etapa (g) y 2,2,6,6-tetrametil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidin-4-ona (como se preparó anteriormente). ¹H-RMN (CD₃OD; 400 MHz): δ 8.22 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.98 (s, 1H), 7.43 (dd, 1H, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 5.73 (br s, 1H), 4.18 (m, 2H), 2.28-2.36 (m, 4H), 2.08 (m, 4H), 1.73 (s, 6H), 1.58 (m, 2H), 1.42 (m, 6H), 1.08 (s, 6H). Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para C₃₀H₃₈F₃N₅O₂, 558.3 (M+H), encontrado 558.0.

Ejemplo 92

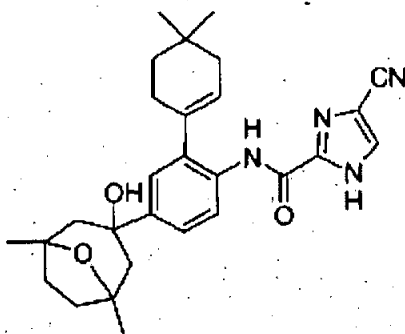
Ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(3-hidroxi-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-fenil]-amida



El compuesto del título se preparó como se describió en el Ejemplo 1, etapa (h) utilizando ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida (como se preparó en el Ejemplo 1, etapa (g)) y 8-oxa-biciclo[3.2.1]octan-3-ona (Liebigs Annalen der Chemie, (V), 1-5 (1987)). ¹H-RMN (CDCl₃; 400 MHz): δ 11.69 (br s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.36 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.70 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 5.79-5.74 (m, 1H), 4.58-4.50 (m, 2H), 2.48-2.41 (m, 2H), 2.40-2.37 (m, 2H), 2.32-2.25 (m, 2H), 2.12-2.07 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.57-1.53 (m, 2H), 1.10 (s, 6H). Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para C₂₆H₃₀N₄O₃, 447.2 (M+H), encontrado 447.1.

Ejemplo 93

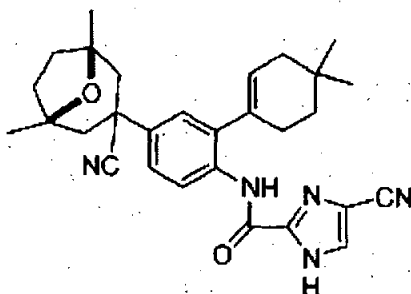
Ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(3-hidroxi-1,5-dimetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-fenil]-amida



El compuesto del título se preparó como se describió en el Ejemplo 1, etapa (h) utilizando ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4-bromo-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida (como se preparó en el Ejemplo 1, etapa (g)) y 1,5-dimetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]octan-3-ona (*J. Org. Chem.*, 64(10), 3398-3408 (1999)). ^1H -RMN (DMSO- d_6 ; 400 MHz): δ 14.25 (bs, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.33 (dd, 1H, J = 2.3, 8.6 Hz), 7.27 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 2.42-2.37 (m, 2H), 2.26-2.22 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.81-1.71 (m, 4H), 1.53 -1.47 (m, 4H), 1.23 (s, 6H), 1.00 (s, 6H). Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$, 475.2 ($M+1$), encontrado 475.1.

Ejemplo 94

ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4- β -ciano-1, 5-dimetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida

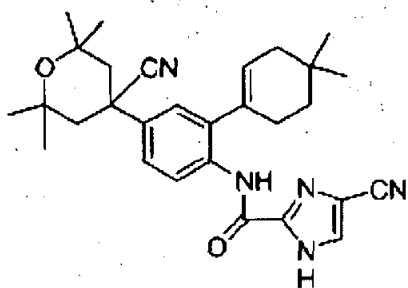


A una suspensión de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(3-hidroxi-

1,5-dimetil-8-oxa-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-fenil]-amida (21 mg, 0.044 mmol, como se preparó en el Ejemplo 93) en 1 mL de DCM a 0° C se agrega TMSCN (25 µL, 0.19 mmol) seguido por SnCl₄ (4 mg, 0.01 mmol) se disuelve en 0.08 mL de DCM. La reacción se calienta a temperatura ambiente y de nuevo se trata con 25 µL de TMSCN y luego SnCl₄ (8 mg, 0.02 mmol) en 0.2 mL de DCM. Después que la reacción llega a ser homogénea se agrega 1 mL de MeOH seguido por 2 mL de agua. La mezcla se agita durante 5 min, se agrega CHCl₃ (5 mL) y las capas se separan. La capa orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra en vacío. La purificación del residuo dos veces mediante TLC preparativo (5% de MeOH-CHCl₃, luego 50% de EtOAc-hexanos) proporciona el compuesto del título (6 mg, 28%). ¹H-RMN (CD₃OD; 400 MHz): δ 8.09 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.70 (s, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 5.66-5.64 (m, 1H), 2.80-2.56 (m, 4H), 2.22- 2.14 (m, 2H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 4H), 1.51-1.46 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.25 (s, 1H), 0.98 (s, 6H). Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para C₂₉H₃₃N₅O₂ 484.2 (M+1), encontrado 484.0.

Ejemplo 95

Ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [4-(4-ciano-2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil]-amida



El compuesto del título se preparó como se describió en el Ejemplo 94 utilizando ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico [2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-4-(4-hidroxi-2,2,6,6-tetra-metil-tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-amida (como se preparó en el Ejemplo 88): ^1H -RMN (CD_3OD ; 400 MHz): δ 8.47 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 8.00 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H, $J = 2.5, 8.6$ Hz), 7.52 (m, 1H), 5.94 (m, 1H), 2.53-2.49 (m, 4H), 2.25 (m, 2H), 2.02-1.99 (m, 2H), 1.79- 1.75 (m, 8H), 1.45 (s, 6H), 1.25 (s, 6H). Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2$, 486.2 (M+H), encontrado 486.2.

IV. Resultados

Inmunoensayo de Competición de Polarización de Fluorescencia

Se utiliza un inmunoensayo de competición de polarización de fluorescencia, autofosforilación para determinar la potencia para la inhibición del c-fms exhibido por los compuestos de fórmula I seleccionados. El ensayo se desarrolla en microplacas negras de 96 pozos (LJL BioSystems). El amortiguador de ensayo utilizado es 100 mM de ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina 1-etanesulfónico (HEPES), pH 7.5, 1 mM 1,4-ditio-DL-treitol (DTT), 0.01% (v/v) Tween-20. Los compuestos se diluyen en amortiguador de ensayo que

contiene 4% dimetilsulfoxido (DMSO) solo antes del ensayo. A cada pozo, se agrega 5 µL de compuesto seguido por la adición de 3 µL de una mezcla que contiene 33 nM c-fms (Johnson & Johnson PRD) y 16.7 mM MgCl₂ (Sigma) en amortiguador de ensayo. La reacción cinasa se inicia al agregar 2 µL de 5 mM ATP (Sigma) en amortiguador de ensayo. Las concentraciones finales en el ensayo fueron 10 nM c-fms, 1 mM ATP, 5 mM MgCl₂, 2% DMSO. Las reacciones de control se corren en cada placa: en pozos de control positivos y negativos, amortiguador de ensayo (hecho 4% en DMSO) se sustituye para el compuesto; adicionalmente, se reciben controles positivos 1.2 µL de 50 mM de ácido etilenodiaminetetraacético (EDTA).

Las placas se incuban a temperatura ambiente durante 45 min. Al final de la incubación, la reacción se apaga con 1.2 µL de 50 mM EDTA (EDTA no se agrega a los pozos de control positivos en este punto; ver anterior). Luego de una incubación de 5 min, cada pozo recibe 10 µL de una mezcla 1:1:3 de anticuerpo anti-fosfotirosina, 10X, trazador verde PTK, 10X (centrifugados), amortiguador de dilución FP, respectivamente (todos de Pan Vera, cat. # P2837). las placas se cubren, se incuban durante 30 min a temperatura ambiente y se lee la polarización de fluorescencia en el Analyst. La configuración del instrumento es: 485 nm de filtro de excitación; 530 nm de filtro de emisión; altura Z: media de pozo; factor G: 0.93. Bajo estas condiciones, los valores de polarización de fluorescencia para los controles positivos y negativos fueron aproximadamente 300 y 150, respectivamente, y se utiliza para definir el 100% y 0% de inhibición de la

reacción c-fms. Los valores IC50 reportados son promedios de tres mediciones independientes.

Ensayo de Macrófagos Derivados de Médula Ósea de Ratón CSF-1 Controlado

Se derivan Macrófagos al cultivar medula ósea de ratón en alfa-MEM complementado con 10% FCS y 50 ng/ml de CSF-1 de ratón recombinante en platos bacteriológicos. En el sexto día, macrófagos se retiran de los platos, se lavan y se resuspenden en 0.05 células por millón/ml en alfa-MEM que contiene 10% FCS. Cien ul de suspensión celular se distribuyen por pozo en placas de cultivo de 96 pozos. Los pozos se complementan adicionalmente con la adición de 50 ul de medio que contiene 15 ng/ml CSF-1, 3 uM de Indometacina, y 3X de una serie de dilución de los compuestos de prueba. Las células se cultivan durante 30 hrs a 37 grados y 5% CO2. Durante las seis horas finales, los cultivos se complementan con una adicional de 30 ul de medio que contiene una 1:500 de bromodeoxiuridina (BrDU). Al final del periodo de cultivo, las placas se giran a 1000 RPM durante un 1 minuto y 130 ul de medio se remueve con una pipeta y se reemplaza con 150 ul de una solución fijadora durante 1 hora a temperatura ambiente. El fijador se disipa luego de las placas y las placas se les permiten secar al aire. La incorporación de BrDU dentro de las células secas fijas se cuantifica utilizando ELISA específico.

La tabla 2 lista los resultados del ensayo para los compuestos representativos de la invención.

Ejemplo #	1 nM c-fms; ensayo de péptido Pi IC-50 (μM)	BMDM proliferación controlada de mCSF (ratón) IC-50 μM)
1	0.0007	0.004
2	0.00042	0.0022
3	0.0017	N/A
4	0.0018	0.014
5	0.0005	0.0024
6	0.0016	0.015
7	0.00067	0.011
8	0.004	0.015
9	0.0019	0.1
10	0.0079	>0.3
11	0.0029	0.035
12	0.0011	0.031
13	0.0008	0.0081
14	0.0039	0.0095
15	0.0029	0.014
16	0.00067	0.046
17	0.00056	>0.3
18	0.0036	0.3
19	0.0018	0.019
20	0.0018	0.02
21	0.0016	0.0079
22	0.0008	>0.3
23	0.0064	>0.3
24	0.0008	0.014
25	0.00049	0.0065
26	0.003	0.0053
27	0.0029	0.0045
28	0.0084	0.028
29	0.0016	0.011
30	0.0032	0.007
31	0.0014	0.003
32	0.0032	0.019
33	0.0037	0.033
34	0.0015	0.0172
35	0.0007	0.0058
87	0.0011	0.0082
88	0.0024	0.0064
89	0.013	0.02
90	0.0065	0.04
91	0.21	0.061
92	0.0022	0.012
93	0.0029	0.0089
94	0.082	>0.1
95	0.026	0.029

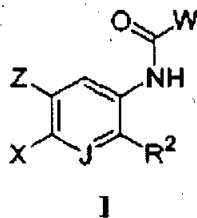
Mientras que la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, con los ejemplos proporcionados para propósito de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones usuales, adaptaciones y/o modificaciones ya que están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

Todas las publicaciones descritas en la anterior especificación se incorporan por lo tanto como referencias en su totalidad.

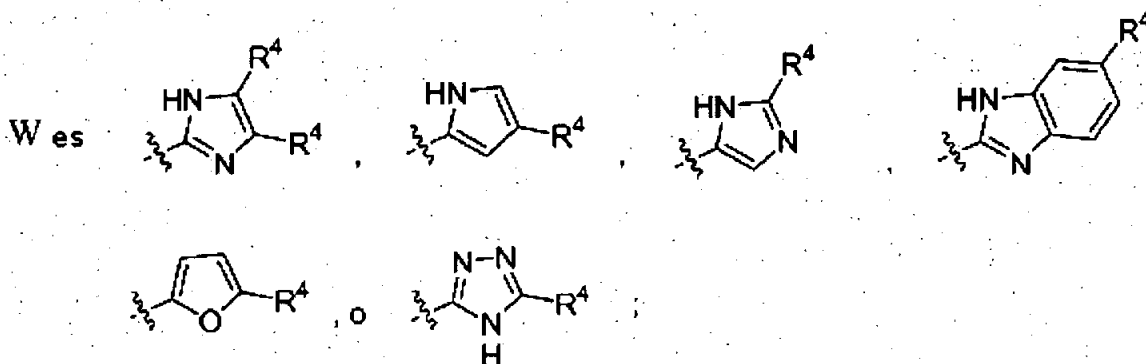
REIVINDICACIONES:

La invención reivindicada es:

1. Los compuestos novedosos de la Fórmula I



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



en donde cada R^4 es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , SalquiloC₍₁₋₄₎, SOalquiloC₍₁₋₄₎, SO₂alquiloC₍₁₋₄₎, -alquilo C₍₁₋₃₎, CO₂R^d, CONR^eR^f, $C\equiv CR^g$, o CN;

en donde R^d es H, o -alquilo C₍₁₋₃₎;

R^e es H, o -alquilo C₍₁₋₃₎;

R^f es H, o -alquilo C₍₁₋₃₎; Y

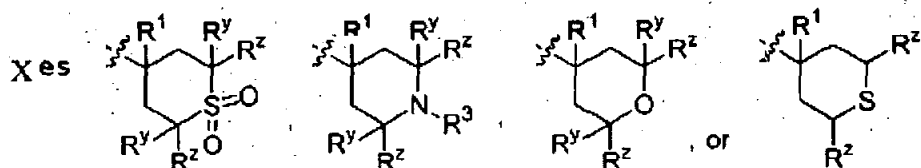
R^g es H, -CH₂OH, o -CH₂CH₂OH;

R² es cicloalquilo cicloalquenilo, espiro sustituido, heterociclilo, piperidinilo espiro sustituido, tiofenilo, dihidrosulfonopiranilo, fenilo, furanilo, tetrahidropiridilo, o dihidropiranilo,

cualquiera de los cuales se pueden sustituir independientemente con uno o dos de cada uno de los siguientes: cloro, fluoro, hidroxilo, alquilo (1-3), y alquilo C₍₁₋₄₎;

Z es H, F, o CH₃;

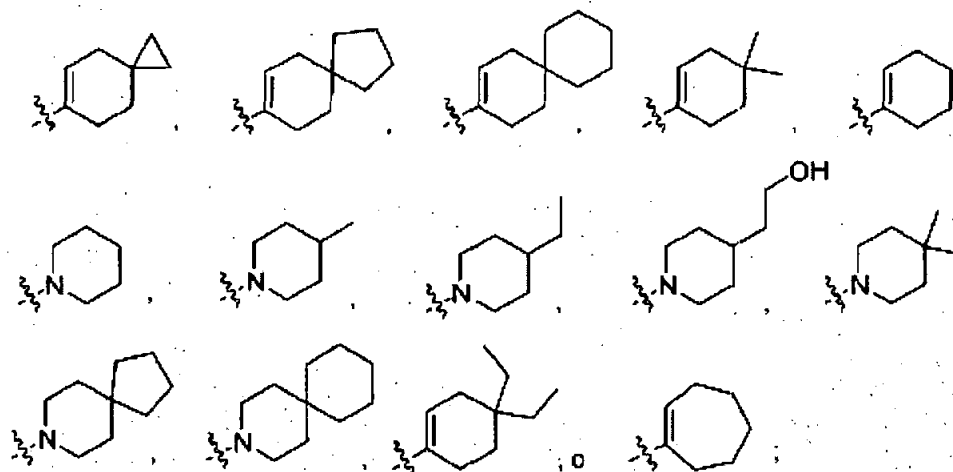
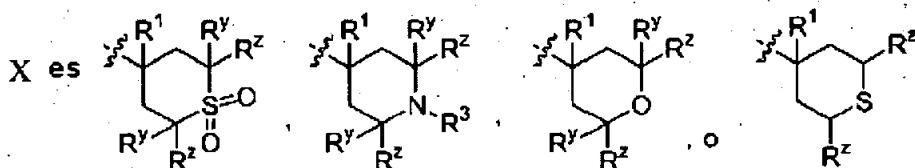
J es CH, o N;



en donde R¹ es -alquilo C₍₁₋₄₎, -OR^a, -CN, -NA¹A², -SO₂CH₃, -COOR^a, -CO₂CH₃, -CH₂- NA¹A², -CONA¹A², -CH₂OR^a, -OalquiloC₍₁₋₄₎OR^a, -NHCH₂CH₂CO₂R^a, -NHCH₂CH₂OR^a, -NR^aH₂CH₂NA¹A², -OalquiloC₍₁₋₄₎NA¹A², -OCH₂CO₂R^a, -CH₂CO₂R^a, -CH₂CH₂SO₂ alquilo C₍₁₋₄₎, -SO₂CH₂CH₂NA¹A², -SOCH₂CH₂NA¹A², -SCH₂CH₂NA¹A², -NHSO₂CH₂CH₂NA¹A², fenilo, imidazolilo, tiazolilo, 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-onilo, 4H-pirrololo[2,3-b]pirazinilo, piridinilo, [1,3,4]oxadiazolilo, 4H-[1,2,4]triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, [1,3,5]triazinilo, y [1,3,4]tiadiazolilo;

R² y R^y son independientemente H o -alquilo C₍₁₋₄₎, en donde ambos R² pueden tener *syn* o *anti* estereoquímica; alternativamente en donde ambos R² en una relación *syn* se pueden tomar juntos para formar -(CH₂)_n-, en donde n es 2 o 3;

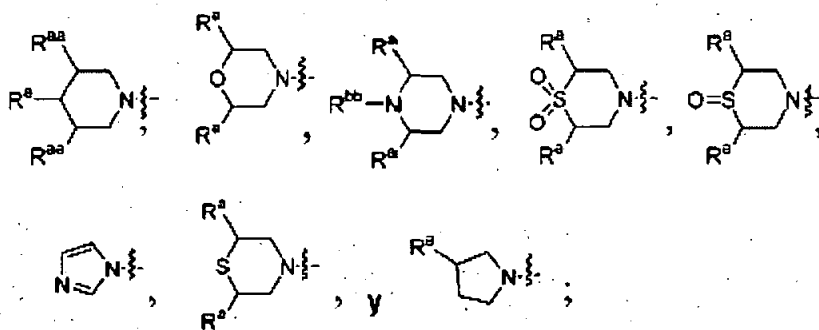
R³ es H, alquilo C₍₁₋₄₎, alquilo C₍₁₋₃₎-CF₃, CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂OR^a, -COCH₃, CONH₂, o CO₂R^a;

R^2 es Z es H;

en donde R^1 es $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOR}^a$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{CONA}^1\text{A}^2$, $-\text{CH}_2\text{OR}^a$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OR}^a$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$, $\text{OalquiloC}_{(1-4)}\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$, o tetrazolilo; A^1 es H, o $-\text{CH}_3$;

A^2 es H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{COCH}_3$, o $-\text{CH}_3$;

alternativamente, A^1 y A^2 se pueden tomar juntos con su nitrógeno unido para formar un anillo heterocíclico seleccionado de los siguientes:



R^a es H, o $-\text{alquilo C}_{(1-4)}$;

R^{aa} es H, o $-\text{alquilo C}_{(1-4)}$;

R^{bb} es H, $-\text{alquilo C}_{(1-4)}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ o $-\text{COCH}_3$;

R^y es H, o $-\text{CH}_3$;

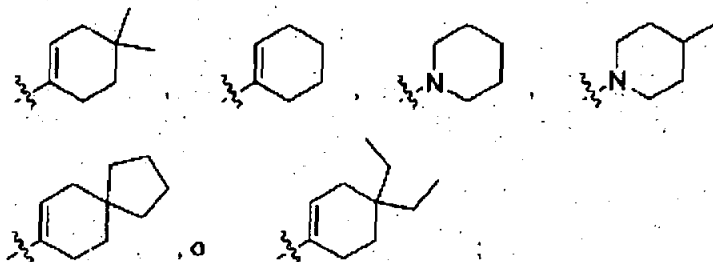
R^z es H, $-\text{CH}_3$, o se pueden tomar juntos as $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

R^3 es H, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, o $-\text{CO}_2\text{H}$.

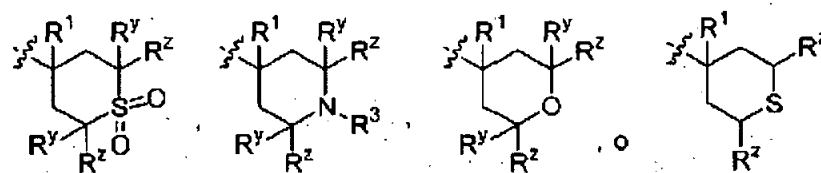
así como también solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptable de éstos.

3. Un compuesto de la Reivindicación 2 en donde

R^2 es



X es

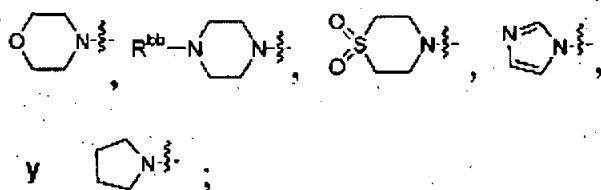


en donde R^1 es $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOH}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{O}$ alquilo $\text{C}(1-4)\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, o tetrazolilo;

A^1 es H, o $-\text{CH}_3$;

A^2 es H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{COCH}_3$, o $-\text{CH}_3$;

alternativamente, A^1 y A^2 se pueden tomar juntos con su nitrógeno unido para formar un anillo heterocíclico seleccionado de los siguientes:



R^{bb} es H, $-\text{alquilo C}(1-4)$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ o $-\text{COCH}_3$;

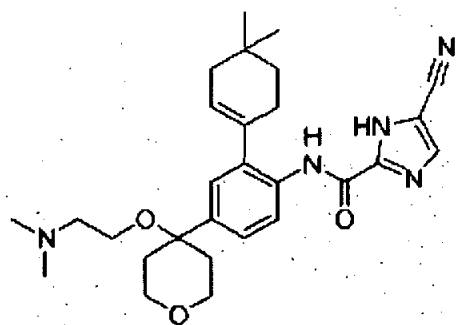
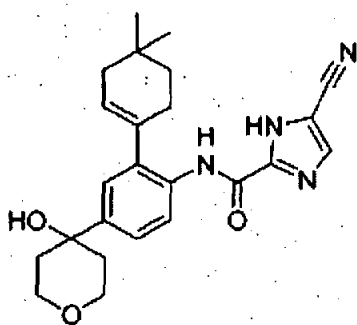
piperazinilo, N-methylpiperazinilo, piperazinyl-CH₂CO₂H, o tetrazolilo;

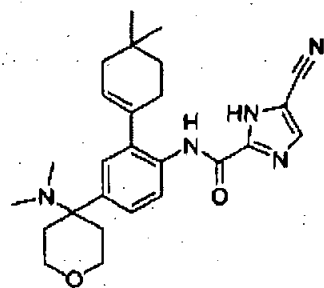
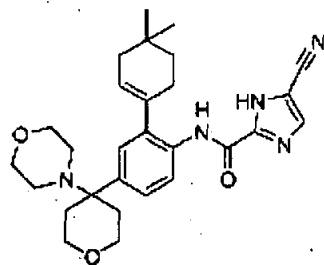
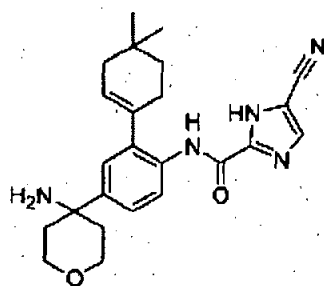
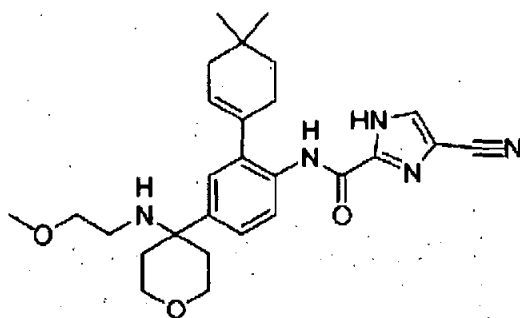
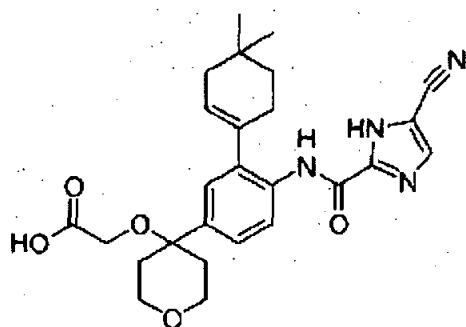
R² es H, o -CH₃;

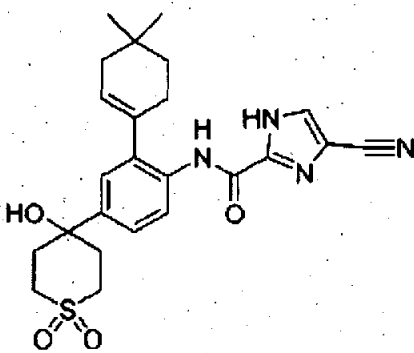
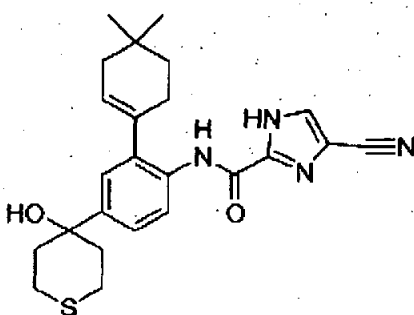
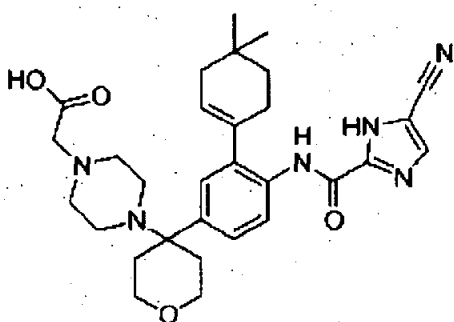
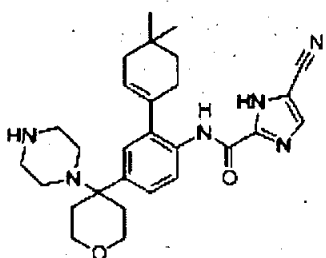
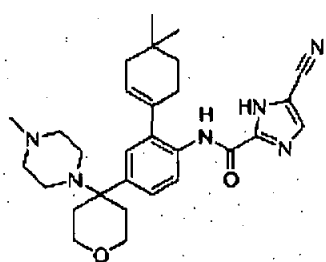
R³ es -COCH₃, -CH₂CF₃, o -CO₂H;

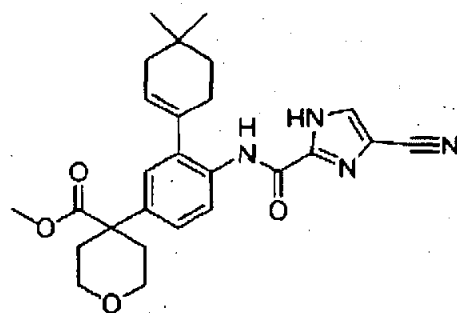
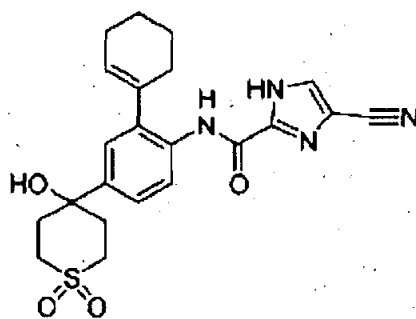
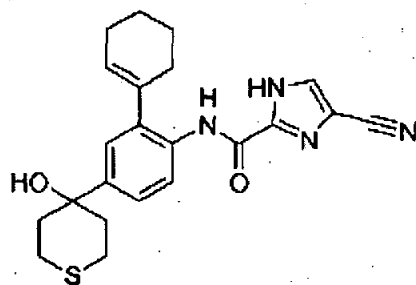
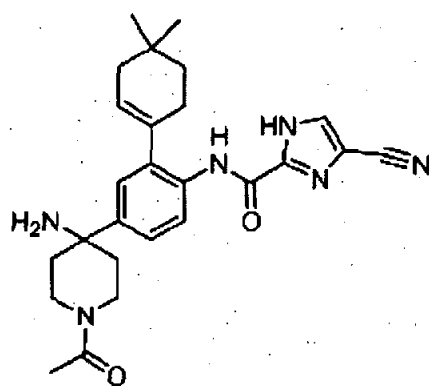
y sus sales, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptable de éstos

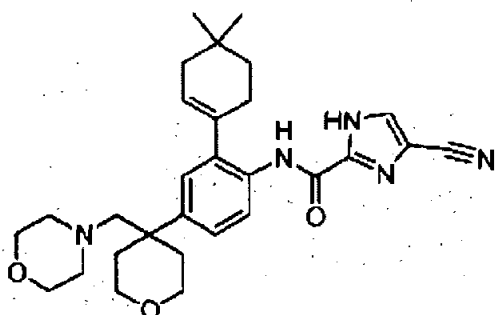
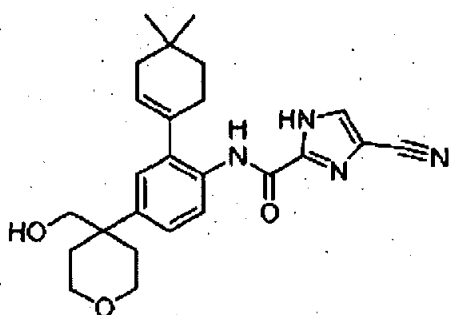
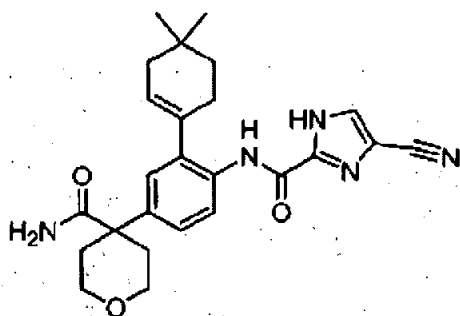
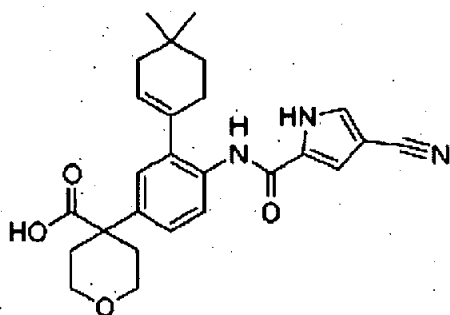
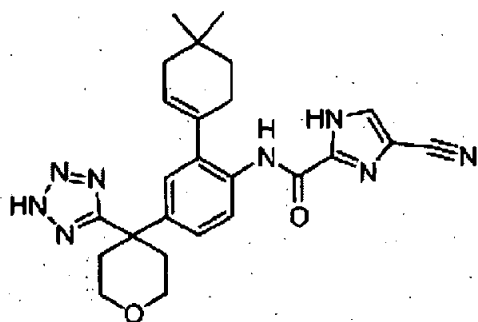
6. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

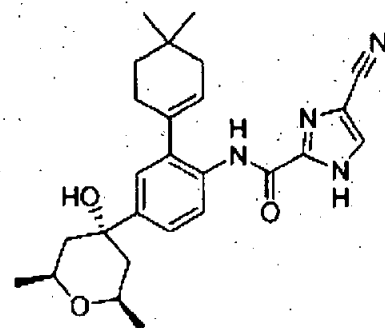
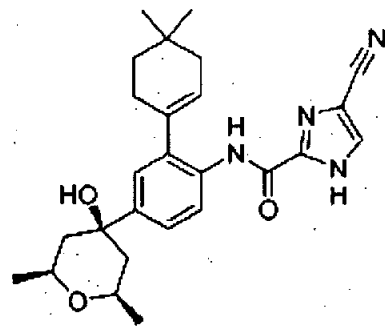
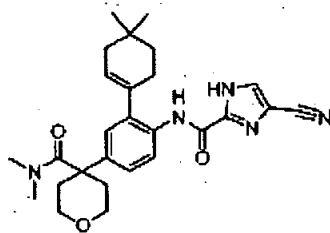
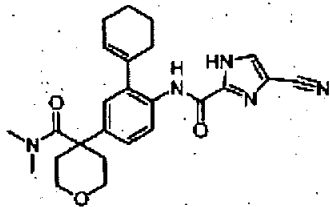
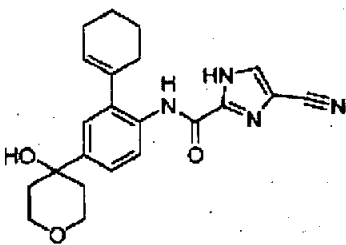


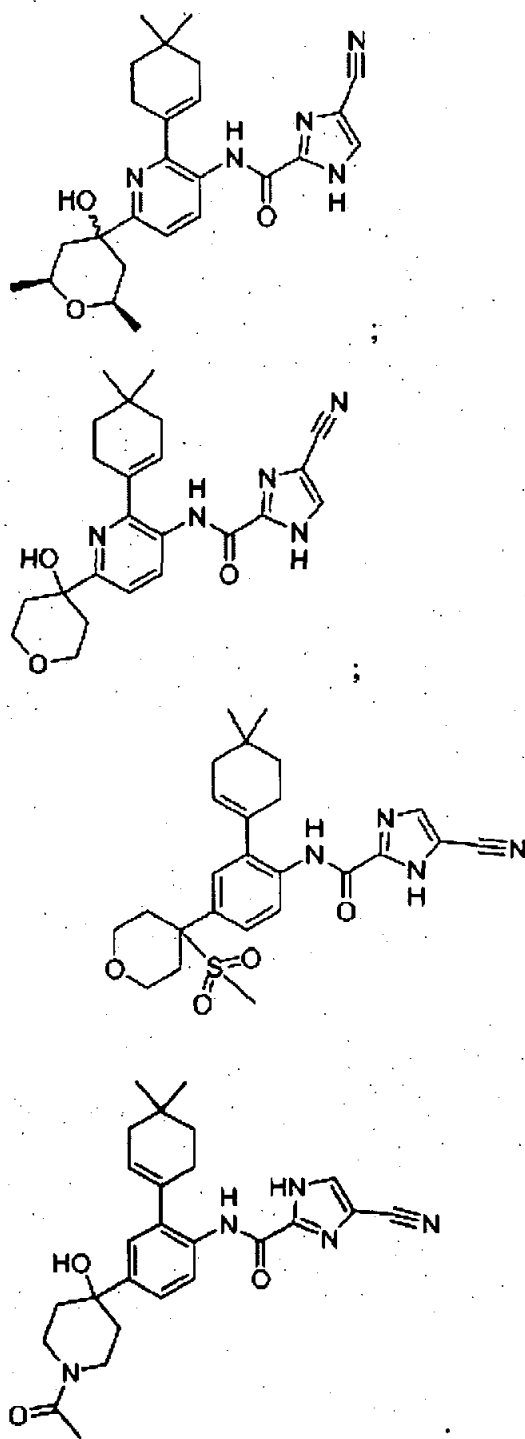






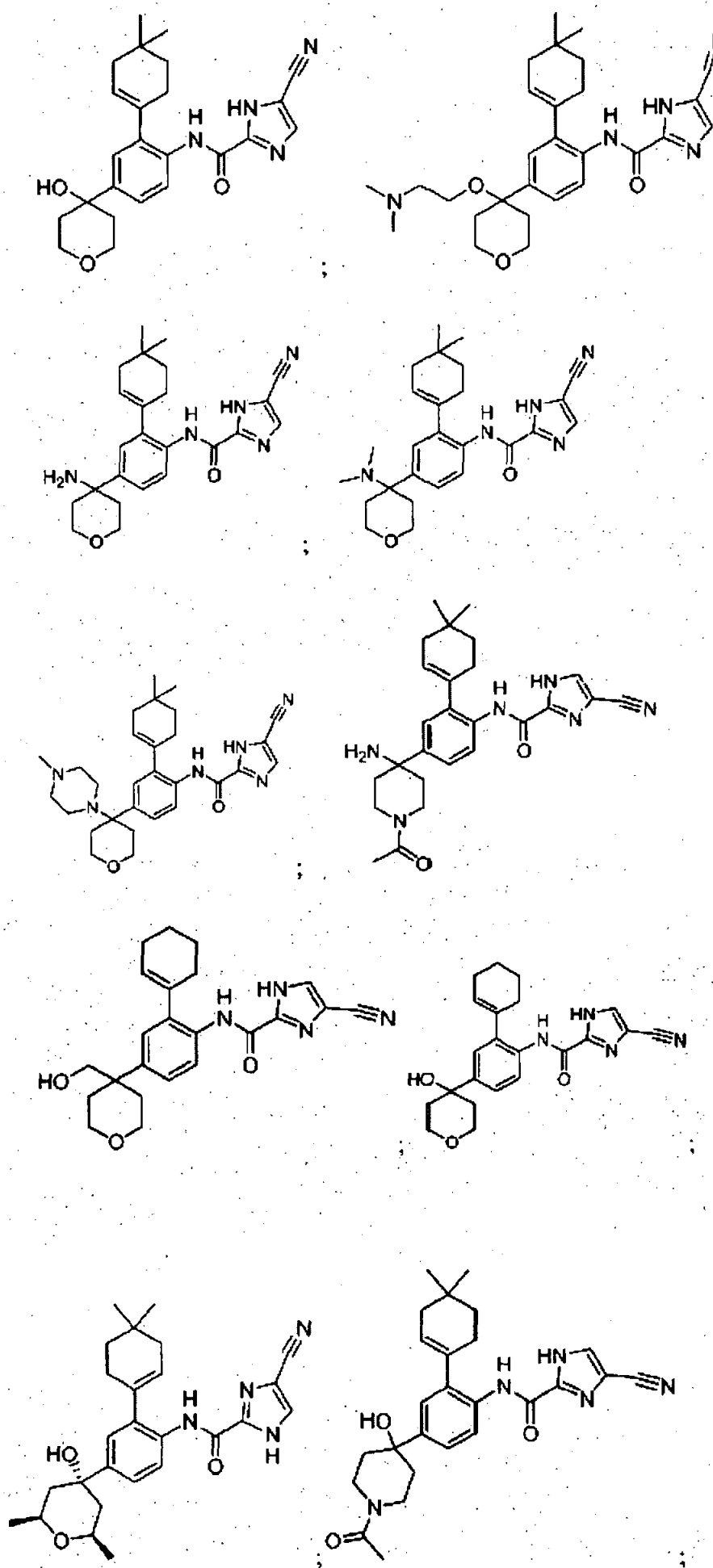






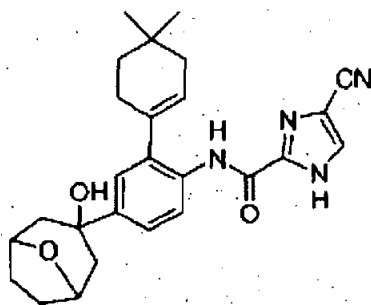
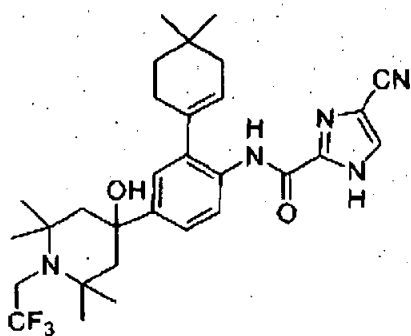
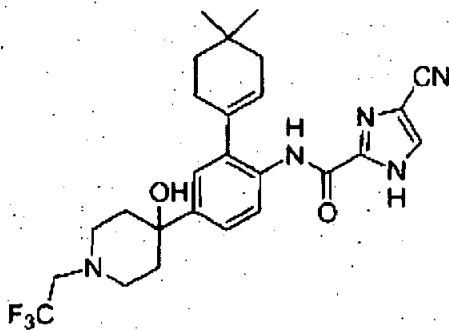
y s olvatos, h idratos, t autómeros y s ales
farmacéuticamente aceptables de éstos.

7. Un compuesto de la Reivindicación 6 seleccionado del grupo que consiste de:



y sus solvatos, hidratos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptable de éstos.

8. Un compuesto seleccionado del grupo de consiste de:



y sus solvatos, hidratos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptable de éstos.

9. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la Reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

10. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 10 g de por lo menos un compuesto de la Reivindicación 1.
11. Una forma de dosificación de acuerdo con la Reivindicación 10 adaptada para administración parenteral u oral.
12. Un método para inhibir actividad de proteína tirosina cinasa, que comprende poner en contacto la cinasa con una cantidad inhibidora efectiva de por lo menos un compuesto de la Reivindicación 1.
13. Un método de acuerdo con la Reivindicación 12, en donde la proteína tirosina cinasa es c-fms.
14. Un método para tratar inflamación en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la Reivindicación 1.
15. Un método para tratar cáncer en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la Reivindicación 1.
16. Un método para tratar enfermedad cardiovascular en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la Reivindicación 1.

17. Un método para tratar enfermedades con un componente inflamatorio que incluyen glomerulonefritis, enfermedad inflamatoria del intestino, falla de prótesis, sarcoidosis, enfermedad pulmonar obstructiva congestiva, fibrosis pulmonar idiopática, asma, pancreatitis, infección VIH, soriasis, diabetes, angiogenia relacionada con tumor, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, reestenosis, esquizofrenia o demencia de Alzheimer en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la Reivindicación 1.
18. Un método para tratar dolor, que incluye dolor óseo originado por metástasis de tumor u osteoartritis, o dolor visceral, inflamatorio, y neurogénico en un mamífero, que comprende administrar al mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la Reivindicación 1.
19. Un método para tratar osteoporosis, enfermedad de Paget, y otras enfermedades en las que la resorción ósea media la morbilidad que incluye artritis reumatoide, y otras formas de artritis inflamatoria, osteoartritis, falla de prótesis, sarcoma osteolítico, mieloma, y metástasis de tumor al hueso, que comprende administrar al mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la Reivindicación 1.

20. Un método para tratar y para evitar metástasis de cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer de mama, cáncer de próstata, carcinoma broncopulmonar, cáncer de colon, cáncer de estómago, y tricoleucemia, que comprende administrar al mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la Reivindicación 1.

21. Un método para tratar las enfermedades autoinmunes tales como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, y otras formas de artritis inflamatoria, soriasis, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple, o uveítis, que comprende administrar al mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de la Reivindicación 1.

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.018.193 MT/FOP 20070401/0.20.5.9
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	PRD-2661-PCT
I	Title of Invention	INHIBITORS OF C-FMS KINASE
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
II-5	Address	Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No.	732-524-3742
II-9	Facsimile No.	732-524-2808
II-10	e-mail	mappolli@corus.jnj.com
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	ILLIG, Carl R.
III-1-5	Address	25 Jonathan Drive Phoenixville, Pennsylvania 19460 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	BALLENTINE, Shelley K.
III-2-5	Address	1985 Armstrong Drive Lansdale, Pennsylvania 19446 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	CHEN, Jinsheng
III-3-5	Address	11 Fairwind Lane Exton, Pennsylvania 19341 United States of America
III-3-6	State of nationality	CN
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	DESJARLAIS, Renee Louise
III-4-5	Address	11 Cornwall Circle Saint Davids, Pennsylvania 19087 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, Sanath K.
III-5-5	Address	3822 Highland Drive Boothwyn, Pennsylvania 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)	TOMCZUK, Bruce E.
III-6-5	Address	333 Sonnet Lane Collegeville, Pennsylvania 19426 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)	WALL, Mark
III-7-5	Address	36 W. Mill Road Flourtown, Pennsylvania 19031 United States of America
III-7-6	State of nationality	CA
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)	WILSON, Kenneth
III-8-5	Address	119 Valley Place Media, Pennsylvania 19063 United States of America
III-8-6	State of nationality	US
III-8-7	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	One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, New Jersey 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	732-524-3742
IV-1-4	Facsimile No.	732-524-2808
IV-1-5	e-mail	mappolli@corus.jnj.com
IV-1-6	Agent's registration No.	27, 200
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IV-2-1	Name(s)	first named agent APPOLLINA, Mary A. (34,087)
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.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	20 April 2006 (20.04.2006)
VI-1-2	Number	60/793,667
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
VI-3	Incorporation by reference : where an element of the international application referred to in Article 11(1)(iii)(d) or (e) or a part of the description, claims or drawings referred to in Rule 20.5(a) is not otherwise contained in this international application but is completely contained in an earlier application whose priority is claimed on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(iii) were first received by the receiving Office, that element or part is, subject to confirmation under Rule 20.6, incorporated by reference in this international application for the purposes of Rule 20.6.	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

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	135	-
IX-3	Claims	18	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	160	
	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		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	/Mary A. Appollina/	
X-1-1	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.	
X-1-2	Name of signatory	Mary A. Appollina	
X-1-3	Capacity	Proxy Holder	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

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	
------	--	--

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 November 2007 (01.11.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/124319 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
C07D 233/90 (2006.01) A61K 31/382 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) A61K 31/41 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) A61K 31/4418 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01) A61P 13/00 (2006.01)
C07D 493/08 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/5355 (2006.01)

Collegeville, Pennsylvania 19426 (US). **WALL, Mark** [CA/US]; 36 W. Mill Road, Flourtown, Pennsylvania 19031 (US). **WILSON, Kenneth** [US/US]; 119 Valley Place, Media, Pennsylvania 19063 (US).

(74) Agents: **JOHNSON, Philip S.** et al.; 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, BH, 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, 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.

(21) International Application Number:

PCT/US2007/066868

(22) International Filing Date: 18 April 2007 (18.04.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/793,667 20 April 2006 (20.04.2006) US

(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, MT, 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).

(71) Applicant (for all designated States except US): **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.** [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

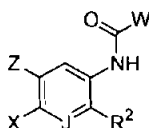
(75) Inventors/Applicants (for US only): **ILLIG, Carl, R.** [US/US]; 25 Jonathan Drive, Phoenixville, Pennsylvania 19460 (US). **BALLENTINE, Shelley, K.** [US/US]; 1985 Armstrong Drive, Lansdale, Pennsylvania 19446 (US). **CHEN, Jinsheng** [CN/US]; 11 Fairwind Lane, Exton, Pennsylvania 19341 (US). **DESJARLAIS, Renee, Louise** [US/US]; 11 Cornwall Circle, Saint Davids, Pennsylvania 19087 (US). **MEEGALLA, Sanath, K.** [US/US]; 3822 Highland Drive, Boothwyn, Pennsylvania 19061 (US). **TOMCZUK, Bruce, E.** [US/US]; 333 Sonnet Lane,

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

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: INHIBITORS OF C-FMS KINASE



(I)

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

WO 2007/124319 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/066868

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
INV.	C07D401/12	C07D233/90	C07D405/12	C07D405/14	C07D409/12
	C07D493/08	A61K31/4178	A61K31/5355	A61K31/496	A61K31/382
	A61K31/41	A61K31/4418	A61P13/00	A61P11/00	A61P35/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED					
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D					
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					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
A	WO 2004/096795 A (DIMENSIONAL PHARM INC [US]; PLAYER MARK R [US]; BAINBUR NAND [US]; BRA) 11 November 2004 (2004-11-11) page 19, line 9 - page 20, line 3; table 1				1
A	WO 2004/022525 A (NEUROSEARCH AS [DK]; DAHL BJARNE H [DK]; CHRISTOPHERSEN PALLE [DK]; EN) 18 March 2004 (2004-03-18) page 23, lines 8,9; claims 3-9				1
A	WO 01/49667 A (AVENTIS CROPS SCIENCE SA [FR]; AVENTIS PHARMA SA [FR]; BACQUE ERIC [FR];) 12 July 2001 (2001-07-12) compounds 32, 64, 102				1
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.					
* Special categories of cited documents:					
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance			*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		
E earlier document but published on or after the international filing date			*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		
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)			*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.		
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means			*G* document member of the same patent family		
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed					
Date of the actual completion of the international search 24 September 2007			Date of mailing of the international search report 01/10/2007		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Beysse-Kahana, Ellen		

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/066868

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. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 12-21 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/066868

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004096795 A	11-11-2004	CA 2536964 A1	11-11-2004
		EP 1631560 A2	08-03-2006
		MX PA05011503 A	31-05-2006
		US 2005004112 A1	06-01-2005
WO 2004022525 A	18-03-2004	AU 2003258491 A1	29-03-2004
WO 0149667 A	12-07-2001	AR 029462 A1	02-07-2003
		AT 340160 T	15-10-2006
		AT 325098 T	15-06-2006
		AU 3184301 A	16-07-2001
		AU 3185001 A	16-07-2001
		BG 106834 A	31-01-2003
		BR 0107241 A	09-07-2002
		BR 0107425 A	03-12-2002
		CA 2396299 A1	12-07-2001
		CA 2396306 A1	12-07-2001
		CN 1411445 A	16-04-2003
		CN 1394202 A	29-01-2003
		CZ 20022359 A3	16-10-2002
		CZ 20022360 A3	16-10-2002
		DE 60119283 T2	29-03-2007
		DE 60123210 T2	06-09-2007
		EP 1244627 A1	02-10-2002
		EP 1248771 A1	16-10-2002
		ES 2272440 T3	01-05-2007
		FR 2803592 A1	13-07-2001
		WO 0149666 A1	12-07-2001
		HU 0203958 A2	28-03-2003
		HU 0300139 A2	28-06-2003
		JP 2003519214 T	17-06-2003
		JP 2003519215 T	17-06-2003
		MX PA02006616 A	23-10-2002
		MX PA02006671 A	23-10-2002
		PL 365052 A1	27-12-2004
		PL 365057 A1	27-12-2004
		SK 9552002 A3	03-12-2002
		US 2006040995 A1	23-02-2006
		US 2003191113 A1	09-10-2003
		ZA 200203830 A	26-11-2003

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 08-116273

Fecha: 30 de Octubre de 2.008

Se certifica que:

Desde fecha 10 de Febrero de 1.997
del folio 88986 al folio 88991 del
libro de Protocolo No. 306, obra el poder No.
17154 conferido por JANSSEN PHARMACEUTICA
N.V. domiciliado(a) en BEERSE, BÉLGICA
a el (la) dr(a) JIMENA ESCOBAR URIBE Y/O
IGNACIO ESCOBAR URIBE.

Representante legal: los mismos

Facultad para desistir SI

Facultad para desistir: SI

Revisado: 202030



No. 08-116273- -00000-0000

Fecha: 2008-10-30 15:08:39 Dep: 2020 NULCERACIONE
Tra: 11 PATENTE/IIII Lvs: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 199



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [☒]

MODELO DE UTILIDAD [☐]

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

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]

DISEÑO INDUSTRIAL [☐]

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

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]

ESQUEMA DE TRAZADO [☐]

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

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]

Sandra Estigarribia
Firma Responsable

Fecha OCT-30-08

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA

2008-12-04

(Sistema de información)

Bogotá,
2020

Doctor(a)
ESCOBAR URIBE JIMENA
Apoderado(a) y/o Representante de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

REFERENCIA	Radicación No.	8 11627
	Solicitud internacional	PCT/US2
	Fecha inicio fase nacional	20/11/2
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

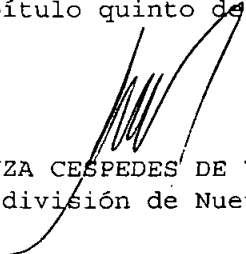
Nº 15545

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, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpall